

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202290931** (13) **A1**

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

**(43)** Дата публикации заявки  
**2022.08.30**

**(51)** Int. Cl. *C07D 401/04* (2006.01)  
*A61K 31/4439* (2006.01)  
*A61P 7/06* (2006.01)

**(22)** Дата подачи заявки  
**2015.02.05**

---

**(54) КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ПОЛИМОРФНЫЕ ФОРМЫ СВОБОДНОГО ОСНОВАНИЯ  
2-ГИДРОКСИ-6-((2-(1-ИЗОПРОПИЛ-1Н-ПИРАЗОЛ-5-ИЛ)ПИРИДИН-3-  
ИЛ)МЕТОКСИ)БЕНЗАЛЬДЕГИДА**

---

**(31)** 61/937,393; 61/937,404

**(32)** 2014.02.07

**(33)** US

**(62)** 201791587; 2015.02.05

**(71)** Заявитель:  
**ГЛОБАЛ БЛАД ТЕРАПЬЮТИКС,  
ИНК. (US)**

**(72)** Изобретатель:  
**Ли Чжэ, Пэрент Стефан Д., Хьюстон  
Тревис (US)**

**(74)** Представитель:  
**Нилова М.И. (RU)**

---

**(57)** В настоящей заявке раскрыты формы кристаллического десольвата свободного основания 2-гидрокси-6-((2-(1-изопропил-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)бензальдегида (или соединения 1), такие как форма I, форма II и вещество N свободного основания. Также раскрыты кристаллические сольваты свободного основания 2-гидрокси-6-((2-(1-изопропил-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)бензальдегида (или соединения 1).

**A1**

**202290931**

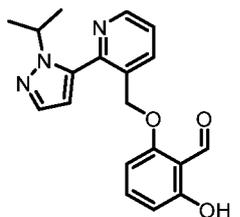
**202290931**

**A1**

# КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ПОЛИМОРФНЫЕ ФОРМЫ СВОБОДНОГО ОСНОВАНИЯ 2-ГИДРОКСИ-6-((2-(1-ИЗОПРОПИЛ-1Н-ПИРАЗОЛ- 5-ИЛ)ПИРИДИН-3-ИЛ)МЕТОКСИ)БЕНЗАЛЬДЕГИДА

## УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

2-Гидрокси-6-((2-(1-изопропил-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)бензальдегид представляет собой соединение, имеющее формулу:



Серповидноклеточная анемия представляет собой нарушение строения эритроцитов, встречающееся, в частности, у представителей африканского и средиземноморского происхождения. В основе серповидноклеточной анемии лежит гемоглобин серповидных эритроцитов (HbS), который содержит точечную мутацию относительно преобладающей последовательности пептида гемоглобина (Hb).

Гемоглобин (Hb) переносит молекулы кислорода от легких к разным тканям и органам по всему организму. Гемоглобин связывает и высвобождает кислород посредством конформационных изменений. Гемоглобин серповидных эритроцитов (HbS) содержит точечную мутацию, где глутаминовая кислота заменяется валином, позволяя HbS стать восприимчивым к полимеризации, чтобы придать HbS содержащим эритроцитам их характерную форму серпа. Серповидные клетки также являются более ригидными, чем нормальные эритроциты, и их недостаточная пластичность может привести к закупорке кровеносных сосудов. Существует потребность в терапевтических средствах, таких как 2-гидрокси-6-((2-(1-изопропил-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)бензальдегид, которые могут лечить нарушения, опосредованные Hb или аномальным Hb, таким как HbS.

При применении для лечения людей, важно, чтобы кристаллическая форма терапевтического средства, такая как 2-гидрокси-6-((2-(1-изопропил-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)бензальдегид, или его соль, сохраняла полиморфную и химическую стабильность, растворимость и другие физико-химические свойства в течение долгого времени и среди различных промышленных партий средства. Если

физико-химические свойства изменяются со временем и среди партий, введение терапевтически эффективной дозы становится проблематичным и может привести к токсичным побочным эффектам или неэффективной терапии, в особенности, если данный полиморф, до использования, распадается до менее активного, неактивного или токсичного соединения. Таким образом, важно выбрать форму кристаллического средства, которая является стабильной, производственно воспроизводимой и имеет физико-химические свойства, благоприятные для применения в качестве терапевтического средства.

Тем не менее, существующий уровень техники по-прежнему не дает прогнозов, какая кристаллическая форма агента будет иметь сочетание желаемых свойств и будет пригодна для введения человеку, и как получить средство в такой кристаллической форме.

## **КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

### **Десольваты**

Данное изобретение частично является результатом открытия, касающегося того, что соль HCl Соединения 1 диспропорционирует или теряет HCl и диспропорционирование соли HCl Соединения 1 в воде приводит к образованию свободного основания и реакция диспропорционирования была облегчена при воздействии повышенной влажности при влажном измельчении и в непосредственном контакте с водой (например, в суспензии). Соль сульфата Соединения 1 также диспропорционирует из некоторых растворителей, таких как диметилсульфоксид и метанол при осаждении водой. Выпаривание HCl наблюдалось в течение нескольких часов при выдерживании в условиях высушивания. Например, частичное превращение в свободное основание наблюдалось в течение 12 часов при 30°C. Соответственно, свободное основание Соединения 1 обладает более стабильной химической сущностью по сравнению с соответствующим хлоридом или сульфатом и подобной другой солью.

Было обнаружено, что 2-гидрокси-6-((2-(1-изопропил-1H-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)бензальдегид (или Соединение 1), то есть, свободное основание Соединения 1, может быть получено в виде одной или более десольватированных кристаллических форм, некоторые из которых рассматриваются здесь как кристаллическая Форма I, Форма II и Вещество N. В предпочтительных вариантах

реализации изобретения, свободное основание Соединения 1 представляет собой кристаллический десольват, такой как кристаллическая безводная форма. Свободное основание Соединения 1 может быть получено из соответствующей соли, такой как HCl-соль Соединения 1.

Были определены три безводные кристаллические формы свободного основания, названные Формы I, II и Вещество N Свободного Основания. Было обнаружено, что образование Формы I Свободного Основания вначале, преимущественно, происходит из суспензии. Увеличение времени нахождения в суспензии может вызывать трансформацию Формы I Свободного Основания в Форму II Свободного Основания, термодинамически более стабильную фазу по отношению к Форме I. Кроме того, было обнаружено, что Свободное Основание Вещества N может быть более стабильным по отношению к Формам I и II при комнатной температуре.

Было обнаружено, что Свободное Основание Вещества N энантиотропически более родственно Форме II и будет обратимо преобразовываться при определенной температуре перехода (по оценкам в данном документе при температуре примерно 40-42°C). При температуре выше температурного перехода, Свободное Основание Формы II проявляет свойства наиболее стабильной формы по отношению к Форме I и Веществу N. Таким образом, при рабочих температурах ниже 40°C, например, при 30°C, свободное основание Соединения 1 существует, преимущественно, в виде Вещества N, которое может иметь некоторое остаточное количество Формы II. Таким образом, при рабочих температурах выше 40°C, например, при 50°C, свободное основание Соединения 1 существует преимущественно в виде Формы II, которая может иметь некоторое остаточное количество Вещества N. При температуре 40°C наблюдается незначительный уровень преобразования между Веществом N и Формой II. Предусматривается, что этот процесс может происходить для суспензий свободного основания в некоторых растворителях и в твердом состоянии. В одном варианте реализации изобретения, одна или более кристаллических форм свободного основания Соединения 1 не претерпевают полиморфное превращение в условиях, подходящих для изготовления и хранения кристаллических форм.

#### *Форма I*

В одном варианте реализации изобретения, кристаллическое свободное основание Соединения 1 включает кристаллическую Форму I, которая характеризуется

эндотермическим пиком при  $(97 \pm 2)^\circ\text{C}$ , что было измерено методом дифференциальной сканирующей калориметрии. В другом варианте реализации изобретения, кристаллическая Форма I свободного основания кристаллического Соединения 1 характеризуется существенным отсутствием тепловых событий при температурах ниже эндотермического пика при  $(97 \pm 2)^\circ\text{C}$ , что было измерено методом дифференциальной сканирующей калориметрии. В другом варианте реализации изобретения, кристаллическая Форма I свободного основания кристаллического Соединения 1 характеризуется пиком порошковой рентгеновской дифракции (Cu K $\alpha$  излучение) при одном или более из  $12,82^\circ$ ,  $15,74^\circ$ ,  $16,03^\circ$ ,  $16,63^\circ$ ,  $17,60^\circ$ ,  $25,14^\circ$ ,  $25,82^\circ$  и  $26,44^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$ . В другом варианте реализации изобретения, кристаллическая Форма I свободного основания кристаллического Соединения 1 характеризуется порошковой рентгеновской дифракцией (Cu K $\alpha$  излучение) в значительной степени сходной с той, что показана на ФИГ. 3.

В другом варианте реализации изобретения, кристаллическая Форма I свободного основания кристаллического Соединения 1 характеризуется по меньшей мере одним пиком порошковой рентгеновской дифракции (Cu K $\alpha$  излучение), выбранным из  $12,82^\circ$ ,  $15,74^\circ$ ,  $16,03^\circ$ ,  $16,63^\circ$ ,  $17,60^\circ$ ,  $25,14^\circ$ ,  $25,82^\circ$  и  $26,44^\circ$  (каждое  $\pm 0,2^\circ 2\theta$ ). В другом варианте реализации изобретения, кристаллическая Форма I свободного основания кристаллического Соединения 1 характеризуется, по меньшей мере, двумя пиками порошковой рентгеновской дифракции (Cu K $\alpha$  излучение), выбранными из  $12,82^\circ$ ,  $15,74^\circ$ ,  $16,03^\circ$ ,  $16,63^\circ$ ,  $17,60^\circ$ ,  $25,14^\circ$ ,  $25,82^\circ$  и  $26,44^\circ$  (каждое  $\pm 0,2^\circ 2\theta$ ). В другом варианте реализации изобретения, кристаллическая Форма I свободного основания кристаллического Соединения 1 характеризуется, по меньшей мере, тремя пиками порошковой рентгеновской дифракции (Cu K $\alpha$  излучение), выбранными из  $12,82^\circ$ ,  $15,74^\circ$ ,  $16,03^\circ$ ,  $16,63^\circ$ ,  $17,60^\circ$ ,  $25,14^\circ$ ,  $25,82^\circ$  и  $26,44^\circ$  (каждое  $\pm 0,2^\circ 2\theta$ ).

В другом варианте реализации изобретения, Форма I характеризуется наличием 1, 2, 3, 4 или более пиков представленных ниже в таблице.

Наблюдаемые пики для Формы I, файл порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) 609973.

$2\theta$	$d$ расстояние (Å)	Интенсивность (%)
$5,52 \pm 0,20$	$16,021 \pm 0,602$	68
$12,82 \pm 0,20$	$6,906 \pm 0,109$	74
$15,03 \pm 0,20$	$5,897 \pm 0,079$	38

15,74 ± 0,20	5,629 ± 0,072	46
16,03 ± 0,20	5,530 ± 0,069	46
16,63 ± 0,20	5,331 ± 0,064	61
17,60 ± 0,20	5,040 ± 0,057	100
18,74 ± 0,20	4,736 ± 0,051	24
19,07 ± 0,20	4,654 ± 0,049	17
19,35 ± 0,20	4,587 ± 0,047	23
20,32 ± 0,20	4,370 ± 0,043	18
21,64 ± 0,20	4,106 ± 0,038	23
22,80 ± 0,20	3,901 ± 0,034	26
23,28 ± 0,20	3,821 ± 0,033	34
25,14 ± 0,20	3,543 ± 0,028	52
25,82 ± 0,20	3,451 ± 0,026	81
26,44 ± 0,20	3,371 ± 0,025	51
27,91 ± 0,20	3,197 ± 0,023	17
28,19 ± 0,20	3,165 ± 0,022	26

### *Форма II*

В другом варианте реализации изобретения, кристаллическое свободное основание Соединения 1 включает кристаллическую Форму II, которая характеризуется эндотермическим пиком при  $(97 \pm 2)^\circ\text{C}$ , что было измерено методом дифференциальной сканирующей калориметрии. В другом варианте реализации изобретения, кристаллическая Форма II свободного основания кристаллического Соединения 1 характеризуется существенным отсутствием тепловых событий при температурах ниже эндотермического пика при  $(97 \pm 2)^\circ\text{C}$ , что было измерено методом дифференциальной сканирующей калориметрии. В другом варианте реализации изобретения, кристаллическая Форма II свободного основания кристаллического Соединения 1 характеризуется пиком порошковой рентгеновской дифракции (Cu K $\alpha$  излучение) при одном или более из  $13,37^\circ$ ,  $14,37^\circ$ ,  $19,95^\circ$  или  $23,92^\circ 2\theta$ . В другом варианте реализации изобретения, кристаллическая Форма II свободного основания кристаллического Соединения 1 характеризуется порошковой рентгеновской дифракцией (Cu K $\alpha$  излучение) в значительной степени сходной с той, что показанна на ФИГ. 5.

В другом варианте реализации изобретения, кристаллическая Форма II свободного основания кристаллического Соединения 1 характеризуется по меньшей мере одним пиком порошковой рентгеновской дифракции (Cu K $\alpha$  излучение), выбранным из 13,37°, 14,37°, 19,95° и 23,92°2 $\theta$  (каждое  $\pm 0,2$  °2 $\theta$ ). В другом варианте реализации изобретения, кристаллическая Форма II свободного основания кристаллического Соединения 1 характеризуется, по меньшей мере, двумя пиками порошковой рентгеновской дифракции (Cu K $\alpha$  излучение), выбранными из 13,37°, 14,37°, 19,95° и 23,92°2 $\theta$  (каждое  $\pm 0,2$  °2 $\theta$ ). В другом варианте реализации изобретения, кристаллическая Форма II свободного основания кристаллического Соединения 1 характеризуется, по меньшей мере, тремя пиками порошковой рентгеновской дифракции (Cu K $\alpha$  излучение), выбранными из 13,37°, 14,37°, 19,95° и 23,92°2 $\theta$  (каждое  $\pm 0,2$  °2 $\theta$ ).

В другом варианте реализации изобретения, Форма II характеризуется наличием 1, 2, 3, 4 или более пиков, представленных ниже в таблице.

Наблюдаемые пики для Формы II, файл порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) 613881.

°2 $\theta$	<i>d</i> расстояние (Å)	Интенсивность (%)
5,62 $\pm$ 0,20	15,735 $\pm$ 0,581	24
12,85 $\pm$ 0,20	6,888 $\pm$ 0,108	22
12,97 $\pm$ 0,20	6,826 $\pm$ 0,106	21
13,37 $\pm$ 0,20	6,622 $\pm$ 0,100	100
14,37 $\pm$ 0,20	6,162 $\pm$ 0,087	56
15,31 $\pm$ 0,20	5,788 $\pm$ 0,076	21
16,09 $\pm$ 0,20	5,507 $\pm$ 0,069	23
16,45 $\pm$ 0,20	5,390 $\pm$ 0,066	69
16,75 $\pm$ 0,20	5,294 $\pm$ 0,064	32
16,96 $\pm$ 0,20	5,227 $\pm$ 0,062	53
19,95 $\pm$ 0,20	4,450 $\pm$ 0,045	39
20,22 $\pm$ 0,20	4,391 $\pm$ 0,043	20
23,18 $\pm$ 0,20	3,837 $\pm$ 0,033	38
23,92 $\pm$ 0,20	3,721 $\pm$ 0,031	41
24,40 $\pm$ 0,20	3,648 $\pm$ 0,030	44
24,73 $\pm$ 0,20	3,600 $\pm$ 0,029	22

24,99 ± 0,20	3,564 ± 0,028	50
25,12 ± 0,20	3,545 ± 0,028	28
25,39 ± 0,20	3,509 ± 0,027	51
25,70 ± 0,20	3,466 ± 0,027	21
26,19 ± 0,20	3,403 ± 0,026	27
26,72 ± 0,20	3,336 ± 0,025	30
27,02 ± 0,20	3,300 ± 0,024	25
27,34 ± 0,20	3,262 ± 0,024	23
28,44 ± 0,20	3,138 ± 0,022	20

В некоторых вариантах реализации, свободное основание кристаллического Соединения 1 включает кристаллическую Форму II. В некоторых предпочтительных вариантах, свободное основание кристаллического Соединения 1 включает кристаллическую Форму II и менее чем 25 мольных %, 10 мольных % или 5 мольных % кристаллической Формы I, кристаллического Вещества N или аморфных форм Соединения 1.

В предпочтительном варианте реализации изобретения, кристаллическую Форму II получают из суспензии, содержащей свободное основание Соединения 1 в гептане, из которой образуется и фильтруется кристаллическая Форма II. Таким образом, в некоторых вариантах реализации изобретения, кристаллическая Форма II содержит остаточный (1-500 частей на миллион) гептан. В другом предпочтительном варианте реализации изобретения, кристаллическую Форму II получают из суспензии, содержащей свободное основание Соединения 1 в воде, из которой образуется и фильтруется кристаллическая Форма II.

Кристаллическая Форма II обладает несколькими преимуществами по отношению к кристаллической Форме I или Веществу N. Например, кристаллическая Форма II может быть получена из суспензии, содержащей свободное основание Соединения 1 в гептане, которая является подходящей для протоколов надлежащей производственной практики (GMP). Кроме того, в наиболее предпочтительном варианте реализации изобретения, кристаллическая Форма II может быть получена из суспензии, содержащей свободное основание Соединения 1 в воде или HCl соли Соединения 1 в воде, тем самым уменьшая или устраняя необходимость в растворителе при перекристаллизации. Таким образом, в некоторых вариантах

реализации изобретения, кристаллическая Форма II Соединения 1 содержит менее 500 частей на миллион, 100 частей на миллион, менее 50 частей на миллион или менее 10 частей на миллион органического растворителя. Кроме того, Форма II имеет меньшую, чем Вещество N, склонность к агломерации при уменьшении размера, например, при измельчении. Таким образом, Форма II имеет большую, чем Вещество N, текучесть. Некоторые иллюстративные и не ограничивающие применение преимущества Формы II по сравнению с Веществом N (т.е. Формой N) показаны в таблице ниже.

ДААННЫЕ/ИСПЫТАНИЕ	РЕЗУЛЬТАТЫ/СТАТУС
Определение подходящего растворителя для масштабирования	<p><u>Форма N:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Ограниченное количество подходящих растворителей по сравнению с Формой II</li> <li>● Определен метил-трет-бутиловый эфир (МТБЕ) (подходит для GMP; III Класс растворителя)</li> <li>● Результаты масштабирования являются перспективными</li> </ul> <p><u>Форма II:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Больше вариантов для растворителей, чем для Формы N, включая H<sub>2</sub>O</li> <li>● Текущий растворитель представляет собой гептан (подходит для GMP; III Класс растворителя)</li> <li>● производится на уровне 5 кг</li> <li>● Время формирования быстрее, чем для Формы N (что может привести к сокращению времени производства на 2-3 дня)</li> <li>● Лучше восстановление, чем для Формы N</li> </ul>
Размер/Морфология Форм N и II	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Игольчатая морфология наблюдается для Формы N; вещество, состоящее из мелких и крупных частиц</li> <li>● Агломераты являются проблемой для Формы N по отношению к Форме II (меньший уровень агломерации наблюдается с использованием метода понижения энергии)</li> </ul>
Сравнение ФК Форм N и II	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Введение крысам оральным путем Форм N и II GBT440 приводило к сопоставимому воздействию при 100 &amp; 500 мг/кг</li> </ul>

### *Вещество N*

В другом варианте реализации изобретения, кристаллическое свободное основание Соединения 1 включает кристаллическое Вещество N, которое характеризуется

эндотермическим пиком при  $(95 \pm 2)^\circ\text{C}$ , что было измерено методом дифференциальной сканирующей калориметрии. Термины «Вещество N», «Форма N» и «полиморфная форма N» используются как взаимозаменяемые в настоящей заявке. В другом варианте реализации изобретения, кристаллическое Вещество N свободного основания кристаллического Соединения 1 характеризуется существенным отсутствием тепловых событий при температурах ниже эндотермического пика при  $(95 \pm 2)^\circ\text{C}$ , что было измерено методом дифференциальной сканирующей калориметрии. В другом варианте реализации изобретения, кристаллическое Вещество N свободного основания кристаллического Соединения 1 характеризуется пиком порошковой рентгеновской дифракции (Cu K $\alpha$  излучение) при одном или более из  $11,65^\circ$ ,  $11,85^\circ$ ,  $12,08^\circ$ ,  $16,70^\circ$ ,  $19,65^\circ$  или  $23,48^\circ 2\theta$ . В другом варианте реализации изобретения, кристаллическое Вещество N свободного основания кристаллического Соединения 1 характеризуется дифрактограммой порошка на рентгенограмме (Cu K $\alpha$  излучение) в значительной степени сходной с той, что показанна на ФИГ. 7.

В другом варианте реализации изобретения, кристаллическое Вещество N свободного основания кристаллического Соединения 1 характеризуется по меньшей мере одним пиком порошковой рентгеновской дифракции (Cu K $\alpha$  излучение), выбранным из  $11,65^\circ$ ,  $11,85^\circ$ ,  $12,08^\circ$ ,  $16,70^\circ$ ,  $19,65^\circ$  и  $23,48^\circ 2\theta$  (каждое  $\pm 0,2^\circ 2\theta$ ). В другом варианте реализации изобретения, кристаллическое Вещество N свободного основания кристаллического Соединения 1 характеризуется, по меньшей мере, двумя пиками порошковой рентгеновской дифракции (Cu K $\alpha$  излучение), выбранными из  $11,65^\circ$ ,  $11,85^\circ$ ,  $12,08^\circ$ ,  $16,70^\circ$ ,  $19,65^\circ$  и  $23,48^\circ 2\theta$  (каждое  $\pm 0,2^\circ 2\theta$ ). В другом варианте реализации изобретения, кристаллическое Вещество N свободного основания кристаллического Соединения 1 характеризуется, по меньшей мере, тремя пиками порошковой рентгеновской дифракции (Cu K $\alpha$  излучение), выбранными из  $11,65^\circ$ ,  $11,85^\circ$ ,  $12,08^\circ$ ,  $16,70^\circ$ ,  $19,65^\circ$  и  $23,48^\circ 2\theta$  (каждое  $\pm 0,2^\circ 2\theta$ ).

В другом варианте реализации изобретения, Вещество N характеризуется наличием 1, 2, 3, 4 или более пиков, представленных ниже в таблице.

Наблюдаемые пики для Вещества N, файл порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) 615765.

$2\theta$	$d$ расстояние (Å)	Интенсивность (%)
$5,55 \pm 0,20$	$15,924 \pm 0,595$	54

11,65 ± 0,20	7,597 ± 0,132	31
11,85 ± 0,20	7,468 ± 0,128	50
12,08 ± 0,20	7,324 ± 0,123	31
12,67 ± 0,20	6,987 ± 0,112	29
13,12 ± 0,20	6,748 ± 0,104	83
14,94 ± 0,20	5,929 ± 0,080	34
15,19 ± 0,20	5,832 ± 0,077	56
15,76 ± 0,20	5,623 ± 0,072	20
16,70 ± 0,20	5,310 ± 0,064	100
17,35 ± 0,20	5,112 ± 0,059	52
19,65 ± 0,20	4,517 ± 0,046	60
23,48 ± 0,20	3,789 ± 0,032	72
23,68 ± 0,20	3,757 ± 0,032	29
25,25 ± 0,20	3,527 ± 0,028	20
25,47 ± 0,20	3,497 ± 0,027	20
25,70 ± 0,20	3,466 ± 0,027	85
26,04 ± 0,20	3,422 ± 0,026	35
26,37 ± 0,20	3,380 ± 0,025	55

В некоторых предпочтительных вариантах реализации изобретения, свободное основание кристаллического Соединения 1 включает кристаллическое Вещество N и менее чем 25 мольных %, 10 мольных % или 5 мольных % кристаллических Форм I или II или аморфных форм Соединения 1.

В другом варианте реализации изобретения, кристаллическое Вещество N получают из суспензии, содержащей свободное основание Соединения 1 в метил-трет-бутиловом эфире (МТБЕ), из которого образуется и фильтруется кристаллическое Вещество N. Таким образом, в некоторых вариантах реализации изобретения кристаллическое Вещество N содержит остаточный (1-500 частей на миллион) МТБЕ.

Кристаллическое Вещество N обладает несколькими преимуществами по отношению к кристаллическим Формам I или II. Например, кристаллическое Вещество N может быть получено из суспензии, содержащей свободное основание Соединения 1 в МТБЕ, которая является подходящей для протоколов надлежащей производственной практики (GMP).

В некоторых вариантах реализации изобретения, кристаллические формы десольватов стабильны при контакте с водой, гептаном, изопропиловым эфиром (IPE), МТВЕ и толуолом и подобными другими растворителями.

В одном из вариантов реализации этой композиции, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей фармацевтически приемлемый наполнитель и кристаллическое свободное основание Соединения 1, содержащее одну или более из Формы I, Формы II или Вещества N.

В одном из вариантов реализации этого способа, настоящее изобретение относится к способу получения твердого кристаллического свободного основания Соединения 1, включающего, например, Форму I, Форму II и/или Вещество N.

В еще одном из вариантов реализации этого способа, предусмотрены способы увеличения сродства гемоглобина S к кислороду у субъекта, причем, способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества кристаллического свободного основания Соединения 1, включающего, например, Форму I, Форму II и/или Вещество N.

В еще одном из вариантов реализации этого способа, предусмотрены способы для лечения кислородной недостаточности, связанной с серповидноклеточной анемией у субъекта, причем, способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества кристаллического свободного основания Соединения 1, включающего, например, Форму I, Форму II и/или Вещество N.

Во всех случаях такого лечения, эффективное количество свободного основания Соединения 1, включающего, например, Форму I, Форму II и/или Вещество N, для пациента, проходящего лечение, уже раскрыты в данной области техники.

### **Сольваты**

Это изобретение частично является результатом открытия, в котором десольватированные полиморфы свободного основания Соединения 1 формируют сольватированные полиморфы с различными растворителями, предпочтительно, отличными от некоторых углеводородных растворителей, воды и простых эфиров.

Сольваты кристаллического свободного основания Соединения 1 (например, из ацетона, ацетонитрила, дихлорметана, диоксана, этанола, этилацетата, изопропилового спирта, метилэтилкетона (МЕК) и тетрагидрофурана), также

рассматриваются для использования, например, в качестве промежуточных соединений для регенерации кристаллического свободного основания десольватированного Соединения 1. Такие методы могут включать, без ограничения, подвержение сольвата условиям вакуума; и/или получение соли и ее диспропорционирование в воде с образованием десольвата; и/или суспендирование или промывка сольвата растворителем менее склонным к образованию сольвата, таким как гептан, ди-изопропиловый эфир (IPE), метил-трет-бутиловый эфир (MTBE) и толуол.

В одном из вариантов реализации такой композиции, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей фармацевтически приемлемый наполнитель и одну или более из сольватированных кристаллических форм, представленных в настоящей заявке.

В одном из вариантов реализации этого способа, данное изобретение относится к способу получения сольватированных кристаллических форм, представленных в настоящей заявке.

В еще одном из вариантов реализации этого способа, предусмотрены способы увеличения сродства гемоглобина S к кислороду у субъекта, причем, способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества одной или более сольватированных кристаллических форм, представленных в настоящей заявке.

В еще одном из вариантов реализации этого способа, предусмотрены способы для лечения кислородной недостаточности, связанной с серповидноклеточной анемией у субъекта, причем, способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества одной или более сольватированных кристаллических форм, представленных в настоящей заявке.

Во всех случаях такого лечения, эффективное количество свободного основания Соединения 1 для пациента, проходящего лечение, уже раскрыты в данной области техники.

### **КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ**

ФИГ. 1 представляет собой XRPD профиль кристаллической соли HCl до (вверху) и после (внизу) 5 минут суспендирования в воде.

ФИГ. 2 представляет собой XRPD профиль свободного основания Формы I (вверху), Формы II (в центре) и Вещества N (внизу).

ФИГ. 3 представляет собой XRPD профиль и предполагаемое индексирование для свободного основания Формы I.

ФИГ. 4 представляет собой тепловую характеристику для свободного основания Формы I.

ФИГ. 5 представляет собой XRPD профиль и предполагаемое индексирование для свободного основания Формы II.

ФИГ. 6 представляет собой тепловую характеристику для свободного основания Формы II.

ФИГ. 7 представляет собой XRPD профиль для свободного основания Вещества N.

ФИГ. 8 представляет собой тепловую характеристику для свободного основания Вещества N.

ФИГ. 9 изображает Диаграмму Энергия-Температура между Формами I, II и Веществом N свободного основания. Изобары энтальпии ( $H$ ) и свободной энергии ( $G$ ) для каждой формы изображены как функции температуры.  $\Delta H_f$  представляет собой теплоту плавления;  $T$  представляет собой температуру перехода;  $m$  представляет собой температуру плавления; индексы I, II, и N относятся к полиморфам. \*В условиях испытаний не было доступно достаточное количество информации, чтобы наглядно представить изобару свободной энергии Формы I ниже  $6^\circ\text{C}$  и выше предполагаемой температуры перехода  $T^{N-II}$ ; изобара скорее всего пересекает  $G_L$  при температуре ниже  $m^{II}$ , допуская возможность, что Форма I может быть энантиотропной с Формой II (где  $T^{I-II}$  происходит ниже  $6^\circ\text{C}$ ) и/или Веществом N (где или  $T^{I-N}$  происходит ниже  $T^{I-II}$  или  $T^{N-I}$  происходит выше  $T^{N-II}$ , но не оба одновременно). Изобары свободной энергии могут пересекаться друг с другом только один раз.

ФИГ. 10 изображает ЯМР спектр твердого состояния  $^{13}\text{C}$  для Форм I (внизу), II (в центре) и Вещества N (вверху) свободного основания. Форма I содержит одну молекулу на асимметричную единицу. Вещество N содержит четыре молекулы на асимметричную единицу. Как видно из ЯМР спектра твердого состояния  $^{13}\text{C}$ , Формы

II и N не подвергаются переходу более чем от 250 К до 340 К. Химические сдвиги слегка изменяются при изменении температуры (графически не проиллюстрировано).

ФИГ. 11 изображает ЯМР спектр твердого состояния  $^{15}\text{N}$  для Форм I (внизу), II (в центре) и Вещества N (вверху) свободного основания.

ФИГ. 12 изображает кривую дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) для свободного основания Вещества N.

ФИГ. 13 изображает DSC кривую для свободного основания Формы II.

ФИГ. 14 изображает DSC кривую для свободного основания Формы I.

ФИГ. 15 изображает профиль XRPD экспериментов по созреванию для свободного основания Соединения 1 при нескольких температурах.

ФИГ. 16 изображает предполагаемый профиль XRPD для сольватированного Вещества E.

ФИГ. 17 изображает предполагаемый профиль XRPD для сольватированного Вещества F.

ФИГ. 18 изображает предполагаемый профиль XRPD для сольватированного Вещества G.

ФИГ. 19 изображает предполагаемый профиль XRPD для сольватированного Вещества H.

ФИГ. 20 изображает предполагаемый профиль XRPD для сольватированного Вещества J.

ФИГ. 21 изображает предполагаемый профиль XRPD для сольватированного Вещества K.

ФИГ. 22 изображает предполагаемый профиль XRPD для сольватированного Вещества L.

ФИГ. 23 изображает предполагаемый профиль XRPD для сольватированного Вещества M.

ФИГ. 24 изображает предполагаемый профиль XRPD для сольватированного Вещества O.

ФИГ. 25 изображает сравнение XRPD профиля предполагаемых изоструктурных сольватов свободного основания Соединения 1. Сверху вниз: Вещество E от ацетона; Вещество F от ACN; Вещество G от DCM; Вещество H от диоксана; Вещество J от этанола; Вещество K от IPA/воды (также получено от IPA); и Вещество L от THF, Вещество M от MEK.

## **ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

Как отмечалось ранее, данное изобретение относится, в частности, к стабильному свободному основанию Соединения 1 и, в частности, к Форме I, Форме II или Веществу N свободного основания. Однако, перед более подробным обсуждением данного изобретения будут даны определения следующим терминам.

### Определения

Используемые в настоящей заявке следующие термины имеют следующие значения.

Формы единственного числа включают ссылки на формы множественного числа, если из контекста явно не следует иное. Так, например, ссылка на «соединение» включает в себя как одно соединение, так и множество различных соединений.

Термин «примерно» при использовании перед числовым обозначением, например, температуры, времени, количества и концентрации, в том числе диапазона, указывает приближения, которые могут варьироваться в пределах  $\pm 10\%$ ,  $\pm 5\%$  или  $\pm 1\%$ .

«Введение» относится к введению вещества в тело пациента. Может быть введено терапевтическое количество, которое может быть определено лечащим врачом или подобным специалистом. Пероральный путь введения является предпочтительным. Соответствующие термины и фразы «введение» и «применение», когда используются в отношении соединения или фармацевтической композиции (и их грамматические эквиваленты) обозначают как прямое введение, которое может быть введением пациенту медицинским работником, или самостоятельным введением пациентом, и/или не прямое введение, которое может быть действием в результате назначения препарата. Например, применению препарата пациентом соответствует ситуация, когда врач инструктирует пациента по самостоятельному введению препарата и/или предоставляет пациенту рецепт на препарат. В любом случае, применение влечет за собой доставку препарата в тело пациента.

«Кристаллический десольват» Соединения 1 представляет собой кристаллическую твердую форму свободного основания 2-гидрокси-6-((2-(1-изопропил-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)бензальдегида, такую как, например, кристаллическая Форма I, Форма II или Вещество N, как описано в настоящей заявке. Каждая из кристаллических решеток Формы I, Формы II или Вещества N является, в значительной степени, свободной от растворителей для кристаллизации. Тем не менее, любой присутствующий растворитель не входит в кристаллическую решетку и случайным образом распределен вне кристаллической решетки. Таким образом, кристаллы Формы I, Формы II или Вещества N, в значительной степени, могут содержать, вне кристаллической решетки, небольшие количества одного или нескольких растворителей, таких как растворители, используемые при их синтезе или кристаллизации. Используемое ранее «в значительной степени не содержит» и «малые количества» относятся к присутствию растворителей, предпочтительно, менее 10 000 частей на миллион (ppm), или, более предпочтительно, менее чем 500 частей на миллион.

«Кристаллический сольват» Соединения 1 представляет собой кристаллическую твердую форму свободного основания 2-гидрокси-6-((2-(1-изопропил-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)бензальдегида, где кристаллические решетки содержат один или более растворителей для кристаллизации.

«Характеризация» относится к получению данных, которые могут быть использованы для идентификации твердой формы соединения, например, для того, чтобы определить, является ли твердая форма аморфной или кристаллической и является ли она десольватированной или сольватированной. Способ, посредством которого характеризуются твердые формы, включает в себя анализ данных, собранных на полиморфных формах так, чтобы позволить любому обычному специалисту в данной области отличить одну твердую форму от других твердых форм, содержащих одно и то же вещество. Химическую идентичность твердых форм часто можно определить с использованием методов анализа в состоянии раствора, таких как ЯМР  $^{13}\text{C}$  или ЯМР  $^1\text{H}$ . Хотя они могут помочь идентифицировать вещество и молекулы растворителя для сольвата, такие методы анализа в состоянии раствора сами по себе не могут предоставить информацию о твердом состоянии. Однако, существуют твердотельные аналитические методы, которые могут быть использованы для получения информации о твердотельной структуре и выявления различий полиморфных

твердых форм между собой, таких как дифракция рентгеновских лучей на монокристаллах, дифракция рентгеновских лучей на порошке (XRPD), твердотельный ядерный магнитный резонанс (SS-ЯМР) и инфракрасная и Рамановская спектроскопия и тепловые методы, такие как дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC), твердотельный  $^{13}\text{C}$ -ЯМР, термогравиметрия (TG), точка плавления и микроскопия в горячем состоянии.

Для того, чтобы «охарактеризовать» твердую форму соединения, можно, например, собирать данные о XRPD твердых форм соединения и сравнивать XRPD пики для форм. Например, когда сравниваются только три твердые формы, например, Формы I и II и Вещество N и образец Формы I показывает пик под углом, при котором пики не появляются в случае образца Формы II или Вещества N, тогда этот пик для этого соединения отличает Форму I от Формы II и Вещества N и, в дальнейшем, выступает для характеристики Формы I. Набор пиков, которые отличают, например, Форму I от других известных форм представляет собой набор пиков, которые могут быть использованы для характеристики Формы I. Специалистам в данной области техники будет понятно, что зачастую существует несколько способов, в том числе несколько способов, использующих один и тот же аналитический метод, для характеристики твердых форм. Дополнительные пики также могут быть использованы, но они не являются необходимыми для того, чтобы охарактеризовать форму вплоть до целой дифракционной картины. Хотя все пики в пределах всего образца XRPD могут быть использованы для характеристики такой формы, подмножество этих данных может, и обычно используется, для характеристики формы.

XRPD образец является x-y графиком с дифракционным углом (обычно  $^{\circ} 2\theta$ ) на оси абсцисс и интенсивностью на оси ординат. Пики в пределах этого образца могут быть использованы для характеристики кристаллической твердой формы. Как и с любым измерением данных, присутствует вариабельность в данных XRPD. Часто, данные представлены исключительно в виде угла дифракции пиков, вместо того, чтобы включать интенсивность пиков, поскольку интенсивность пика может быть особенно чувствительной к подготовке проб (например, размеру частиц, содержанию влаги, содержанию растворителя и предпочтительным эффектам ориентации, которые влияют на чувствительность), таким образом, пробы одного и того же материала, подготовленные при различных условиях, могут приводить к получению незначительно различных дифрактограмм; эта вариабельность, как правило, является

большой, чем вариабельность в углах дифракции. Вариабельность угла дифракции также может быть чувствительной к подготовке проб. Другие источники вариабельности происходят из параметров инструмента и обработки исходных данных рентгенограммы: различные рентгеновские приборы работают с использованием различных параметров и это может привести к незначительно различным дифрактограммам одной и той же твердой формы аналогично тому, как различные программные пакеты обрабатывают данные рентгенограмм по-разному, что также приводит к вариабельности. Эти и другие источники вариабельности известны специалистам в области фармацевтики. Согласно этим источникам вариабельности, уровень вариабельности обычно присваивается на уровне  $\pm 0,2^\circ 2\theta$  по отношению к углам дифракции в XRPD образцах.

«Содержащий» или «включающий» означает, что композиции и способы включают перечисленные элементы, но не исключают другие. «Состоящий по существу из», при использовании для определения композиций и способов, означает исключение других элементов, имеющих какое-либо существенное значения для комбинации, для достижения заявленной цели. Таким образом, композиция, по существу, состоящая из элементов, как определено в настоящей заявке, не исключает другие вещества или этапы, которые не оказывают существенного влияния на основную(ые) и новую(ые) характеристику(и) заявленного изобретения. «Состоящий из» означает исключение более чем на уровне микроэлементов других ингредиентов и существенных этапов способа. Варианты реализации, определенные каждым из этих связующих терминов, находятся в пределах объема настоящего изобретения.

Форма II и Вещество N являются энантиотропными при температуре перехода (приблизительно при температуре  $42^\circ\text{C}$ ). Ниже этой температуры перехода, Вещество N свободного основания Соединения 1 является термодинамически более стабильной формой по отношению к Формам I и II. Выше этой температуры перехода, Форма II свободного основания Соединения 1 является термодинамически более стабильной формой по отношению к Форме I и Веществу N.

«Комнатная температура» относится к температуре  $(22 \pm 5)^\circ\text{C}$ .

«Терапевтически эффективное количество» или «терапевтическое количество» относится к количеству лекарственного средства или вещества, которое при введении пациенту, страдающему от состояния, будет оказывать желаемый терапевтический

эффект, например, облегчение, улучшение, смягчение или устранение одного или более проявлений состояния у пациента. Терапевтически эффективное количество будет варьироваться в зависимости от субъекта и состояния, подлежащего лечению, массы и возраста субъекта, тяжести состояния, конкретного состава или выбранного наполнителя, режима дозирования, которому необходимо следовать, регулярности введения, способа введения и т.п., все из вышеперечисленных факторов могут быть легко определены специалистом в данной области. Появление полного терапевтического эффекта не обязательно происходит при введении одной дозы и может происходить только после введения серии доз. Таким образом, терапевтически эффективное количество может быть введено в один или несколько приемов. Например, но без ограничения расстройств, терапевтически эффективное количество агента, в контексте лечения нарушений, связанных с гемоглобином S, относится к количеству агента, который облегчает, улучшает, смягчает или устраняет одно или более проявлений расстройств, связанных с гемоглобином S, у пациента.

«Лечение», «обработка» и «лечить» определяются как действия в отношении заболевания, расстройства или состояния с использованием вещества для уменьшения или смягчения вредоносного или любых других нежелательных последствий заболевания, расстройства или состояния и/или их симптомов. Лечение, в контексте использования в настоящей заявке, охватывает лечение пациента-человека и включает: (а) снижение риска возникновения состояния у пациента с выявленной предрасположенностью к заболеванию, но еще не диагностированной как состояние, (b) препятствование развитию состояния и/или (с) облегчение состояния, т.е. регрессия состояния и/или облегчение одного или более симптомов состояния. Для достижения целей по настоящему изобретению, благоприятные или желаемые клинические результаты включают, но не ограничиваются ими, улучшение общих гематологических показателей, уменьшение числа необходимых переливаний крови, снижение количества инфекций, уменьшение частоты возникновения кровотечений и тому подобное.

#### Выявление Форм I, II и Вещества N

Когда HCl-соль Соединения 1 подвергалась воздействию различных стрессовых условий, наблюдалось диспропорционирование гидрохлорида в воде с образованием свободного основания. Были определены, по меньшей мере, три безводные

кристаллические формы свободного основания, названные Формы I, II и Вещество N Свободного Основания. Было обнаружено, что, обычно, в первую очередь происходит образование Формы I Свободного Основания и увеличение времени нахождения в суспензии индуцирует превращение Формы I Свободного Основания в Форму II Свободного Основания, более термодинамически стабильную фазу по отношению к Форме I. Кроме того, было обнаружено, что Вещество N Свободного Основания является, по-видимому, наиболее стабильной формой по отношению к Формам I и II при комнатной температуре. Было обнаружено, что Вещество N Свободного Основания энантиотропически активно относительно Формы II и будет обратимо преобразовываться при определенной температуре перехода (по оценкам согласно настоящей заявке при температуре примерно 40-42°C). Выше температуры перехода, Форма II Свободного Основания, по-видимому, является наиболее стабильной формой по отношению к Форме I и Веществу N.

Частично основываясь на данных твердотельного ядерного магнитного резонанса было выявлено, что все три формы являются кристаллическими и имеют различные полиморфные формы. См. ФИГУРЫ 10 и 11. Форма I содержит одну молекулу на асимметричную единицу, Форма II содержит две молекулы на асимметричную единицу и Форма N содержит четыре молекулы на асимметричную единицу. См. спектры  $^{15}\text{N}$  на ФИГ. 11.

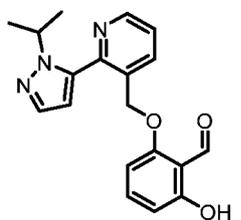
#### Десольваты Форм I, II и Вещества N

В одном варианте реализации изобретения, настоящее изобретение предусматривает кристаллический десольват свободного основания Соединения 1. Свободное основание кристаллического десольвата Соединения 1 может включать в себя одну или более полиморфов Формы I, Формы II и/или Вещества N. В некоторых вариантах реализации изобретения, свободное основание кристаллического десольвата Соединения 1 может включать полиморф Формы II. Предпочтительно, свободное основание кристаллического десольвата Соединения 1 может включать в себя полиморфы Формы II и/или Вещества N. Более предпочтительно, свободное основание кристаллического десольвата Соединения 1 может включать полиморф Вещества N. Еще более предпочтительно, свободное основание кристаллического десольвата Соединения 1, по существу, свободно от сольватированного полиморфа свободного основания Соединения 1. Кроме того, еще более предпочтительно,

свободное основание кристаллического десольвата Соединения 1, по существу, свободно от других десольватированных полиморфов свободного основания Соединения 1. «Свободный по существу» от компонента, как используется в настоящей заявке, относится к содержанию до примерно 5%, более предпочтительно до примерно 3%, и еще более предпочтительно до примерно 1% от компонента. Используемый в настоящей заявке сольват, также, включает в себя гидратированную форму.

### Сольваты Соединения 1

В одном аспекте изобретения, предоставляется кристаллический сольват Соединения 1:



Соединение 1

В некоторых вариантах реализации изобретения, кристаллический сольват, по существу, свободен от десольватированного полиморфа Соединения 1.

Многие из экспериментов по растворимости и просеиванию с использованием свободного основания Соединения 1 приводили к осаждению твердых частиц и были охарактеризованы как формирование сольвата с некоторыми растворителями. При определенных условиях не наблюдалось формирование сольватов из свободного основания Соединения 1 с использованием четырех растворителей, в том числе гептана, ди-изопропилового эфира (IPE), метил-трет-бутилового эфира (МТВЕ) и толуола. Формирование сольватов из свободного основания Соединения 1 наблюдалось в девяти растворителях, включая ацетон (Вещество Е), ацетонитрил (Вещество F), дихлорметан (Вещество G), диоксан (Вещество H), этанол (Вещество J), изопропиловый спирт или смесь воды и изопропилового спирта (Вещество K), тетрагидрофуран (Вещество L), метилэтилкетон «МЕК» (Вещество M), этилацетат (Вещество O) и диметилсульфоксид «DMSO» (Вещество P). Большинство из сольватов (т.е., вещества Е-Н, J-М, O и P) рассматриваются как изоструктурные. В некоторых вариантах реализации изобретения, кристаллический сольват включает в

себя один или более из Вещества Е, Вещества F, Вещества G, Вещества H, Вещества J, Вещества K, Вещества L, Вещества M, Вещества O или Вещества P.

Вещество Е может быть охарактеризовано, по меньшей мере, одним пиком порошковой рентгеновской дифракции (Cu K $\alpha$  излучение), выбранным из 8,69, 11,73, 12,10, 15,26, 16,11, 17,45, 22,39, 22,55 и 23,70  $\pm$  0,20. Вещество F может быть охарактеризовано, по меньшей мере, одним пиком порошковой рентгеновской дифракции (Cu K $\alpha$  излучение), выбранным из 8,47, 8,81, 12,75, 13,17, 14,92, 15,63, 17,01, 23,73 и 24,07  $\pm$  0,20. Вещество G может быть охарактеризовано, по меньшей мере, одним пиком порошковой рентгеновской дифракции (Cu K $\alpha$  излучение), выбранным из 8,47, 11,45, 12,62, 14,66, 15,69, 17,01, 18,47, 20,32, 22,61, 23,08, 23,43 и 23,70  $\pm$  0,20. Вещество H может быть охарактеризовано, по меньшей мере, одним пиком порошковой рентгеновской дифракции (Cu K $\alpha$  излучение), выбранным из 8,61, 11,67, 15,33, 16,28, 17,28, 22,58, 23,51 и 25,77  $\pm$  0,20. Вещество J может быть охарактеризовано, по меньшей мере, одним пиком порошковой рентгеновской дифракции (Cu K $\alpha$  излучение), выбранным из 8,52, 8,88, 12,79, 15,04, 15,61, 17,11, 22,81, 23,87, 24,17, 24,62 и 26,44  $\pm$  0,20. Вещество K может быть охарактеризовано, по меньшей мере, одним пиком порошковой рентгеновской дифракции (Cu K $\alpha$  излучение), выбранным из 8,52; 8,83, 11,35, 15,04, 15,74, 17,11, 23,46, 23,58, 24,08 и 25,99  $\pm$  0,20. Вещество L может быть охарактеризовано, по меньшей мере, одним пиком порошковой рентгеновской дифракции (Cu K $\alpha$  излучение), выбранным из 8,61, 8,78, 11,67, 14,94, 15,28, 16,14, 17,30, 22,75, 23,71 и 26,05  $\pm$  0,20; и Вещество M может быть охарактеризовано, по меньшей мере, одним пиком порошковой рентгеновской дифракции (Cu K $\alpha$  излучение), выбранным из 7,74, 10,05, 12,82, 15,33, 16,80, 20,82, 21,14, 25,80 и 26,97  $\pm$  0,20

Сольваты (такие, как ацетон, ацетонитрил, дихлорметан, диоксан, этанол, этилацетат, изопропиловый спирт, MEK, тетрагидрофуран или DMSO) могут быть использованы, например, в качестве промежуточных соединений для регенерации кристаллического десольвата свободного основания Соединения 1 с помощью нескольких способов, в том числе, подвергая сольват воздействию условий вакуума; и/или регенерацией соли HCl и диспропорционированием HCl; и/или промывкой сольвата растворителем менее склонным к образованию сольвата, таким как гептан, ди-изопропиловый эфир (IPE), метил-трет-бутиловый эфир (MTBE) и толуол.

Таблица 1. Данные, относящиеся к Сольватам свободного основания Соединения 1

Наименование	Растворитель для кристаллизации	Объем (Å <sup>3</sup> /Ячейка)	Число формульных единиц в ячейке	Объем формульной единицы * (Å <sup>3</sup> )	Индексированный результат
Вещество E	ацетон	968	2	484	ФИГ. 1
Вещество F	ACN	947	2	473	ФИГ. 2
Вещество G	DCM	959	2	480	ФИГ. 3
Вещество H	диоксан	977	2	488	ФИГ. 4
Вещество J	EtOH	943	2	472	ФИГ. 5
Вещество K	IPA	963	2	481	ФИГ. 6
Вещество L	THF	972	2	486	ФИГ. 7
Вещество M	MEK	3956	8	494	ФИГ. 8
Вещество O	EtOAc	-	-	-	ФИГ. 9
Вещество P**	DMSO	-	-	-	-

\* Значение, полученное делением объема ячейки, происходящей от предварительной индексации раствора, на число формульных единиц в ячейке. \*\* Вещество P наблюдали в виде смеси с «сульфатом формы I».

Некоторые предполагаемые пики различных сольватов, предусмотренных в настоящей заявке, представлены ниже в таблице. Некоторые пики, которые являются предпочтительно не пересекающимися, пики малых углов, пики с сильной интенсивностью не были определены. Пики были определены с расчетом на то, что состояние предпочтительной ориентации в образцах было неизвестно.

Таблица 2. Наблюдаемые пики для Вещества E.

$2\theta$	$d$ расстояние (Å)	Интенсивность (%)
8,41 ± 0,20	10,517 ± 0,256	13
8,69 ± 0,20	10,174 ± 0,239	100
11,73 ± 0,20	7,543 ± 0,130	17
12,10 ± 0,20	7,314 ± 0,122	20
13,00 ± 0,20	6,809 ± 0,106	15
14,02 ± 0,20	6,316 ± 0,091	5
14,77 ± 0,20	5,996 ± 0,082	16
15,26 ± 0,20	5,807 ± 0,077	34
15,81 ± 0,20	5,605 ± 0,071	7
16,11 ± 0,20	5,501 ± 0,069	20

16,48 ± 0,20	5,379 ± 0,066	11
16,65 ± 0,20	5,326 ± 0,064	11
16,88 ± 0,20	5,253 ± 0,063	3
17,26 ± 0,20	5,136 ± 0,060	9
17,45 ± 0,20	5,083 ± 0,058	32
20,02 ± 0,20	4,435 ± 0,044	2
20,92 ± 0,20	4,246 ± 0,041	13
21,91 ± 0,20	4,057 ± 0,037	20
22,39 ± 0,20	3,970 ± 0,035	49
22,55 ± 0,20	3,944 ± 0,035	37
22,81 ± 0,20	3,898 ± 0,034	16
23,36 ± 0,20	3,807 ± 0,032	12
23,70 ± 0,20	3,755 ± 0,032	61
24,37 ± 0,20	3,653 ± 0,030	12
24,85 ± 0,20	3,583 ± 0,029	5
25,42 ± 0,20	3,504 ± 0,027	2
25,89 ± 0,20	3,442 ± 0,026	8
26,19 ± 0,20	3,403 ± 0,026	40
26,97 ± 0,20	3,306 ± 0,024	3
27,61 ± 0,20	3,231 ± 0,023	16
28,24 ± 0,20	3,160 ± 0,022	2
28,48 ± 0,20	3,134 ± 0,022	5
28,69 ± 0,20	3,111 ± 0,021	7
29,83 ± 0,20	2,995 ± 0,020	4

**Таблица 3.** Наблюдаемые пики для Вещества F.

$2\theta$	$d$ расстояние (Å)	Интенсивность (%)
8,47 ± 0,20	10,434 ± 0,252	100
8,81 ± 0,20	10,039 ± 0,233	49
11,42 ± 0,20	7,752 ± 0,138	15
12,75 ± 0,20	6,942 ± 0,110	27
13,17 ± 0,20	6,723 ± 0,103	21
13,87 ± 0,20	6,384 ± 0,093	7
14,61 ± 0,20	6,064 ± 0,084	13

14,92 ± 0,20	5,936 ± 0,080	43
15,51 ± 0,20	5,713 ± 0,074	24
15,63 ± 0,20	5,671 ± 0,073	43
15,96 ± 0,20	5,553 ± 0,070	15
17,01 ± 0,20	5,212 ± 0,062	31
17,26 ± 0,20	5,136 ± 0,060	4
17,70 ± 0,20	5,011 ± 0,057	9
18,17 ± 0,20	4,883 ± 0,054	4
18,79 ± 0,20	4,724 ± 0,050	10
19,35 ± 0,20	4,587 ± 0,047	4
19,49 ± 0,20	4,555 ± 0,047	3
20,02 ± 0,20	4,435 ± 0,044	4
20,29 ± 0,20	4,377 ± 0,043	9
21,06 ± 0,20	4,219 ± 0,040	11
21,33 ± 0,20	4,167 ± 0,039	4
22,71 ± 0,20	3,915 ± 0,034	27
23,11 ± 0,20	3,848 ± 0,033	15
23,73 ± 0,20	3,749 ± 0,031	42
24,07 ± 0,20	3,698 ± 0,031	59
24,65 ± 0,20	3,612 ± 0,029	87
24,95 ± 0,20	3,569 ± 0,028	6
25,20 ± 0,20	3,534 ± 0,028	5
25,69 ± 0,20	3,468 ± 0,027	15
26,52 ± 0,20	3,361 ± 0,025	61
26,79 ± 0,20	3,328 ± 0,025	10
27,02 ± 0,20	3,300 ± 0,024	9

**Таблица 4.** Наблюдаемые пики для Вещества G.

$2\theta$	$d$ расстояние (Å)	Интенсивность (%)
8,47 ± 0,20	10,434 ± 0,252	45
8,76 ± 0,20	10,096 ± 0,235	12
11,45 ± 0,20	7,729 ± 0,137	76
12,62 ± 0,20	7,015 ± 0,113	36
13,09 ± 0,20	6,765 ± 0,105	10
13,87 ± 0,20	6,384 ± 0,093	5

14,66 ± 0,20	6,044 ± 0,083	39
14,92 ± 0,20	5,936 ± 0,080	26
15,33 ± 0,20	5,782 ± 0,076	7
15,69 ± 0,20	5,647 ± 0,072	88
16,01 ± 0,20	5,536 ± 0,070	8
16,76 ± 0,20	5,289 ± 0,063	15
17,01 ± 0,20	5,212 ± 0,062	29
17,50 ± 0,20	5,068 ± 0,058	5
17,60 ± 0,20	5,040 ± 0,057	4
18,13 ± 0,20	4,892 ± 0,054	5
18,47 ± 0,20	4,804 ± 0,052	21
19,55 ± 0,20	4,540 ± 0,046	4
20,01 ± 0,20	4,439 ± 0,044	5
20,32 ± 0,20	4,370 ± 0,043	20
21,11 ± 0,20	4,209 ± 0,040	15
22,61 ± 0,20	3,932 ± 0,035	42
22,88 ± 0,20	3,887 ± 0,034	9
23,08 ± 0,20	3,854 ± 0,033	28
23,43 ± 0,20	3,797 ± 0,032	56
23,70 ± 0,20	3,755 ± 0,032	48
24,12 ± 0,20	3,690 ± 0,030	13
24,42 ± 0,20	3,646 ± 0,030	100
25,05 ± 0,20	3,555 ± 0,028	7
25,40 ± 0,20	3,506 ± 0,027	26
26,36 ± 0,20	3,382 ± 0,025	50
26,57 ± 0,20	3,355 ± 0,025	7
26,82 ± 0,20	3,324 ± 0,025	27
27,07 ± 0,20	3,294 ± 0,024	10

**Таблица 5.** Наблюдаемые пики для Вещества Н.

$^{\circ}2\theta$	$d$ расстояние (Å)	Интенсивность (%)
8,61 ± 0,20	10,273 ± 0,244	48
8,81 ± 0,20	10,039 ± 0,233	20
11,67 ± 0,20	7,586 ± 0,132	32
12,10 ± 0,20	7,314 ± 0,122	11

12,79 ± 0,20	6,924 ± 0,110	9
14,56 ± 0,20	6,085 ± 0,084	4
14,87 ± 0,20	5,956 ± 0,081	22
15,33 ± 0,20	5,782 ± 0,076	42
15,76 ± 0,20	5,623 ± 0,072	18
16,28 ± 0,20	5,445 ± 0,067	51
16,73 ± 0,20	5,299 ± 0,064	9
17,28 ± 0,20	5,132 ± 0,060	61
17,68 ± 0,20	5,016 ± 0,057	3
20,47 ± 0,20	4,338 ± 0,042	12
21,38 ± 0,20	4,157 ± 0,039	7
21,83 ± 0,20	4,072 ± 0,037	4
22,23 ± 0,20	3,999 ± 0,036	9
22,58 ± 0,20	3,938 ± 0,035	100
22,95 ± 0,20	3,876 ± 0,034	6
23,11 ± 0,20	3,848 ± 0,033	14
23,51 ± 0,20	3,783 ± 0,032	88
24,37 ± 0,20	3,653 ± 0,030	13
24,65 ± 0,20	3,612 ± 0,029	10
25,77 ± 0,20	3,457 ± 0,027	41
26,67 ± 0,20	3,342 ± 0,025	7
26,97 ± 0,20	3,306 ± 0,024	5
27,66 ± 0,20	3,225 ± 0,023	3
28,11 ± 0,20	3,174 ± 0,022	4
28,61 ± 0,20	3,120 ± 0,022	6
28,96 ± 0,20	3,083 ± 0,021	4
29,23 ± 0,20	3,055 ± 0,021	3
29,63 ± 0,20	3,015 ± 0,020	3

**Таблица 6.** Наблюдаемые пики для Вещества J.

$^{\circ}2\theta$	$d$ расстояние (Å)	Интенсивность (%)
8,52 ± 0,20	10,373 ± 0,249	100
8,88 ± 0,20	9,964 ± 0,229	39
11,33 ± 0,20	7,809 ± 0,140	22
12,79 ± 0,20	6,924 ± 0,110	25

13,12 ± 0,20	6,748 ± 0,104	24
13,94 ± 0,20	6,354 ± 0,092	4
14,47 ± 0,20	6,120 ± 0,085	14
15,04 ± 0,20	5,890 ± 0,079	42
15,61 ± 0,20	5,677 ± 0,073	56
15,84 ± 0,20	5,594 ± 0,071	16
17,11 ± 0,20	5,181 ± 0,061	33
17,40 ± 0,20	5,097 ± 0,059	4
17,82 ± 0,20	4,979 ± 0,056	8
18,12 ± 0,20	4,897 ± 0,054	3
18,90 ± 0,20	4,695 ± 0,050	11
19,39 ± 0,20	4,579 ± 0,047	5
19,62 ± 0,20	4,525 ± 0,046	4
20,16 ± 0,20	4,406 ± 0,044	8
20,96 ± 0,20	4,239 ± 0,040	12
22,81 ± 0,20	3,898 ± 0,034	27
23,15 ± 0,20	3,843 ± 0,033	9
23,28 ± 0,20	3,821 ± 0,033	7
23,87 ± 0,20	3,729 ± 0,031	34
24,17 ± 0,20	3,683 ± 0,030	52
24,62 ± 0,20	3,616 ± 0,029	95
25,20 ± 0,20	3,534 ± 0,028	5
25,77 ± 0,20	3,457 ± 0,027	13
26,44 ± 0,20	3,371 ± 0,025	70
26,71 ± 0,20	3,338 ± 0,025	10
27,21 ± 0,20	3,278 ± 0,024	7

**Таблица 7.** Наблюдаемые пики для GBT 000440, Вещество К.

$2\theta$	$d$ расстояние (Å)	Интенсивность (%)
8,52 ± 0,20	10,373 ± 0,249	75
8,83 ± 0,20	10,020 ± 0,232	33
11,35 ± 0,20	7,797 ± 0,139	29
12,52 ± 0,20	7,071 ± 0,114	21
12,90 ± 0,20	6,861 ± 0,108	24
13,92 ± 0,20	6,361 ± 0,092	4

14,49 ± 0,20	6,113 ± 0,085	18
15,04 ± 0,20	5,890 ± 0,079	41
15,34 ± 0,20	5,775 ± 0,076	17
15,74 ± 0,20	5,629 ± 0,072	57
15,93 ± 0,20	5,564 ± 0,070	13
16,61 ± 0,20	5,336 ± 0,065	7
17,11 ± 0,20	5,181 ± 0,061	33
17,70 ± 0,20	5,011 ± 0,057	7
18,00 ± 0,20	4,928 ± 0,055	4
18,38 ± 0,20	4,826 ± 0,053	13
19,04 ± 0,20	4,662 ± 0,049	4
19,74 ± 0,20	4,498 ± 0,046	5
20,21 ± 0,20	4,395 ± 0,043	11
20,99 ± 0,20	4,232 ± 0,040	12
22,70 ± 0,20	3,918 ± 0,034	22
22,90 ± 0,20	3,884 ± 0,034	17
23,46 ± 0,20	3,791 ± 0,032	45
23,58 ± 0,20	3,773 ± 0,032	70
24,08 ± 0,20	3,695 ± 0,030	100
24,75 ± 0,20	3,597 ± 0,029	6
25,19 ± 0,20	3,536 ± 0,028	21
25,99 ± 0,20	3,429 ± 0,026	71
26,71 ± 0,20	3,338 ± 0,025	11
27,36 ± 0,20	3,260 ± 0,024	9
28,11 ± 0,20	3,174 ± 0,022	4
28,69 ± 0,20	3,111 ± 0,021	9

**Таблица 8.** Наблюдаемые пики для Вещества L.

$2\theta$	$d$ расстояние (Å)	Интенсивность (%)
8,61 ± 0,20	10,273 ± 0,244	79
8,78 ± 0,20	10,077 ± 0,235	38
11,67 ± 0,20	7,586 ± 0,132	35
12,17 ± 0,20	7,274 ± 0,121	19
12,94 ± 0,20	6,844 ± 0,107	14
14,07 ± 0,20	6,293 ± 0,090	3

14,62 ± 0,20	6,057 ± 0,084	5
14,94 ± 0,20	5,929 ± 0,080	25
15,28 ± 0,20	5,800 ± 0,076	50
15,93 ± 0,20	5,564 ± 0,070	18
16,14 ± 0,20	5,490 ± 0,068	49
16,33 ± 0,20	5,429 ± 0,067	9
16,70 ± 0,20	5,310 ± 0,064	9
16,85 ± 0,20	5,263 ± 0,063	6
17,30 ± 0,20	5,127 ± 0,060	52
17,63 ± 0,20	5,030 ± 0,057	6
18,37 ± 0,20	4,830 ± 0,053	3
20,14 ± 0,20	4,409 ± 0,044	5
20,59 ± 0,20	4,314 ± 0,042	14
21,53 ± 0,20	4,128 ± 0,038	11
22,01 ± 0,20	4,038 ± 0,037	3
22,44 ± 0,20	3,961 ± 0,035	27
22,75 ± 0,20	3,910 ± 0,034	72
23,10 ± 0,20	3,851 ± 0,033	20
23,31 ± 0,20	3,816 ± 0,033	19
23,48 ± 0,20	3,789 ± 0,032	12
23,71 ± 0,20	3,752 ± 0,031	100
24,48 ± 0,20	3,636 ± 0,029	20
24,70 ± 0,20	3,604 ± 0,029	4
24,93 ± 0,20	3,571 ± 0,028	3
25,59 ± 0,20	3,482 ± 0,027	5
25,72 ± 0,20	3,464 ± 0,027	5
26,05 ± 0,20	3,420 ± 0,026	62
26,59 ± 0,20	3,352 ± 0,025	6
27,14 ± 0,20	3,286 ± 0,024	8
27,83 ± 0,20	3,206 ± 0,023	8
28,38 ± 0,20	3,145 ± 0,022	3
28,78 ± 0,20	3,102 ± 0,021	8
29,05 ± 0,20	3,074 ± 0,021	4
29,36 ± 0,20	3,042 ± 0,020	3

**Таблица 9.** Наблюдаемые пики для Вещества М.

$2\theta$	$d$ расстояние (Å)	Интенсивность (%)
7,74 ± 0,20	11,424 ± 0,303	100
8,34 ± 0,20	10,601 ± 0,260	4
10,05 ± 0,20	8,806 ± 0,178	17
12,82 ± 0,20	6,906 ± 0,109	46
13,05 ± 0,20	6,783 ± 0,105	4
14,17 ± 0,20	6,249 ± 0,089	2
14,54 ± 0,20	6,092 ± 0,085	6
14,99 ± 0,20	5,910 ± 0,079	16
15,33 ± 0,20	5,782 ± 0,076	47
15,53 ± 0,20	5,707 ± 0,074	21
16,80 ± 0,20	5,278 ± 0,063	27
18,33 ± 0,20	4,839 ± 0,053	3
19,17 ± 0,20	4,630 ± 0,048	22
20,19 ± 0,20	4,399 ± 0,044	23
20,82 ± 0,20	4,266 ± 0,041	32
21,14 ± 0,20	4,202 ± 0,040	27
21,29 ± 0,20	4,173 ± 0,039	14
22,01 ± 0,20	4,038 ± 0,037	13
22,28 ± 0,20	3,991 ± 0,036	23
22,93 ± 0,20	3,879 ± 0,034	6
23,35 ± 0,20	3,810 ± 0,032	11
24,00 ± 0,20	3,708 ± 0,031	14
24,25 ± 0,20	3,670 ± 0,030	3
24,88 ± 0,20	3,578 ± 0,029	11
25,54 ± 0,20	3,488 ± 0,027	9
25,80 ± 0,20	3,453 ± 0,027	94
26,97 ± 0,20	3,306 ± 0,024	27
27,63 ± 0,20	3,229 ± 0,023	2
28,41 ± 0,20	3,142 ± 0,022	7
28,54 ± 0,20	3,127 ± 0,022	8
29,03 ± 0,20	3,076 ± 0,021	3
29,30 ± 0,20	3,049 ± 0,020	7
29,63 ± 0,20	3,015 ± 0,020	15

Фармацевтические композиции

В других вариантах реализации этой композиции, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей фармацевтически приемлемый наполнитель и кристаллическое свободное основание Соединения 1, предпочтительно, содержащее один или более полиморфов Формы I, Формы II и/или Вещества N.

Такие композиции могут быть составлены для различных путей введения. Хотя композиции, подходящие для перорального введения, вероятно, будут использоваться чаще, другие пути введения могут быть использованы, включая внутривенный, внутриартериальный, легочный, ректальный, назальный, вагинальный, лингвальный, внутримышечный, внутривнутрикожный, внутрикожный, внутричерепной, подкожный и трансдермальный пути. Подходящие лекарственные формы для введения любого из соединений, описанных в настоящей заявке, включают таблетки, капсулы, пилюли, порошки, аэрозоли, суппозитории, парентеральные и пероральные жидкости включая суспензии, растворы и эмульсии. Можно также применять лекарственные формы с замедленным высвобождением, например, в форме трансдермального пластыря. Все лекарственные формы могут быть получены с использованием способов, которые являются стандартными в данной области техники (см., например, Remington's Pharmaceutical Sciences, 16<sup>th</sup> ed., A. Oslo editor, Easton Pa. 1980).

Фармацевтически приемлемые наполнители являются нетоксичными, облегчают введение и не оказывают отрицательного влияния на терапевтическую пользу соединения по настоящему изобретению. Такие наполнители могут быть любыми: твердыми, жидкими, полутвердыми или, в случае аэрозольной композиции, газообразным наполнителем, который является общедоступным специалисту в данной области техники. Фармацевтические композиции в соответствии с настоящим изобретением получают при помощи традиционных средств с использованием способов, известных из уровня техники.

Композиции, раскрытые в настоящей заявке, можно применять в сочетании с каким-либо из носителей и наполнителей, обычно применяемых в фармацевтических препаратах, например, тальком, гуммиарабиком, лактозой, крахмалом, стеаратом магния, маслом какао, водными или неводными растворителями, маслами, производными парафина, гликолями и т. д. К препаратам, в частности к препаратам

для перорального введения, также можно добавлять красители и ароматизаторы. Растворы могут быть получены с использованием воды или физиологически совместимых органических растворителей, таких как этанол, 1,2-пропиленгликоль, полигликоли, диметилсульфоксид, жирные спирты, триглицериды, частичные эфиры глицерина и тому подобное.

Твердые фармацевтические наполнители включают крахмал, целлюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, тальк, глюкозу, лактозу, сахарозу, желатин, солод, рис, муку, мел, силикагель, стеарат магния, стеарат натрия, глицеролмоностеарат, хлорид натрия, сухое обезжиренное молоко и т. п. Жидкие и полужидкие наполнители могут быть выбраны из глицерина, пропиленгликоля, воды, этанола и различных масел, в том числе масел нефтяного, животного, растительного или синтетического происхождения, например, арахисового масла, соевого масла, минерального масла, кунжутного масла и т. д. В определенных вариантах реализации изобретения, композиции, предусмотренные в настоящей заявке, содержат один или более из  $\alpha$ -токоферола, гуммиарабика и/или гидроксипропилцеллюлозы.

В одном варианте реализации настоящее изобретение предусматривает составы с замедленным высвобождением, такие как депонированные лекарственные средства или пластыри, содержащие эффективное количество соединения, представленного в настоящей заявке. В другом варианте реализации пластырь дополнительно содержит гуммиарабик или гидроксипропилцеллюлозу отдельно или в комбинации в присутствии альфа-токоферола. Предпочтительно, гидроксипропилцеллюлоза имеет среднюю молекулярную массу от 10 000 до 100 000. В более предпочтительном варианте реализации изобретения, гидроксипропилцеллюлоза имеет среднюю молекулярную массу от 5 000 до 50 000.

Соединения и фармацевтические композиции по настоящему изобретению можно применять отдельно или в комбинации с другими соединениями. При введении с другим средством совместное введение может осуществляться любым образом, при котором фармакологические эффекты обоих средств проявляются у пациента в одно и то же время. Таким образом, совместное введение не требует, чтобы для введения как соединения по настоящему изобретению, так и другого средства использовали одну фармацевтическую композицию, ту же лекарственную форму или даже тот же путь введения, или чтобы два средства вводились точно в одно и то же время.

Однако, по существу, совместное введение будет наиболее удобным при одновременном использовании той же лекарственной формы и того же способа введения. Очевидно, такое введение, преимущественно, происходит при помощи доставки обоих активных ингредиентов одновременно в новой фармацевтической композиции в соответствии с настоящим изобретением.

### Способы подготовки и лечения

#### Десольваты

В другом аспекте, настоящее изобретение относится к способу получения кристаллического десольвата свободного основания Соединения 1. В одном варианте реализации изобретения, представленного в настоящей заявке, предлагается способ получения кристаллического свободного основания Соединения 1, включающий суспендирование или контактирование HCl соли Соединения 1 с водой и диссоциацию HCl с целью получения свободного основания Соединения 1. В одном варианте реализации изобретения, подготовленный кристаллический десольват свободного основания Соединения 1 включает одну или более из Формы I, Формы II и Вещества N.

В еще одном из вариантов реализации этого способа, представлены способы увеличения сродства гемоглобина S к кислороду у субъекта, причем, способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества кристаллического свободного основания Соединения 1. В некоторых вариантах реализации изобретения, кристаллическое свободное основание Соединения 1 является десольватом. В одном варианте реализации изобретения, кристаллическое свободное основание Соединения 1 включает одну или более из Формы I, Формы II и Вещества N.

В еще одном из вариантов реализации этого способа, представлены способы для лечения кислородной недостаточности, связанной с серповидноклеточной анемией у субъекта, причем, способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества кристаллического свободного основания Соединения 1. В некоторых вариантах реализации изобретения, кристаллическое

свободное основание Соединения 1 является десольватом. В одном варианте реализации изобретения, кристаллическое свободное основание Соединения 1 включает одну или более из Формы I, Формы II и Вещества N.

В дополнительных аспектах настоящего изобретения представлен способ для лечения заболевания серповидноклеточной анемии, причем, способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества кристаллического свободного основания Соединения 1. В некоторых вариантах реализации изобретения, кристаллическое свободное основание Соединения 1 является десольватом. В одном варианте реализации изобретения, кристаллическое свободное основание Соединения 1 включает одну или более из Формы I, Формы II и Вещества N. В дополнительных аспектах настоящего изобретения предоставляется способ лечения рака, легочного расстройства, инсульта, боязни высоты, язвы, пролежней, болезни Альцгеймера, синдрома острого респираторного заболевания и ран, при этом, способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества кристаллического свободного основания Соединения 1. В некоторых вариантах реализации изобретения, кристаллическое свободное основание Соединения 1 является десольватом. В одном варианте реализации изобретения кристаллическое свободное основание Соединения 1 включает одну или более из Формы I, Формы II и Вещества N.

Во всех случаях такого лечения дозировка кристаллического свободного основания Соединения 1 для пациента, проходящего лечение, уже раскрыто в данной области техники.

### Сольваты

В другом аспекте, настоящее изобретение относится к способу получения кристаллического сольвата свободного основания Соединения 1. В некоторых вариантах реализации изобретения, десольват свободного основания Соединения 1, описанный в настоящей заявке, (например, полученный путем суспендирования HCl соли Соединения 1 в воде) вступает в контакт с растворителем, как это предусмотрено в настоящей заявке, включая смеси растворителей для приготовления сольвата, растворитель или смесь растворителей. Таким образом, в качестве растворителя может быть один растворитель, или по существу один растворитель, или смесь растворителей. При использовании смеси растворителей сольват может быть получен при наличии одного или более отдельных составляющих смеси растворителей. В некоторых вариантах реализации изобретения растворитель включает спиртовые растворители, такие как моно-, ди или более спирты или алканола. В некоторых вариантах реализации изобретения растворитель включает хлорированные растворители, такие как дихлорметан, хлороформ и так далее. В некоторых вариантах реализации изобретения растворитель включает кетоновые растворители, такие как алканоны и циклоалканоны. Некоторые растворители включают, без ограничения, метанол, этанол, 2-пропанол, 2-метил-1-пропанол, 1-бутанол, ацетонитрил, ацетон, дихлорметан, диоксан, тетрагидрофуран или их комбинации, необязательно включающие воду.

В еще одном из вариантов реализации этого способа представлен способ увеличения сродства гемоглобина S к кислороду у субъекта, причем, способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества кристаллического сольвата Соединения 1.

В еще одном из вариантов реализации этого способа представлен способ для лечения кислородной недостаточности, связанной с серповидноклеточной анемией, причем, способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества кристаллического сольвата Соединения 1.

### **ПРИМЕРЫ**

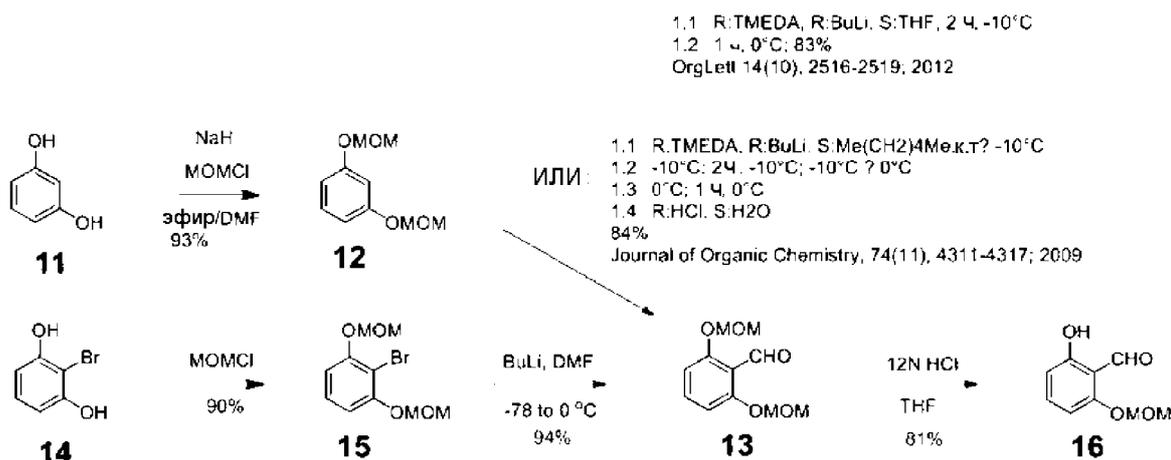
Следующие примеры описывают получение, характеристику и свойства десольвата Формы I свободного основания Соединения 1. Если не указано иное, все значения

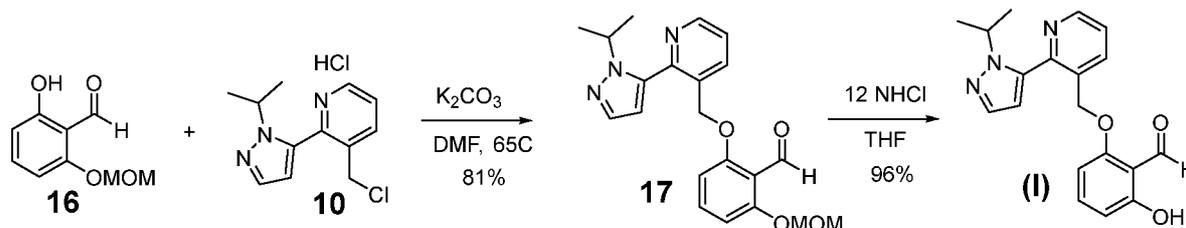
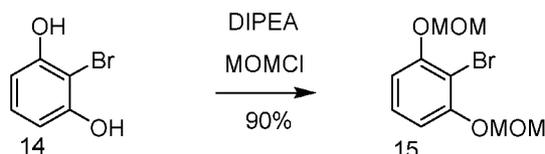
температур указаны в градусах Цельсия ( $^{\circ}\text{C}$ ), а нижеупомянутые аббревиатуры имеют следующие значения:

DSC	Дифференциальная сканирующая калориметрия
DVS	Динамическая сорбция паров
HPLC	Высокоэффективная жидкостная хроматография
NA	Не применимо
ND	Не определялось
Q	Процент растворенного в единицу времени
RH	Относительная влажность
RSD	Остаточное стандартное отклонение
RRT	Относительное время удерживания
SS-ЯМР	Твердотельный ядерный магнитный резонанс
TGA	Термогравиметрический анализ
TG-IR	Термогравиметрический инфракрасный анализ
XRPD	Порошковая рентгеновская дифракция
VT-XRPD	Порошковая рентгеновская дифракция при переменной температуре

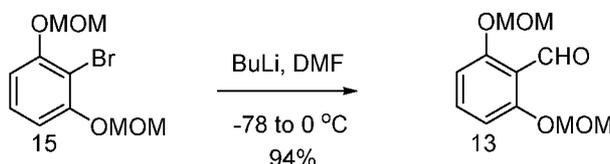
### Пути для Получения Синтетического Соединения 1

Соединение формулы (I) было синтезировано согласно схематическому описанию ниже и затем процедура была тщательно отработана.



**Пример 1: Синтез Соединения 15**

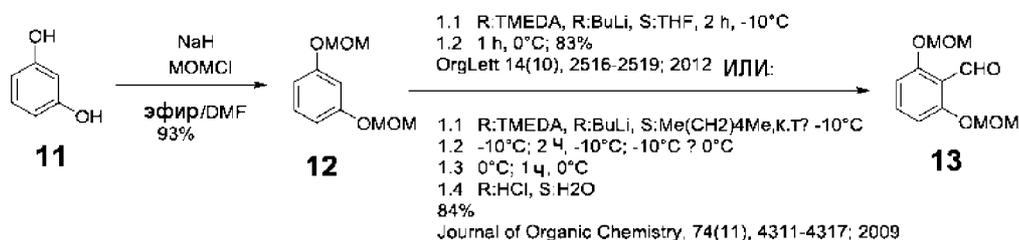
К раствору 2-бромбензола-1,3-диола (5 г, 26,45 ммоль) в DCM (50 мл) при температуре 0°C добавляли DIPEA (11,54 мл, 66,13 ммоль) и MOMCl (4,42 мл, 58,19 ммоль). Смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 1,5 часа, а затем нагревали до комнатной температуры. Раствор разбавляли DCM, промывали насыщ. NaHCO<sub>3</sub>, насыщенным соевым раствором, высушивали и концентрировали для получения неочищенного продукта, который очищали с помощью колонки (гексан/EtOAc= 4:1) с целью получения 15,58 г (90%) целевого продукта.

**Пример 2: Синтез Соединения 13 из 15**

К раствору 2-бром-1,3-бис(метоксиметокси)бензола (15) (19,9 г, 71,8 ммоль) в THF (150 мл) при температуре -78°C добавляли по каплям BuLi (2,5 М, 31,6 мл, 79,0 ммоль). Раствор перемешивали при температуре -78°C в течение 25 мин (получая белую мутную смесь), затем ее нагревали до 0°C и перемешивали в течение 25 мин. Реакционная смесь медленно становится однородной. К раствору добавляли DMF при температуре 0°C. Через 25 мин HPLC показала завершение реакции. Смесь гасили насыщ. NH<sub>4</sub>Cl (150 мл), разбавляли эфиром (300 мл). Органический слой отделяли, водный слой дополнительно экстрагировали эфиром (2x200 мл) и объединяли с органическим слоем, промывали насыщенным соевым раствором, высушивали и концентрировали с целью получения неочищенного продукта, который растирали для получения 14,6 г желаемого продукта. Затем фильтрат концентрировали и очищали

на колонке с целью дополнительного получения 0,7 г, таким образом, суммарная масса составляла 15,3 г.

### Пример 3: Синтез Соединения 13 из резорцина 11



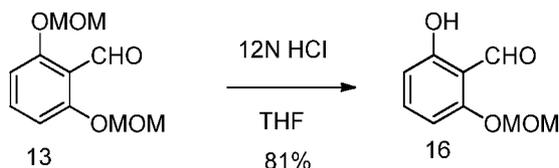
В трехгорлую круглодонную колбу, снабженную механической мешалкой, помещали 0,22 моль NaH (50% суспензия в минеральном масле) в атмосфере азота. NaH промывали 2-мя порциями (100 мл) н-гексана и затем 300 мл сухого диэтилового эфира; затем добавляли 80 мл безводного DMF. Затем 0,09 моль резорцина **11**, растворенного в 100 мл диэтилового эфира, добавляли по каплям и оставляли смесь при перемешивании при комнатной температуре на 30 мин. Затем медленно добавляли 0,18 моль MOMCl. Через 1 час при перемешивании при комнатной температуре добавляли 250 мл воды и экстрагировали органический слой диэтиловым эфиром. Полученные экстракты промывали насыщенным солевым раствором, высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), затем концентрировали с целью получения неочищенного продукта, который очищали путем хроматографии на силикагеле для получения соединения **12** (выход 93%).

В трехгорлую круглодонную колбу помещали 110 мл н-гексана, 0,79 моль BuLi и 9,4 мл тетраметилэтилендиамина (TMEDA) в атмосфере азота. Смесь охлаждали при температуре -10°C и медленно добавляли 0,079 моль бис-фенилового эфира **12**. Полученную смесь оставляли при перемешивании на магнитной мешалке при температуре -10°C в течение 2 часов. Затем температуру повышали до 0°C и добавляли 0,067 моль DMF по каплям. Через 1 час водный HCl добавляли до момента, пока pH не становился кислым; затем смесь экстрагировали этиловым эфиром. Объединенные экстракты промывали солевым раствором, высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали с целью получения альдегида **13** (84%).

2,6-бис(метоксиметокси)бензальдегид (13): т.пл. 58-59°C (н-гексан); IR (KBr)  $\nu$ : 1685 (C=O) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3,51 (s, 6H, 2 OCH<sub>3</sub>), 5,28 (s, 4H, 2 OCH<sub>2</sub>O),

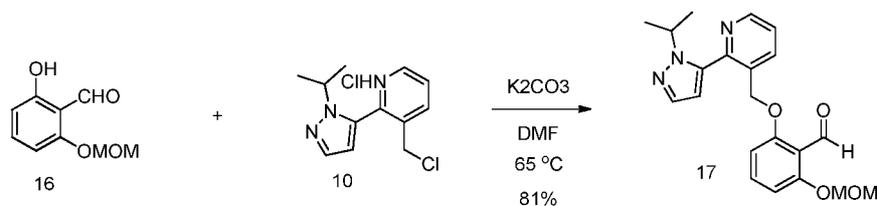
6,84 (d, 2H, J = 8,40 Гц, H-3, H-5), 7,41 (t, 1H, J = 8,40 Гц, H-4), 10,55 (s, 1H, CHO); MS, m/e (относительная интенсивность) 226 (M<sup>+</sup>, 3), 180 (4), 164 (14), 122 (2), 92 (2), 45 (100); Аналитический Элементный анализ для C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>O<sub>5</sub>: C, 58.40; H, 6.24. Найдено: C, 57.98; H, 6.20.

#### Пример 4: Синтез Соединения 16



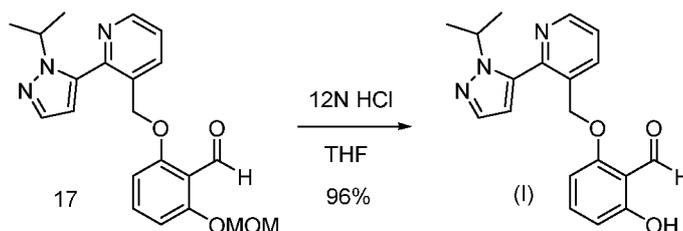
К раствору 2,6-бис-(метоксиметокси)бензальдегида (**13**) (15,3 г, 67,6 ммоль) в THF (105 мл) (растворитель продували N<sub>2</sub>) добавляли конц. HCl (12N, 7 мл) в атмосфере N<sub>2</sub>, затем дополнительно перемешивали в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 1,5 часа. К раствору добавляли соляной раствор (100 мл) и эфир (150 мл). Органический слой отделяли и водный слой дополнительно экстрагировали эфиром (2x200 мл). Органический слой объединяли, промывали соевым раствором, высушивали и концентрировали с целью получения неочищенного продукта, который очищали с помощью колонки (300 г, гексан/EtOAc = 85:15) для получения целевого продукта **16** (9,9 г) в виде желтой жидкости.

#### Пример 5: Синтез Соединения 17



К раствору 2-гидрокси-6-(метоксиметокси) бензальдегида (**16**) (10,88 г, 59,72 ммоль) в DMF (120 мл) (раствор DMF продували N<sub>2</sub> в течение 10 мин) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (32,05 г, 231,92 ммоль) и 3-(хлорметил)-2-(1-изопропил-1H-пиразол-5-ил)пиридина гидрохлорид (**10**) (15,78 г, 57,98 ммоль). Смесь нагревали при 65°C в течение 1,5 часа, охлаждали до комнатной температуры, вливали в ледяную воду (800 мл). Осажденное твердое вещество отделяли фильтрованием, высушивали и концентрировали для получения желаемого продукта **17** (18 г).

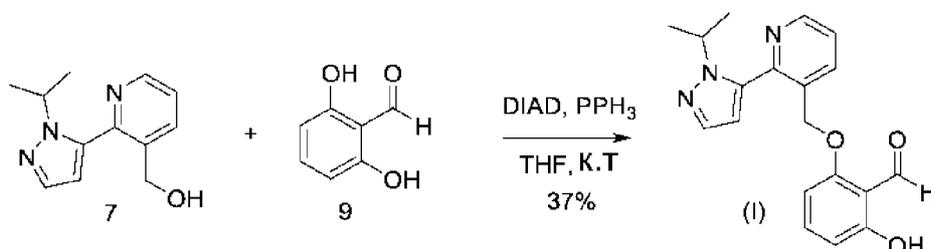
#### Пример 6: Синтез Соединения (I)



К раствору 2-((2-(1-изопропил-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил) метокси)-6-(метоксиметокси)бензальдегида (**17**) (18 г, 47,19 ммоль) в THF (135 мл, раствор продували N<sub>2</sub>) добавляли конц. HCl (12 н, 20 мл). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов до момента, когда HPLC показала, что реакция завершена. Смесь добавляли к раствору NaHCO<sub>3</sub> (15 г) в воде (1,2 л), и полученный в результате осадок собирали фильтрованием, высушивали для получения неочищенного твердого вещества, которое дополнительно очищали с помощью колонки (DCM/EtOAc = 60:40) для получения чистого продукта (15,3 г).

#### Пример 7: Синтез Соединения I (свободного основания) и его соли HCl

Свободное основание Соединения (I) (40 г) получали из смеси промежуточного спиртового соединения **7** и 2,6-дигидроксибензальдегида **9** в условиях реакции Мицунобу. Процедура также приведена ниже:



#### Пример 8: Синтез Соединения (I) в условиях реакции Мицунобу

В трехгорлую круглодонную колбу на 2000 мл, которую продували и в которой поддерживали наличие инертной атмосферы азота, помещали раствор [2-[1-(пропан-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]пиридин-3-ил]метанола (**7**) (70 г, 322,18 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (1000 мл). 2,6-дигидроксибензальдегид (**9**) (49,2 г, 356,21 ммоль, 1,10 экв.) и PPh<sub>3</sub> (101 г, 385,07 ммоль, 1,20 экв.) добавляли в реакционную смесь. Затем следовало добавление раствора DIAD (78,1 г, 386,23 ммоль, 1,20 экв.) в тетрагидрофуране (200 мл) по каплям при перемешивании. Полученный в результате раствор перемешивали на протяжении ночи при комнатной температуре. Полученный раствор разбавляли добавлением 500 мл H<sub>2</sub>O. Полученный раствор экстрагировали

3x500 мл дихлорметаном и объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем с EA:PE (1:50-1:3) в качестве элюента для получения неочищенного продукта. Неочищенный продукт перекристаллизовывали из изо-пропанол/H<sub>2</sub>O в соотношении 1/1,5. Это приводило к получению 40 г (37%) 2-гидрокси-6-([2-[1-(пропан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]пиридин-3-ил]метокси)бензальдегида в виде светло-желтого твердого вещества. Соединение проявляло температуру плавления 80-82°C. MS (ES, *масса/заряд*): 338,1 [M+1]. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,72(s, 1H), 10,21(s, 1H), 8,76(d, J=3,6Гц, 1H), 8,24(d, J=2,7Гц, 1H), 7,55(m, 3H), 6,55(m, 3H), 5,21 (s, 2H), 4,65 (m, 1H), 1,37 (d, J=5,1Гц, 6H). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 11,96 (s, 1H), 10,40 (s, 1H), 8,77 (dd, J = 4,8, 1,5 Гц, 1H), 8,00 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,63 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,49 – 7,34 (m, 2H), 6,59 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 6,37 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 6,29 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,67 (sep, J = 6,7 Гц, 1H), 1,50 (d, J = 6,6 Гц, 6H).

При использовании другого подхода, несколько партий свободного основания Соединения (I) получают в мультиграммовых количествах (20 г). Преимуществом этого пути получения является использование монозащищенного 2,6-дигидроксибензальдегида (**16**), который эффективно исключает возможность бис-алкилирования побочного продукта. Моно-МOM простой эфир 2,6-дигидроксибензальдегида (**16**) может быть получен из двух стартовых точек, броморесорцинола (**14**) или резорцина (**11**) [при помощи процедур, описанных в Journal of Organic Chemistry 74 (11), 4311-4317; 2009]. Все стадии и процедуры приведены ниже. В связи с наличием фенольной альдегидной группы, меры предосторожности (т.е. выполнение всех реакции в атмосфере инертного газа, например азота) должны быть соблюдены во избежание окисления фенола и/или альдегидной группы.

Получение соли HCl соединения I: Раствор соединения I (55,79 г, 165,55 ммоль) в ацетонитриле (275 мл) продували азотом в течение 10 минут, а затем к этому раствору добавляли 3N водный раствор HCl (62 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение дополнительных 10 минут, после добавления, большую часть ацетонитрила (200 мл) удаляли выпариванием на ротаторном испарителе при температуре примерно 32°C, оставшийся раствор замораживали при охлаждении на бане с сухим льдом и ацетоном и лиофилизовали для получения HCl соли соединения I (59,4 г).

**Пример 9: Характеристика соли HCl Соединения 1**

Технология	Подробная информация	Результат
------------	----------------------	-----------

XRPD	проиндексировано	соль HCl Соединения 1
Микроскопический анализ	-	бледно-желтые твердые, тонкие диски/таблетки, двулучепреломляющие
<sup>1</sup> H ЯМР	DMSO-d <sub>6</sub>	соответствует нужной структуре, <0,01 моль МЕК

XRPD	-	соль HCl Соединения 1
DVS	-	0,03% прирост при уравнивании на 5% RH 0,10% прирост при RH от 5 до 95% 0,09% потеря при RH от 95 до 5%
	после XRPD	HCl I + Форма I Свободного Основания

**Пример 10: Физическая стабильность соли HCl Соединения 1 при контакте с водой**

Состояние	Время (все временные показатели являются приблизительными)	Наблюдение	Результат XRPD
контакт с водой	-	формирование слоя после 5 мин	-
Водная суспензия	примерно 5 мин	Плавающие твердые частицы преобразовались в белые твердые частицы при изолировании	Свободное основание (FB) I (проиндексированное)
высушенное под вакуумом	примерно 1 день	пребывание в прежнем состоянии	FB I
Водная суспензия	примерно 6 дней	белые, тонкие диски, двулучепреломляющие	FB I + FB II

		(B)	
--	--	-----	--

**Пример 11: Физическая стабильность соли HCl Соединения 1 при измельчении**

Состояние	Время	Наблюдение	Результат XRPD
измельчение, высушивание	30 мин	от белесого до бледно-желтого	HCl I
измельчения, увлажнение	30 мин	от белесой до бледно-желтой пасты	HCl I + FB I

**Пример 12: Физическая стабильность соли HCl Соединения 1 при воздействии высоких температур и/или вакуума**

Состояние	Время	Наблюдение	Результат XRPD
комнатная температура, вакуум	6 дней	бледно-желтые, диски/пластины, В	HCl I + FB I
30°C	6 часов	бледно-желтые, диски/пластины, В	HCl I
	12 часов	бледно-желтые, диски/пластины, В	HCl I + FB I
	24 часа	бледно-желтые, диски/пластины, В	HCl I + FB I
40°C	6 часов	бледно-желтые, диски/пластины, В	HCl I + FB I
	12 часов	бледно-желтые, диски/пластины, В	HCl I + FB I
	24 часа	бледно-желтые, диски/пластины, В	HCl I + FB I
40°C, вакуум	6 часов	бледно-желтые, диски/пластины, В	HCl I + FB I
	12 часов	бледно-желтые, диски/пластины, В	HCl I + FB I
	24 часа	бледно-желтые, диски/пластины, В	HCl I + FB I
60°C	6 дней	бледно-желтые, диски, В	HCl I + FB I
60°C, вакуум	6 дней	бледно-желтые, диски, В;	HCl I + FB I + другая форма

		нерегулярный осадок	свободного основания
от 100 до 125°C	20 мин	pH индикаторной бумаги, расположенной выше образца, указывает на наличие кислотных летучих веществ	HCl I + FB I + другая форма свободного основания

**Пример 13: Получение свободного основания Соединения 1 при помощи диспропорционирования соли HCl Соединения 1 в воде (Исходное вещество является HCl солью Соединения 1).**

Способ	Наблюдение	Результат XRPD
1. контакт с водой 2. обработка ультразвуком 3. фильтрование и промывка водой 4. высушивание в атмосфере N <sub>2</sub> в течение 10 минут 5. вакуум при комнатной температуре в течение ночи	1. бледно-желтые, плохо смачиваемые 2. белые 3. - 4. - 5. -	FB I
1. контакт с водой 2. обработка ультразвуком в течении 5 минут 3. суспендирование в течении 10 минут 4. фильтрование и промывка водой 5. высушивание в атмосфере N <sub>2</sub> в течение 10 минут 6. вакуум при комнатной температуре в течение ночи 7. хранение в морозильной камере	1. - 2. бледно-желтые, преобразовались в белые 3. - 4. - 5. белые 6. - 7. -	FB I + другая форма свободного основания
1. суспендирование в воде, комнатная температура, 8 дней; в качестве затравки использовали FB II 2. фильтрование и промывка водой 3. вакуум при комнатной	1. густая белая суспензия 2. - 3. -	FB II

температуре в течение ночи		
2. навеска суспензии	2. -	FB II (проиндексированная)
3. промывка водой	3. -	

**Пример 14: Характеристика Формы I свободного основания Соединения 1**

Технология	Подробная информация	Результат
XRPD	проиндексировано	Форма I Свободного Основания

XRPD	-	Форма I свободного основания
TGA	от 25 до 350°C	0,2% потери веса при температуре до 100°C
DSC	от 25 до 350°C	эндотермическое событие, которое наступает при температуре примерно 97°C
Микроскопия в горячем состоянии	22,7°C	вид изначального продукта, мелко измельченный, двулучепреломляющий
	91,2°C	увеличение размера частиц и двулучепреломления
	94,2°C	увеличение размера частиц и двулучепреломления
	95,7°C	начальная стадия плавления, более крупные частицы в сравнении с первоначальным нагреванием
	96,1°C	продолжение плавления
	96,3°C	завершение плавления, отсутствие кристаллизации при плавлении
	68,7°C	свежая подготовка, большой коэффициент увеличения
	91,1°C	увеличение двулучепреломления
	94,8°C	начальная стадия плавления, более крупные частицы, двулучепреломление
	95,4°C	продолжение плавления
	95,9°C	остаются только несколько кристаллов, охлажденных до 92,6°C
	92,6°C	выдерживают в течение периода от 2 до 3 минут роста кристаллов до более крупных дисков, - начало нагрева

	96,3°C	завершение плавления
<sup>1</sup> H ЯМР	DMSO-d6	соответствует структуре
DVS	-	0,02% потеря при уравнивании при RH 5% 0,22% прирост при RH от 5 до 95% 0,22% потеря при RH от 95 до 5%
	после XRPD	Форма I свободного основания + другое вещество свободного основания

**Пример 15: Характеристика Формы II свободного основания Соединения 1**

Технология	Подробная информация	Результат
XRPD	проиндексировано	Форма II свободного основания

XRPD	изначально	Форма II свободного основания
	после 7 дней	Форма II свободного основания
TGA	от 25 до 350°C	0,1% потери веса при температуре до 100°C
DSC	от 25 до 350°C	эндотермическое событие, которое наступает при температуре примерно 97°C
<sup>1</sup> H ЯМР	DMSO-d6	соответствует структуре

**Пример 16: Характеристика Вещества N свободного основания Соединения 1**

Технология	Подробная информация	Результат
XRPD	-	Вещество N свободного основания
TGA	от 25 до 350°C	0,2% потери веса при температуре до 100°C
DSC	от 25 до 350°C	эндотермическое событие, которое наступает при температуре примерно 94°C
<sup>1</sup> H ЯМР	DMSO-d6	соответствует структуре, никакой остаточной реакции растворителя не наблюдалось

**Пример 17: Конкурентное взаимопревращение суспензий между Формами I и II свободного основания**

Состояние	Растворитель	Наблюдение	Результат XRPD
-----------	--------------	------------	----------------

6°C, 6 дней	вода	белый	FB II
6°C, 6 дней	гептан	белый	FB II
6°C, 6 дней	IPE	слабый бледно-желтый	FB N

комнатная температура, 6 дней	вода	белый	FB II
комнатная температура, 6 дней	гептан	белесый	FB II
комнатная температура, 6 дней	IPE	бледно-желтый	FB N
комнатная температура, 6 дней	толуол	бледно-желтый	FB N

57°C, 2 дня	вода	мелко измельченный, белесый, В	FB II + FB I
57°C, в течение ночи	гептан	диски и таблетки, В	FB II
57°C, в течение ночи	IPE	диски, ламинированные, бледно-желтые, В	FB II

**Пример 18: Конкурентное Взаимопревращение Суспензий Между Формой II и Веществом N**

Состояние			
-----------	--	--	--

35°C, 3 дня	гептан	бледно-желтый, мелко измельченный, В	FB N
-------------	--------	--------------------------------------	------

57°C, 3 дня	гептан	крупные диски и розетки из дисков, В	FB II
-------------	--------	--------------------------------------	-------

**Пример 19: Отдельные экспериментальные методы**

*Индексирование:* Дифрактограммы индексируются с помощью запатентованного программного обеспечения SSCI. Соответствие между разрешенными положениями пиков, отмеченными полосками красного цвета в пределах фигур, и наблюдаемыми пиками указывает на согласованное определение элементарной ячейки. Индексирование и обработка информации о структуре представляют собой вычислительные исследования, которые выполнялись в соответствии с «Процедурами для SSCI без соблюдения процедур существующей надлежащей производственной практики (сGMP)». Для подтверждения предварительного индексирования необходимо определить молекулярные мотивы укладки в кристаллографических элементарных ячейках. Не было попыток определения молекулярной укладки.

*Дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC):* DSC проводили с использованием дифференциального сканирующего калориметра Q2000 от TA Instruments. Калибровку температуры проводили с использованием индия, что отслеживалось NIST (Национальным институтом стандартов и технологии). Образец помещали в алюминиевый тигель для DSC, закрывали крышкой и записывали точной вес. Взвешенный тигель, сконфигурированный таким же образом как и экспериментальный образец, помещали в ячейку, которая использовалась в качестве эталонной. Параметры сбора данных и конфигурация тигля для каждой термограммы отображалась в составе картинки в разделе Данных отчета. Способ кодирования термограмм представляет собой аббревиатуру для начальной и конечной температуры, а также скорость нагрева; например, -30-250-10 означает «интервал температур от -30°C до 250°C при повышении температуры на 10°C/мин». Ниже приведены сокращения, используемые в каждом изображении для конфигураций тигля: Нулевая температура обжатаго тигля (T0C); крышка не обжата (NC).

*Динамическая сорбция паров (DVS):* Данные динамической сорбции паров (DVS) были получены на анализаторе сорбции паров VTI SGA-100. NaCl и PVP были использованы в качестве калибровочных стандартов. Образцы не были высушены перед анализом. Данные по адсорбции и десорбции были получены в диапазоне от 5 до 95% RH с шагом в 10% RH при продувке азотом. Критерий равновесия, используемый для анализа, составлял меньше, чем 0,0100% изменения веса в течение

5 минут с максимальным временем уравнивания 3 ч. Данные не были скорректированы на начальную влажность образцов.

### **Микроскопия**

*Микроскопия в Горячем Состоянии:* Микроскопию в горячем состоянии проводили с использованием камеры для горячей микроскопии Linkam (FTIR 600), установленной на микроскоп Leica DM LP, оснащенный цветной цифровой камерой SPOT Insight™. Калибровка температур была выполнена с использованием стандартов точки плавления, соответствующих стандартам USP. Образцы помещали на покровное стекло, а второе покровное стекло помещали сверху образца. При достижении этапа нагрева каждый образец визуально оценивали с использованием объектива 20× с цифровой апертурой 0,40 для работы на большом расстоянии от цели со скрещенными поляризаторами и красным компенсатором первого порядка. Изображения получали с помощью программного обеспечения SPOT (версия 4.5.9).

*Микроскопия в Поляризованном Свете:* Образцы, полученные в ходе экспериментов, наблюдали с использованием поляризационного микроскопа в режиме перекрестной поляризации для выявления морфологии и двулучепреломления. Образцы наблюдали визуально при 40-кратном увеличении.

### **<sup>1</sup>H ядерный магнитный резонанс раствора (<sup>1</sup>H ЯМР)**

*SSCI:* Образцы готовили для ЯМР-спектроскопии в виде растворов ~ 5-50 мг в соответствующем дейтерированном растворителе. Специфические полученные параметры перечислены на графике первого полного спектра каждого образца в разделе данных для образцов, обработанных при помощи SSCI.

*Решения Спектральных Данных:* Для отбора образцов с использованием сервиса для решений спектральных данных (субподрядчика) <sup>1</sup>H ЯМР спектры растворов были получены при температуре окружающей среды на спектрометре Varian <sup>UNITY</sup>INOVA-400 (<sup>1</sup>H частота ларморовой прецессии = 399,8 МГц). Специфические полученные параметры указаны в спектральном техпаспорте и на каждом графике полученных спектральных данных образца.

### **Термогравиметрический анализ (TGA)**

TG анализ проводили с использованием термогравиметрического анализатора TA Instruments 2950. Температурную калибровку проводили с использованием никеля и

Алюмеля™. Каждый образец помещали в алюминиевый лоток и помещали в печь TG. Печь нагревали в потоке азота. Параметры сбора данных отображались над каждой термограммой в Разделе данных данного отчета. Способ кодирования термограмм представляет собой аббревиатуру для начальной и конечной температуры, а также скорость нагрева; например, 25-350-10 означает «интервал температур от 25°C до 350°C при повышении температуры на 10°C/мин». Использование 0 в качестве начальной температуры указывает на начало анализа образца от температуры окружающей среды.

### **Анализ XRPD**

*INEL:* Дифрактограммы были получены с использованием дифрактометра Inel XRG-3000. Падающий луч Cu K $\alpha$ -излучения был создан с использованием трубки тонкой фокусировки и параболического многослойного зеркала. Перед анализом, кремниевый стандарт (NIST SRM 640d) был проанализирован для подтверждения позиции 111 пика Si. Фрагмент образца был помещен в тонкостенный стеклянный капилляр, а заслонка первичного пучка была использована для минимизации фона от воздуха. Была получена пропускная геометрия дифрактограмм с использованием версии 6.6 программного обеспечения WinDiff и изогнутого позиционно-чувствительного детектора Equinox с диапазоном  $2\theta$  120 °. Параметры сбора данных каждой дифрактограммы показаны над картинкой в разделе Данных этого отчета.

*Измерение дифракции на просвет с использованием дифрактометра PANalytical:* Дифрактограммы были получены при помощи дифрактометра PANalytical X'Pert PRO MPD использующего падающий луч от излучения Cu, произведенного с помощью источника точной фокусировки Optix long. Эллиптическое многослойное зеркало было использовано для фокусировки Cu K $\alpha$  рентгеновских лучей через образец и на детектор. Перед анализом, кремниевый стандарт (NIST SRM 640d) был проанализирован для подтверждения позиции 111 пика Si. Фрагмент образца был помещен между пленками 3 мкм толщиной и проанализирован по пропускной геометрии. Заслонка первичного пучка, короткое антирассеивающее расширение и антирассеивающая опорная призма были использованы для минимизации фона, созданного воздухом. Щели Соллера для падающих и отраженных лучей были использованы для минимизации расширения от осевого расхождения. Дифрактограммы были получены с помощью сканирующего позиционно-

чувствительного детектора (X'Celerator), расположенного на 240 мм от образца, и программного обеспечения для сбора данных, версия 2.2b. Параметры полученных данных для каждой дифрактограммы представлены над изображением в разделе Данных этого отчета, включая отклоняющую щель (DS) перед зеркалом и антирассеивающую щель для падающего луча (SS).

*Измерение дифракции на отражение с использованием дифрактометра PANalytical:*

Дифрактограммы были получены при помощи дифрактометра PANalytical X'Pert PRO MPD, использующего падающий луч Cu от K $\alpha$ -излучения, производимый с помощью источника точной фокусировки и никелевого фильтра. Дифрактометр был настроен с использованием симметричной геометрии Брэгга-Брентано. Перед анализом, кремниевый стандарт (NIST SRM 640d) был проанализирован для подтверждения позиции 111 пика Si в соответствии с положением, сертифицированным NIST. Фрагмент образца был приготовлен в виде тонкого круглого слоя, центрированного на кремниевой подложке с нулевым фоном. Антирассеивающие щели (SS) были использованы для минимизации фона, созданного воздухом. Щели Соллера для падающих и отраженных лучей были использованы для минимизации расширения от осевого расхождения.

Дифрактограммы были получены с помощью сканирующего позиционно-чувствительного детектора (X'Celerator), расположенного на 240 мм от образца, и программного обеспечения для Сбора Данных, версия 2.2b. Параметры полученных данных для каждой дифрактограммы представлены над изображением в разделе Данных этого отчета, включая отклоняющую щель (DS) и антирассеивающую щель падающего луча (SS).

*Приблизительная Растворимость:* Взвешенный образец обрабатывали аликвотами тестируемого растворителя при комнатной температуре. Смесь обрабатывали ультразвуком между добавлениями для улучшения растворения. Полное растворение испытываемого вещества определяли путем визуального осмотра. Растворимость была рассчитана на основании общего количества используемого растворителя для реализации полного растворения. Затем некоторые образцы нагревали и оценивали визуально на предмет полного растворения. Фактическая растворимость может быть больше, чем определенное значение из-за использования слишком больших аликвот растворителей или из-за медленной скорости растворения. Растворимость выражается как величина «меньше чем» если растворение не происходит в течение эксперимента.

Если полное растворение было достигнуто в результате добавления лишь одной аликвоты, то растворимость выражается как «больше чем».

*Добавления антирастворителя:* Соединению 1/растворам органических растворителей обеспечивали контакт с растворителями, которые характеризуются плохим растворением или отсутствием растворения в них Соединения 1. Эти добавки антирастворителей добавлялись для снижения растворимости систем растворителя и стимулирования кристаллизации.

*Охлаждение медленное охлаждение:* Растворы готовили в выбранном растворителе или системе растворитель/антирастворитель. Эти растворы охлаждали ниже комнатной температуры в холодильнике в течение различных периодов времени пытаясь вызвать процесс образования соответствующих веществ. Отмечалось наличие или отсутствие твердых частиц. На основании наблюдения твердых частиц в количествах, достаточных для анализа, проводилось выделение веществ. Если присутствовали недостаточные для выделения количества, проводили дальнейшее охлаждение в морозильной камере. Образцы выделяли для анализа в виде влажных или сухих порошков.

*Прессование:* Отдельные образцы спрессовывали с использованием пресс-формы из КВг и гидравлического пресса Carver. К матричному валу была приложена нагрузка в 4,53 тонны в течение, приблизительно, 20 минут.

*Кристаллизация из раствора:* Насыщенные растворы были получены при температуре окружающей среды, а затем закупорены. При оценке Свободного Основания Соединения 1 было обнаружено образование кристаллов из этих систем.

*Быстрое Испарение:* В выбранных растворителях были подготовлены растворы и перемешаны между дополнительными аликвотами для способствования растворению. После того, как смесь достигала полного растворения, о чем можно судить при визуальном наблюдении, раствор испаряли при температуре окружающей среды в открытом флаконе или при температуре окружающей среды в атмосфере азота. Образовавшиеся твердые вещества выделяли для оценки.

*Измельчение:* Выбранные вещества измельчали с использованием измельчителя Reitch. Материал был загружен в агатовую чашу для измельчения с последующим применением агатового пестика. Затем сосуд помещали на измельчитель и измельчали в течение, примерно, 30 минут при частоте 1/30 секунды. Измельчение

останавливали, примерно, каждые 10 минут и вещество удалялось со стенок перед дальнейшим измельчением.

*Суспензия:* Растворы готовили путем добавления достаточного количества твердых веществ к имеющемуся растворителю таким образом, чтобы присутствовал избыток твердых частиц. Затем смесь перемешивали в герметичной пробирке при температуре окружающей среды или при повышенной температуре. По прошествии определенного времени твердые вещества выделяли для анализа.

*Стресс воздействия температуры и относительной влажности:* Выбранные вещества подвергали стрессу при повышенной относительной влажности и/или температуре. Сосуды с относительной влажностью (для получения желаемой относительной влажности использовали насыщенные солевые растворы) были использованы для хранения выбранных образцов. При оценке были использованы следующие сосуды относительной влажности: 75% RH (NaCl) и 60% (NaBr) для исследования влияния влажности. Использовались температуры окружающей среды, 30, 40, 60, и 100-125°C.

*Вакуум:* Выбранные вещества подвергались стрессовому воздействию при пониженном давлении в течение определенного периода времени. Первоначальное стрессовое воздействие проводилось во внутренней вакуумной системе при показаниях абсолютного давления <500 милиторр, как правило, от 30 до 50 милиторр (0,030 до 0,05 мм рт.ст.). Дополнительное стрессовое воздействие проводилось при 48 мм рт.ст. используя портативный лабораторный вакуумный насос и пускатель для имитации условий, подобных тем, которые ожидаются в процессе.

#### **Пример 20: Диспропорционирование соли HCl**

Диспропорционирование соли HCl в воде было использовано для получения свободного основания. В первую очередь происходит образование Формы I Свободного Основания. Увеличение времени нахождения в суспензии запускает превращение в более термодинамически стабильную по отношению к Форме I фазу - Форму II Свободного Основания.

Были определены три безводных вещества свободного основания; Формы I, II и Вещество N Свободного Основания. Вещество N Свободного основания, по-видимому, является наиболее стабильной формой, по отношению к Формам I и II, при комнатной температуре. Вещество N Свободного Основания энантиотропно по

отношению к Форме II и будет обратимо преобразовываться при определенной температуре перехода (по оценкам согласно настоящей заявке при температуре примерно 40-42°C). Выше температуры перехода, Форма II Свободного Основания, по-видимому, является наиболее стабильной формой по отношению к Форме I и Веществу N.

Соль HCl (названная «Форма I HCl») подвергалась воздействию различных стрессовых условий и контролировалась при помощи XRPD для оценки физической стабильности. Как уже обсуждалось, диспропорционирование происходило во время проведения эксперимента по DVS соли HCl, указывающего на наличие нестабильности при воздействии повышенной влажности. Диспропорционирование далее наблюдалось с использованием мокрого измельчения или в непосредственном контакте с водой (например, суспензии), как следует из присутствия Форм I или II Свободного Основания, определенных при помощи XRPD. Испарение и потеря HCl при нагревании и/или условиях вакуума представлены наличием Формы I Свободного Основания, определенной при помощи XRPD и указывающей на нестабильность при этих условиях.

- Контакт с водой приводил к визуальному изменению цвета вещества от бледно-желтого до белого; физические изменения также наблюдались под микроскопом. Происходит незамедлительное диспропорционирование. Полученное из водной суспензии вещество было определено при помощи XRPD анализа (~ 5 минут) как Форма I Свободного Основания. Также определение Формы II Свободного Основания становится возможным, если время пребывания в суспензии увеличивается.
- Выпаривание HCl наблюдалось в течение нескольких часов при выдерживании в условиях высушивания. Преобразование в Форму I Свободного Основания наблюдалось при помощи XRPD при 30°C (после 12 часов), при 40°C (после 6 часов) и при 40°C/48 мм рт.ст. (после 6 часов).
- Определение Вещества C Свободного Основания становится возможным в более экстремальных условиях, связанных с повышенными температурами. Нагревание Формы I HCl до 125°C вызывает потерю кислотных летучих веществ (визуально оцененных с использованием pH индикаторной бумаги помещенной над образцом). При помощи XRPD анализа полученный образец

определяется как смесь Формы I HCl, Формы I Свободного Основания и Вещества С Свободного Основания. Выдерживание соли HCl при температуре до 60°C под вакуумом в течение 6 дней обеспечивает такой же результат.

Природа Вещества С не определена.

Было показано, что соль HCl незамедлительно диспропорционирует при контакте с водой. Это явление было использовано для получения свободного основания. В первую очередь происходит образование Формы I Свободного Основания.

Увеличение времени нахождения в суспензии запускает превращение в более термодинамически стабильную по отношению к Форме I фазу - Форму II Свободного Основания.

- Ампулу на 20 мл нагружали 266,4 мг Формы I HCl и обеспечивали контакт с 10 мл воды. Образец обрабатывали ультразвуком до тех пор, пока бледно-желтый материал не изменял цвет на белый. Полученные твердые вещества собирали путем фильтрации (удаление воды) и промывали 10 мл воды. Образец продували азотом в течение, приблизительно, 10 минут перед тем, как поместить под вакуум на ночь для высушивания при температуре окружающей среды. Полученное вещество анализировали при помощи XRPD и было установлено, что это вещество представляет собой Форму I Свободного Основания.
- Коническую колбу Эрленмейерана на 250 мл нагружали 6,0250 г Формы I HCl и обеспечивали контакт с 220 мл воды. Образец обрабатывали ультразвуком в течение примерно 5 минут, чтобы диспергировать вещество. Желтое вещество изменило цвет на белый при обработке ультразвуком. При помощи магнита для перемешивания пробу перемешивали при 700 оборотах в минуту в течение, приблизительно, 10 минут. Твердые вещества собирали фильтрованием и промывали 220 мл воды, затем следовала продувка азотом над образцом в течение приблизительно 10 минут перед воздействием вакуума при температуре окружающей среды. Образец высушивали при таких условиях в течение, приблизительно, 24 часов, получая при этом 5,1834 г вещества. Полученный материал был проанализирован при помощи XRPD и идентифицирован как смесь Формы I Свободного Основания и Вещества D Свободного Основания. (Природа Вещества D не установлена).

Процедура, использованная для получения Формы II Свободного Основания, описана ниже.

- Ампулу на 20 мл нагружали 477,5 мг Формы I HCl номер 20 и обеспечивали контакт с 20 мл воды. Образец обрабатывали ультразвуком до тех пор, пока бледно-желтый материал не изменял цвет на белый. Небольшое количество образца (смесь Формы I и II Свободного Основания) было добавлено в качестве затравки. При помощи магнита для перемешивания пробу перемешивали при 200 оборотах в минуту в течение 8 дней. Полученные твердые вещества собирали путем фильтрации (удаление воды) и промывали 15 мл воды. Образец экспонировали под вакуумом при температуре окружающей среды в течение ночи для высушивания. Полученное вещество анализировали при помощи XRPD, и было установлено, что вещество являлось Формой II свободного основания.

#### **Пример 21: Дополнительные процедуры по получению Формы I, Формы II и Формы N свободного основания**

##### *Превращение свободного основания Соединения 1 в соль HCl*

*Основная процедура:* Медленно добавить концентрированную HCl (1,5 экв.) в раствор свободного основания Соединения 1 в MEK (5 объемов). Охладить полученную суспензию до 0-5°C в течение 1 ч и профильтровать. Промыть твердое вещество MEK (1 объем). Высушить под вакуумом при температуре 30-35°C.

*Процедура получения А:* Следуя основной процедуре, описанной выше, 35 г необработанного Соединения 1 было обработано с целью получения соли HCl в виде бледно-желтого твердого вещества (32,4 г, выход 82%, 99,8% чистоты по данным HPLC).

##### *Получение Формы I свободного основания из соли HCl Соединения 1*

*Основная процедура:* Энергично перемешивают суспензию соли HCl Соединения 1 в DIW (10 объемов) в течение периода времени от 5 минут до 2 часов. Фильтруют суспензию, промывают DIW (2 × 1 объем), сушат на воронке, затем дополнительно сушат под вакуумом при температуре 30-35°C.

*Процедура получения А:* Следуя основной процедуре, описанной выше, после перемешивания в течение 1 часа, 32 г соли HCl Соединения 1 было обработано с

целью получения свободного основания в виде бледно-желтого твердого вещества (27,3 г, выход 95%, 99,8% чистоты по данным HPLC, DSC идентифицировала Форму I).

*Процедура получения B:* Следуя основной процедуре, описанной выше, после перемешивания в течение 1 часа, 39 г соли HCl Соединения 1 было обработано с целью получения свободного основания в виде бледно-желтого твердого вещества (31,8 г, выход 90%, >99,9% чистоты по данным HPLC).

*Процедура получения C:* Таким образом, соль HCl Соединения 1 (134 г) энергично перемешивали в воде (10 объемов) до тех пор, пока вещество не приобрело вид мелкодисперсной белой суспензии. После фильтрования и высушивания, было получено кристаллическое вещество белого цвета (116 г, 96% выход, >99,9% чистоты по данным HPLC).

*Процедура получения D:* Целью этого эксперимента было получение свободного основания из гидрохлорида Соединения 1. Таким образом, соль HCl Соединения 1 (65,3 г) энергично перемешивали в воде (10 объемов) до тех пор, пока вещество не приобрело вид мелкодисперсной белой суспензии. После фильтрования и высушивания, было получено кристаллическое вещество белого цвета (57,5 г, 97,6% выход, >99,9% чистоты по данным HPLC).

*Получение GBT000440 Формы II свободного основания из GBT000440 Формы I свободного основания*

*Основная процедура:* Суспензию свободного основания Соединения 1 Формы I перемешивают в соответствующем растворителе (например, гептане или воде) (10 объемов) в течение 1-7 дней. Суспензию фильтруют, промывают DIW (2 × 1 объему), высушивают на воронке, затем дополнительно просушивают под вакуумом при температуре 30-35°C.

*Процедура получения A:* Таким образом, Форму I свободного основания Соединения 1 (114 г) перемешивают в n-гептане (10 объемов) при температуре 35°C. По прошествии 4 дней при помощи XRPD была выявлена Форма II. Суспензию фильтровали и высушивали с получением 110 г белесого твердого вещества.

*Процедура получения В:* Свободное основание Соединения 1 (5 г) суспендировали в гептане (10 объемов, 50 мл) при комнатной температуре. По прошествии 4 дней суспензию фильтровали с получением белесого твердого вещества.

*Процедура получения С:* Свободное основание Соединения 1 (5,8 кг) суспендировали в гептане (10 объемов) при комнатной температуре. По прошествии 2 дней суспензию фильтровали и промывали 2х2 объемами n-гептана с получением 4,745 кг Формы II в виде белесого твердого вещества.

*Процедура получения D:* Свободное основание Соединения 1 (5 г) суспендировали в воде. По прошествии 4 дней суспензию фильтровали с получением белесого твердого вещества. *Получение GBT000440 Формы N свободного основания из GBT000440 Формы I или II свободного основания*

*Основная процедура:* Суспензию свободного основания Соединения 1 Формы I в МТВЕ (4 объема) перемешивают при комнатной температуре, по меньшей мере, в течение 4 дней. По прошествии 4 дней суспензию фильтруют с получением белесого твердого вещества. Получают XRPD для подтверждения того, что полиморф является Веществом N.

*Процедура получения А:* Следуя описанной выше основной процедуре, 27 г Формы I (48TRS079) свободного основания Соединения 1 перемешивали в МТВЕ при температуре 18-23°C в течение 4 дней. Результаты DSC указывают на то, что должно получиться Вещество N. Выделено 22,2 г твердого вещества кремового цвета (восстановление 82% , 99,9% чистоты по результатам HPLC). Запланирован анализ XRPD.

*Процедура получения В:* Следуя описанной выше основной процедуре, 31 г Формы I свободного основания Соединения 1 перемешивали в 3 объемах МТВЕ при температуре 18-23°C в течение 4 дней.

*Процедура получения С:* Форму I (13KWB023, 1 г), свободного основания Соединения 1 суспендировали в МТВЕ (5 объемов) при комнатной температуре. В суспензию добавляли Вещество N в качестве затравки (50 мг). По прошествии 4 дней суспензию фильтровали с получением белесого твердого вещества. Определенная при помощи DSC точка плавления была такой же, как и для Вещества N.

*Процедура получения D:* Целью этого эксперимента было превращение Формы II свободного основания Соединения 1 в вещество N. Таким образом, свободное

основание Соединения 1 (0,5 г) перемешивали в 5 объемах ди-*n*-пропилового эфира при температуре 18-23°C. После 2 дней результаты DSC соответствовали образцу, наблюдаемому для Вещества N. XRPD анализ подтвердил образование Вещества N.

*Процедура получения E:* К Форме II свободного основания Соединения 1 (5 г) добавляли диизопропиловый эфир (5 объемов, 25 мл) при комнатной температуре. По прошествии 4 дней суспензию фильтровали с получением белесого твердого вещества. Результаты DSC подтвердили наличие Вещества N.

### **Пример 22: Процедуры предварительного отбора на основании растворителя**

Быстрые процедуры, основанные на использовании растворителей, были проведены с целью определения наиболее стабильной формы свободного основания Соединения 1. Исследование также обеспечивает проведение предварительной оценки склонности этих веществ существовать в различных кристаллических формах. Образующие твердые вещества наблюдали при помощи микроскопии в поляризованном свете (PLM) и/или анализировали с помощью рентгеновского анализа твердого вещества (XRPD), сравнивая полученные дифрактограммы с известными образцами для Соединения 1.

Если это возможно, дифрактограммы индексируют. Индексирование - это процесс определения размера и формы кристаллографической ячейки, учитывая позиции пиков в дифрактограмме. Термин получил свое название от присвоения кристаллографического индекса Миллера для отдельных пиков. Индексирование XRPD служит нескольким целям. Если все пики в образце индексируются одной элементарной ячейкой, это служит убедительным доказательством того, что образец содержит одну кристаллическую фазу. Учитывая решение индексирования, объем элементарной ячейки может быть вычислен непосредственно и использован для определения их состояния сольватации. Индексирование также является надежным способом описания кристаллической формы и обеспечения краткого обобщения всех имеющихся положений пиков для этой фазы в определенной точке термодинамического состояния.

Веществам, обладающим уникальными кристаллическими дифрактограммами, основанными на визуальной оценке пиков, связанных с этими веществами, присваивали буквенные обозначения. Буквенное обозначение ориентировочно ассоциировано со словом «Вещество», если доступно недостаточное количество

данных характеристики. Номенклатура используется только в целях облегчения идентификации уникальных дифрактограмм и не означает, что стехиометрия, чистота кристаллической фазы или химическая чистота вещества известны. Далее вещества указываются как обозначения формы с римской цифрой (т.е., Вещество А Свободного Основания = Форма I Свободного Основания), когда определены чистота фазы (полученная при помощи индексирования рентгенограммы или выяснения кристаллической структуры) и химическая идентичность/чистота (полученные с помощью спектроскопии протонного магнитного резонанса) материала.

Были определены три безводных вещества: Формы I, II и Вещество N. Вещество N, по-видимому, является наиболее стабильной формой, по отношению к Формам I и II, при комнатной температуре. Вещество N энантиотропно по отношению к Форме II и будет обратимо преобразовываться при определенной температуре перехода (по оценкам при температуре примерно 42°C). Выше температуры перехода, Форма II, по-видимому, является наиболее стабильной формой по отношению к Форме I и Веществу N.

Вещества C и D используются для идентификации нескольких дополнительных пиков низкой интенсивности, преимущественно наблюдаемых в дифрактограммах Формы I Свободного Основания Соединения 1 или смесей Формы I HCl и Формы I Свободного Основания Соединения 1.

### **Пример 23: Формы безводных десольватов**

#### *Форма I*

Форма I свободного основания является метастабильной, безводной фазой свободного основания, которая незамедлительно образуется при диспропорционировании HCl соли в воде. Иллюстративная дифрактограмма Формы I была успешно индексирована, и объем элементарной ячейки согласуется с безводным свободным основанием. Визуальное сравнение дифрактограммы с предоставленными фактическими данными свободного основания указывает на то, что вещество может быть подобным; однако, картина фактических данных предоставляет дополнительные пики для потенциальной смеси.

Спектр <sup>1</sup>H-ЯМР согласуется с химической структурой Соединения 1. Химический сдвиг приблизительно на 2,5 части на миллион объясняется наличием DMSO (из-за остаточных протонов в растворителе для проведения ЯМР). Пики, которые могут

быть связаны с наличием остаточных растворителей, не были видны, что соответствует объему безводной элементарной ячейки, определенному по индексированию раствора без и с учетом незначительной потери массового %, наблюдаемой при проведении TGA, обсуждаемого ниже.

Данные термограммы (TG) показывают незначительную потерю веса, 0,2%, при температуре до 100°C, что соответствует безводной форме. DSC показывает одну эндотерму с наступлением примерно 97°C (аналогично тому, что наблюдается для Формы II). Эндотерма согласуется с плавлением при помощи микроскопии в горячем состоянии. Однако изменения в размере частиц и двулучепреломления были очевидны до момента плавления; возможным является фазовый переход. Следовательно, если произошла смена фазы и была выявлена эндотерма, аналогичная Форме II свободного основания, можно сделать вывод о том, что наблюдаемое плавление является характерным для Формы I, и полученная фаза, скорее всего, является Формой II.

Изотерма DVS указывает на то, что Форма I не является гигроскопичной. Незначительное увеличение и потеря веса на 0,2% наблюдали при сорбции/десорбции. По результатам XRPD, материал, восстановленный из эксперимента по DVS, был преимущественно в Форме I свободного основания с несколькими дополнительными пиками. Дополнительные пики были обозначены Веществом D свободного основания. Природа Вещества D неизвестна; однако появление других фаз(ы) означает, что Форма I вряд ли является физически стабильной при условиях повышенной влажности (при температуре окружающей среды).

### *Форма II*

Форма II свободного основания является безводной фазой свободного основания. Форма II является энантиотропически связанной с Веществом N, которое является термодинамически стабильной формой при температуре выше предполагаемой температуры перехода в 42°C. Форма II может быть получена в растворителях, которые не образуют известные сольваты, таких как гептан, IPE, МТВЕ или толуол, за счет кратковременных превращений Формы I в суспензии (где кинетика кристаллизации замедляет образование более стабильной формы) или повышения температуры суспензий (выше 42°C). Иллюстративная дифрактограмма Формы II

была успешно индексирована, и объем элементарной ячейки согласуется с безводным свободным основанием Соединения 1.

Спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР согласуется с химической структурой Соединения 1. Химический сдвиг приблизительно на 2,5 части на миллион объясняется наличием DMSO (из-за остаточных протонов в растворителе для проведения ЯМР). Пики, которые могут быть связаны с наличием остаточных количеств растворителей, не были видны, что согласовывалось с объемом безводной элементарной ячейки, определенным по индексированию раствора без и с учетом незначительной потери массового %, наблюдаемой при проведении обсуждаемого ниже TGA.

Данные термограммы (TG) показывают незначительную потерю веса, 0,1%, при температуре до 100°C, что соответствует безводной форме. Результаты DSC показывают одну эндотерму (80,1 Дж/г) с началом при температуре примерно 97°C.

Форма II остается без изменений после 7 дней хранения при комнатной температуре, что было показано путем повторного XRPD анализа. Форма, как известно, является термодинамически метастабильной по отношению к Веществу N при этом состоянии; однако кинетика превращения полиморфа может быть медленной в условиях окружающей среды в твердом состоянии.

#### *Вещество N*

Вещество N свободного основания является безводной фазой свободного основания. Вещество N энантиотропически связано с Формой II, которое является термодинамически стабильной формой при температуре ниже предполагаемой температуры перехода в 42°C. При наличии возможности, Вещество N может быть получено с помощью суспензий в растворителях, которые не образуют известные сольваты, таких как гептан, IPE, МТВЕ или толуол, при температурах ниже 42°C. Ниже приведен пример процедуры, которая используется для получения Вещества N Свободного Основания в лабораторном масштабе.

- 53,0 мг Формы I свободного основания были добавлены к 2 мл смеси IPE/раствора свободного основания (концентрация 13 мг/мл). При помощи магнита для перемешивания пробу перемешивали в течение 7 дней при температуре окружающей среды. Раствор декантировали из образца, а оставшуюся твердую фазу быстро высушили в атмосфере азота. Данные

характеристики указывают на то, что Вещество N является уникальной кристаллической фазой.

Спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР согласуется с химической структурой Соединения 1. Химический сдвиг приблизительно на 2,5 части на миллион объясняется наличием DMSO (из-за остаточных протонов в растворителе для проведения ЯМР). Пики, которые могут быть связаны с наличием остаточных количеств растворителей, не были видны, что согласовывалось с незначительной потерей массового %, наблюдаемой при проведении обсуждаемого ниже TGA.

Данные термограммы (TG) показывают незначительную потерю веса, 0,2%, при температуре до 100°C, что согласуется с безводной формой. Результаты DSC показывают одну эндотерму (82,8 Дж/г) с началом при температуре примерно 94°C.

Предварительное определение термодинамической взаимосвязи между Формами I, II и Веществом N свободного основания.

Данные характеристики показывают, что Формы I, II и Вещество N являются уникальными кристаллическими фазами; однако, только дифрактограммы Форм I и II были успешно индексированы для подтверждения чистоты фазы. Таким образом, любая предложенная термодинамическая взаимосвязь между этими материалами является рабочей гипотезой, где чистота фазы Вещества N является предположительной.

Фазовые переходы твердых тел могут быть термодинамически обратимыми или необратимыми. Кристаллические формы, которые обратимо преобразуются при определенной температуре перехода ( $T_p$ ), называются энантиотропными полиморфами. Если кристаллические формы являются не взаимопревращаемыми в этих условиях, система является монотропной (одна термодинамически стабильная форма). Несколько правил были разработаны с целью получения возможности предсказывать относительную термодинамическую устойчивость полиморфов и взаимосвязь между полиморфами (энантиотропная или монотропная). В данном исследовании применяется правило температур при слиянии. Правило температур при слиянии утверждает, что если форма с более высокой температурой плавления имеет более низкую температуру для слияния, то две формы являются энантиотропными, в противном случае они являются монотропными.

Вещество N, по-видимому, является наиболее стабильной формой, по отношению к Формам I и II, при комнатной температуре. На основании температур при слиянии и плавлении, определенных с использованием DSC, Вещество N является энантиотропным по отношению к Форме II и будет обратимо преобразовываться при определенной температуре перехода ( $T^{N-II}$ ). Из-за возможного изменения фаз Формы I в Форму II, которое происходит до момента наблюдения эндотермы в DSC, взаимосвязь Формы I с Веществом N или Формой II не может быть окончательно определена посредством правила температур при слиянии. Тем не менее, посредством различных взаимопревращений суспензий было показано, что Форма I является наименее термодинамически стабильной формой в температурном диапазоне между 6°C и  $T^{N-II}$ . Кроме того, из предположения, что Форма I самопроизвольно преобразуется в Форму II при проведении DSC при повышенных температурах (до момента наблюдения плавления), должно следовать то, что Форма II также более стабильна, чем Форма I выше температуры  $T^{N-II}$ .

#### Пример 24: Расчетная температура перехода

Расчетная температура перехода между двумя энантиотропически родственными формами может быть вычислена из температуры начала плавления и температуры слияния на основании уравнения, представленного ниже.

$$T_p = \frac{\Delta H_{f,2} - \Delta H_{f,1} + (C_{p,liq} - C_{p,l}) \cdot (T_{f,1} - T_{f,2})}{\frac{\Delta H_{f,2}}{T_{f,2}} - \frac{\Delta H_{f,1}}{T_{f,1}} + (C_{p,liq} - C_{p,l}) \cdot \ln\left(\frac{T_{f,1}}{T_{f,2}}\right)}$$

Где

$$(C_{p,liq} - C_{p,l}) = k \cdot \Delta H_{f,1} \quad \text{и } k = 0,005$$

Уравнение оценивает температуру перехода при 42°C между Веществом N и Формой II. Подводя итог, относительная стабильность форм от наиболее до наименее стабильной показана ниже.

Диапазон температур*	Относительная стабильность	Комментарии
Ниже 6°C	$N > II$	Взаимосвязь с Формой I не установлена ниже этой температуры
Между 6°C и $T^{N-II}$	$N > II$	-
Выше $T^{N-II}$	$(II > N) \text{ и } (II > I)$	Взаимосвязь между Формой I и Веществом N не установлена выше этой температуры

\*  $T^{N-II}$  ориентировочно равна 42°C

### Пример 25: Диаграмма температура-энергия

Диаграмма температура-энергия ФИГ. 17 является полуколичественным графическим решением уравнения Гиббса - Гельмгольца, где изобары энтальпии ( $H$ ) и свободной энергии ( $G$ ) для каждой формы представлены в виде функции от температуры.

### Пример 26: Эксперименты по конкурентному взаимопревращению суспензий

Эксперименты по взаимопревращению проиллюстрированы при помощи диаграмм температура-энергия и проводились для подтверждения термодинамической взаимосвязи между полиморфами. Эксперименты по взаимопревращению или конкуренции между суспензиями представляют собой опосредованный растворами процесс, который обеспечивает возможность для менее растворимого (более стабильного) кристалла расти за счет более растворимой формы кристалла. За пределами формирования сольвата или дегградации, предполагается, что полученный в результате более стабильный полиморф из эксперимента по взаимопревращению не зависит от используемого растворителя, так как более термодинамически стабильный полиморф имеет более низкую энергию и, следовательно, более низкую растворимость. Выбор растворителя влияет на кинетику превращения полиморфа и не влияет на термодинамические взаимоотношения между полиморфными формами.

Результаты исследований по взаимопревращению согласуются с предварительной диаграммой энергия - температура, приведенной в настоящей заявке. Двойные растворы были приготовлены при температуре окружающей среды, 6 и 57°C с использованием Форм I и II. Форма II, полученная в результате большинства этих экспериментов, подтверждает, что Форма II является более стабильной по отношению к Форме I в пределах этого диапазона температур.

Некоторые из экспериментов, проведенные при температуре окружающей среды и 6°C, приводили к образованию Вещества N. Хотя эти эксперименты не представляют конкретных разъяснений в отношении отличий между Формами I и II, они представляют доказательства того, что Вещество N является наиболее устойчивой формой по отношению к обеим Формам I и II при этих температурах (эксперименты проводились при температурах ниже расчетной температуры перехода, которая составляет 42°C). Дополнительные взаимопревращения суспензий между Формой II и Веществом N были реализованы при температурах, которые не соответствуют расчетной температуре перехода, и подтвердили, что Форма II и Вещество N являются энантиотропически взаимосвязанными.

#### **Пример 27: Твердотельный ЯМР**

<sup>13</sup>C и <sup>15</sup>N спектры были получены для трех полиморфных форм I, II и Вещества N. См. ФИГ. 10 и 11. Спектры были получены при 253K для предотвращения низкотемпературных переходов, возникающих в процессе измерения параметров, и получения параметров, оптимизированных для каждой полиморфной формы.

На основании данных твердотельного ядерного магнитного резонанса все три формы являются кристаллическими и являются различными полиморфными формами. Форма I содержит одну молекулу на асимметричную единицу, форма II содержит две молекулы на асимметричную единицу, а Форма N содержит четыре молекулы на асимметричную единицу. См. спектры <sup>15</sup>N на ФИГ. 11.

#### **Пример 28: Химическая и физическая стабильность Формы I свободного основания Соединения 1**

Смесь, преимущественно состоящая из Формы I свободного основания (с Веществом D свободного основания), подвергалась воздействию устойчивых условий для оценки физической и химической стабильности. Были использованы три условия: открытое состояние, температура до 25°C/60% RH; открытое состояние, температура до 40°C/75% RH; закрытое состояние, температура до 60°C. Физическая стабильность была оценена при помощи XRPD. Химическая стабильность была определена с использованием UPLC и <sup>1</sup>H ЯМР в тех случаях, когда это было возможно. Вещества протестировали после 1, 7 и 14 дней воздействия.

*Химическая Стабильность Формы I Свободного Основания*

Для образца по исследованию стабильности свободного соединения UPLC показала очень низкие уровни присутствующих примесей. Уровень примесей существенно не увеличился после 14-дневного хранения. Скорее всего, это указывает на хорошую химическую стабильность при условиях, используемых для оценки стабильности. Спектры  $^1\text{H}$  ЯМР образцов, которые подвергались воздействию температуры  $60^\circ\text{C}$  (14 дней), также соответствуют этому выводу.

*Физическая стабильность Формы I свободного основания*

По результатам XRPD, свободное основание Соединения 1 оставалось неизменным при температуре  $25^\circ\text{C}/60\% \text{RH}$ . Тем не менее, различия наблюдались при двух других условиях. Несколько минорных пиков, приписываемых Веществу D свободного основания, не наблюдались, что свидетельствует о том, что Вещество D является метастабильным и не устойчиво при повышенных температурах. Кроме того, была обнаружена Форма II свободного основания после 7 дней хранения. Это соответствует выводам, рассматриваемым в настоящей заявке, в соответствии с которыми Форма II свободного основания является более стабильной по отношению к Форме I свободного основания при этих значениях температуры.

**Пример 29: Оценка физической стабильности Формы II и Вещества N (Форма N) свободного основания Соединения 1**

При проведении DSC температура модулировалась при низкой скорости нагрева с последующим рентгеновским дифракционным анализом порошка. Используемая скорость нагрева составляла  $0,02^\circ\text{C}$  мин $^{-1}$ . Температура составляла  $80^\circ\text{C}$  для Формы II и  $90^\circ\text{C}$  для Формы N. Экспозиция была по существу изотермической, охватывающей чувствительный диапазон температур для обнаружения изменений в физической форме. Полученные материалы были проанализированы с использованием рентгеновского дифракционного анализа порошка. Никаких изменений в физической форме не наблюдалось ни для полиморфной формы II ни для полиморфной формы N (т.е. материала N).

Формы II и N подвергались воздействию  $40^\circ\text{C}/75\%$  относительной влажности (RH),  $80^\circ\text{C}$ ,  $80^\circ\text{C}/80\% \text{RH}$  в течение 9 дней с последующим рентгеновским дифракционным анализом порошка. Никаких изменений в физической форме не наблюдалось ни для полиморфной формы II, ни для полиморфной формы N.

Термодинамический барьер для взаимопревращения между полиморфной формой II и формой N является высоким, и физическая стабильность является хорошей для обеих форм. Термоиндуцированное взаимопревращение между формой II и формой N маловероятны.

**Пример 30: Относительная термодинамическая стабильность полиморфных Форм II и N.**

Развернутые исследования по влиянию растворителя на формирование молекул проводили с использованием смесей 1:1 вес/вес полиморфной формы II и формы N. Гексан обеспечивает наличие благоприятной среды для оценки растворителей. Температуры, которые применяли, включают  $-20^{\circ}\text{C}$ ,  $-10^{\circ}\text{C}$ ,  $0^{\circ}\text{C}$ ,  $10^{\circ}\text{C}$ ,  $20^{\circ}\text{C}$ ,  $30^{\circ}\text{C}$ ,  $40^{\circ}\text{C}$  и  $50^{\circ}\text{C}$ . Значительно более высокая растворимость наблюдалась при  $30^{\circ}\text{C}$ ,  $40^{\circ}\text{C}$  и  $50^{\circ}\text{C}$ . Твердые вещества, полученные путем формирования при температурах  $-20^{\circ}\text{C}$ ,  $-10^{\circ}\text{C}$ ,  $0^{\circ}\text{C}$ ,  $10^{\circ}\text{C}$ ,  $20^{\circ}\text{C}$ , анализировали рентгеновским дифракционным анализом порошка. В каждом из случаев наблюдалось значительное преобразование в Форму N.

Форма N является термодинамически более стабильной, чем форма II при температуре  $20^{\circ}\text{C}$  и ниже. Энантиотропные взаимоотношения между двумя формами, вероятно, являются эквивалентными в отношении термодинамической стабильности при диапазоне температур  $30-40^{\circ}\text{C}$ .

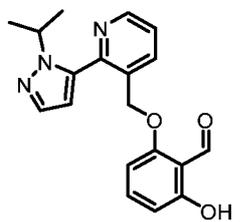
**Пример 31: Морфология Формы N**

Первоначальная оценка партии полиморфной формы N указывает на ее игольчатую морфологию.

Несмотря на то, что настоящее изобретение было описано вместе с конкретными вариантами реализации изобретения и примерами, рядовому специалисту в данной области будет понятно с учетом квалификации и представленного описания, что эквиваленты конкретно описанных материалов и способов также можно применять для настоящего изобретения; и такие эквиваленты также будут включены в последующую формулу изобретения.

**ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

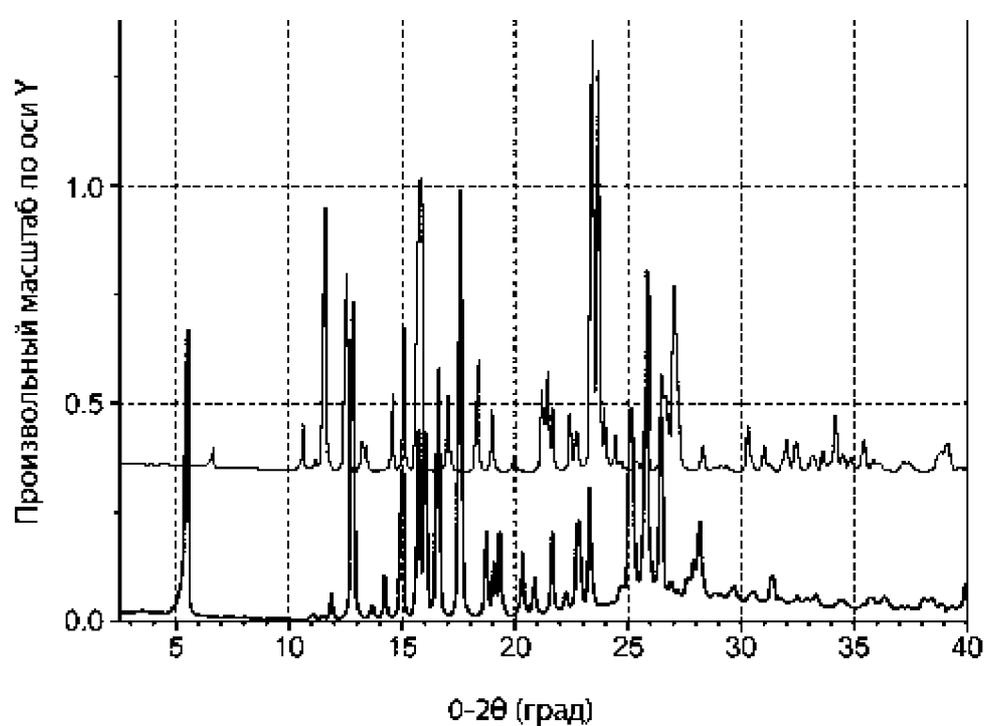
1. Кристаллический десольват Соединения 1:



Соединение 1

2. Кристаллический десольват по п. 1, который по существу не содержит сольватированный полиморф Соединения 1.
3. Композиция, содержащая кристаллический десольват по п. 1.
4. Кристаллический десольват по п. 1, отличающийся тем, что кристаллический десольват включает одну или более из Формы I, Формы II или Вещества N, где  
Форма I характеризуется по меньшей мере одним пиком порошковой рентгеновской дифракции (Cu K $\alpha$  излучение), выбранным из 12,82°, 15,74°, 16,03°, 16,63°, 17,60°, 25,14°, 25,82° и 26,44° (каждый  $\pm 0,2$  °2 $\theta$ );  
Форма II характеризуется по меньшей мере одним пиком порошковой рентгеновской дифракции (Cu K $\alpha$  излучение), выбранным из 13,37°, 14,37°, 19,95° и 23,92°2 $\theta$  (каждый  $\pm 0,2$  °2 $\theta$ ); и  
Вещество N характеризуется по меньшей мере одним пиком порошковой рентгеновской дифракции (Cu K $\alpha$  излучение), выбранным из 11,65°, 11,85°, 12,08°, 16,70°, 19,65° и 23,48 °2 $\theta$  (каждый  $\pm 0,2$  °2 $\theta$ ).
1. 5. Композиция, содержащая другое активное средство и кристаллический десольват по п. 4, где кристаллический десольват включает Форму II.

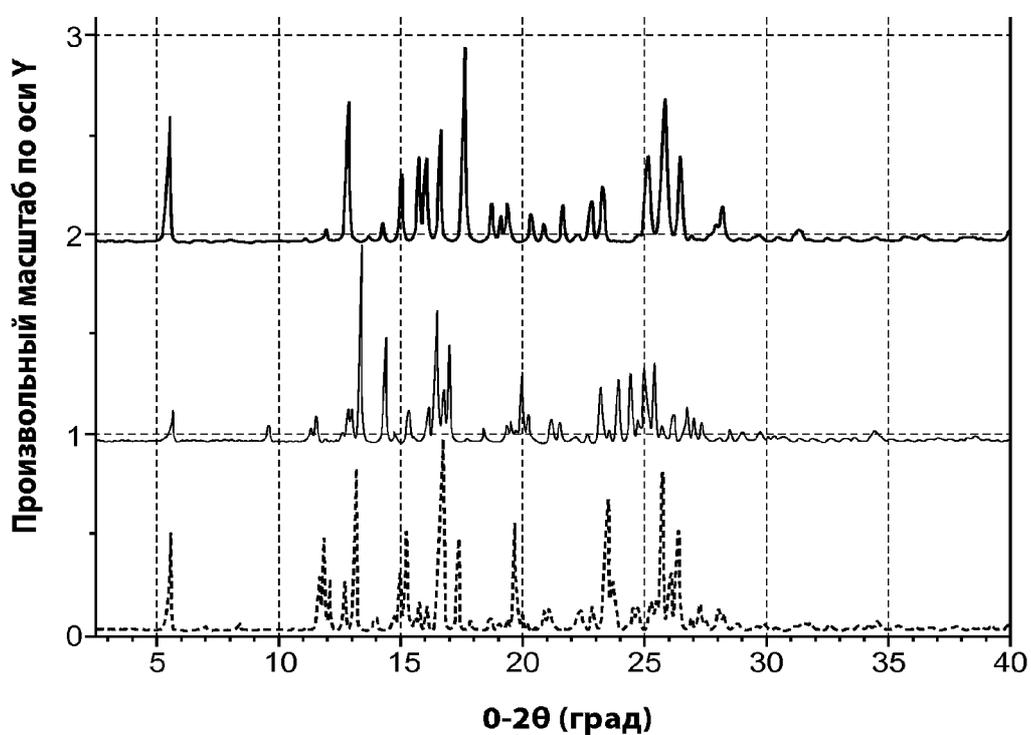
1 / 25



Изображение получено с использованием Pattern Match, версия 3.0.4

**ФИГ. 1**

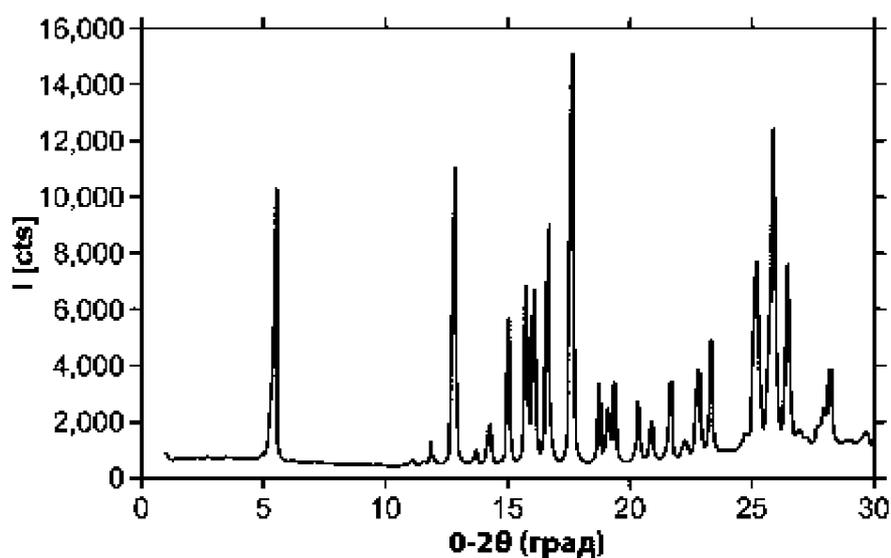
2 / 25



Изображение получено с использованием Pattern Match, версия 3.0.4

ФИГ. 2

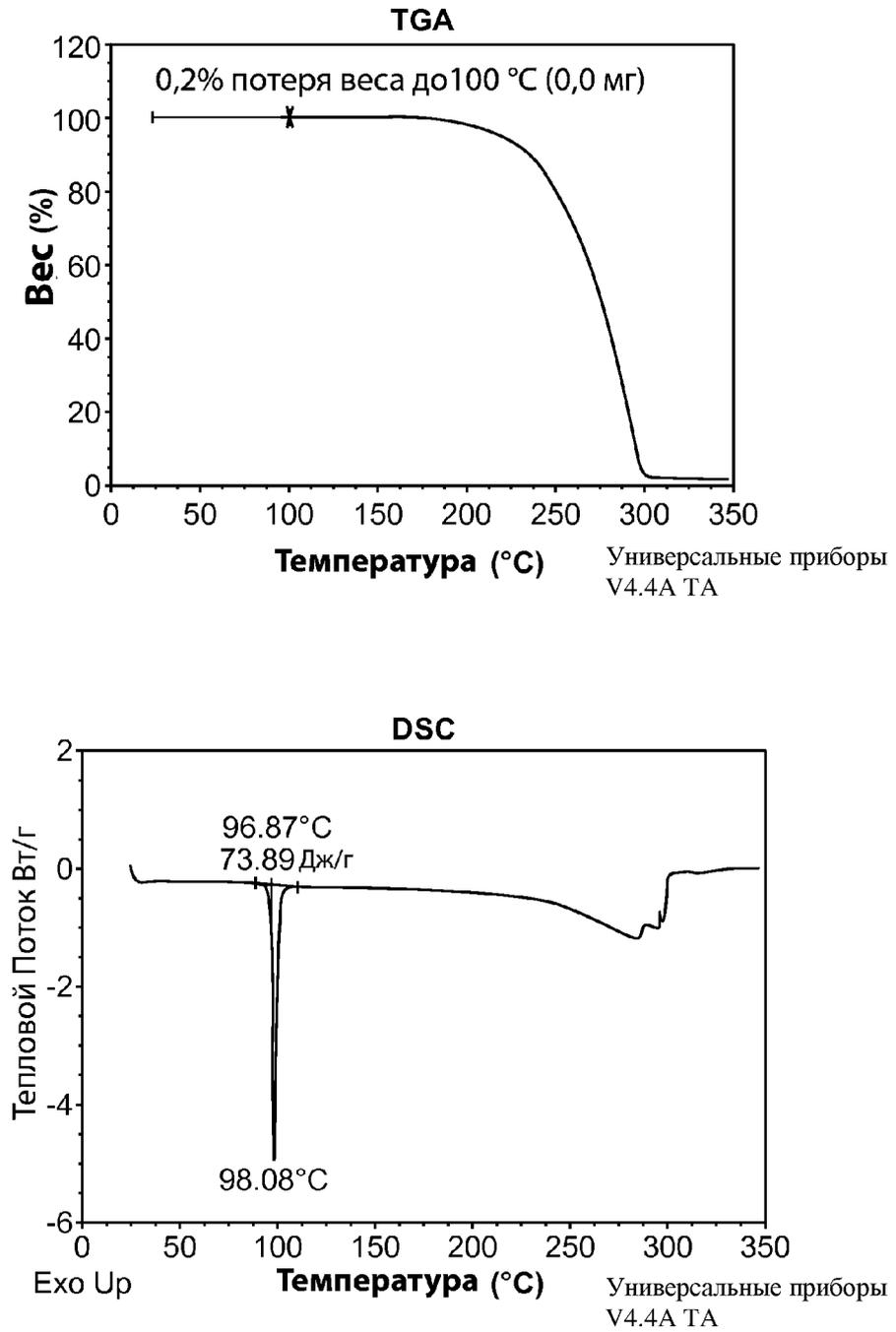
3 / 25



Тип ячейки Бравэ	Примитивная Моноклинная
a [Å]	7.760
b [Å]	31.978
c [Å]	7.177
$\alpha$ [град]	90
$\beta$ [град]	100.16
$\gamma$ [град]	90
[Å <sup>3</sup> /яч.]	1,753.0
Содержание хиральных атомов?	Ахиральный
Экстинкция Символ	P 1 2 <sub>1</sub> /c 1
Пространственная группа (ы)	P2 <sub>1</sub> /c (14)
Источник	Ручной Ввод

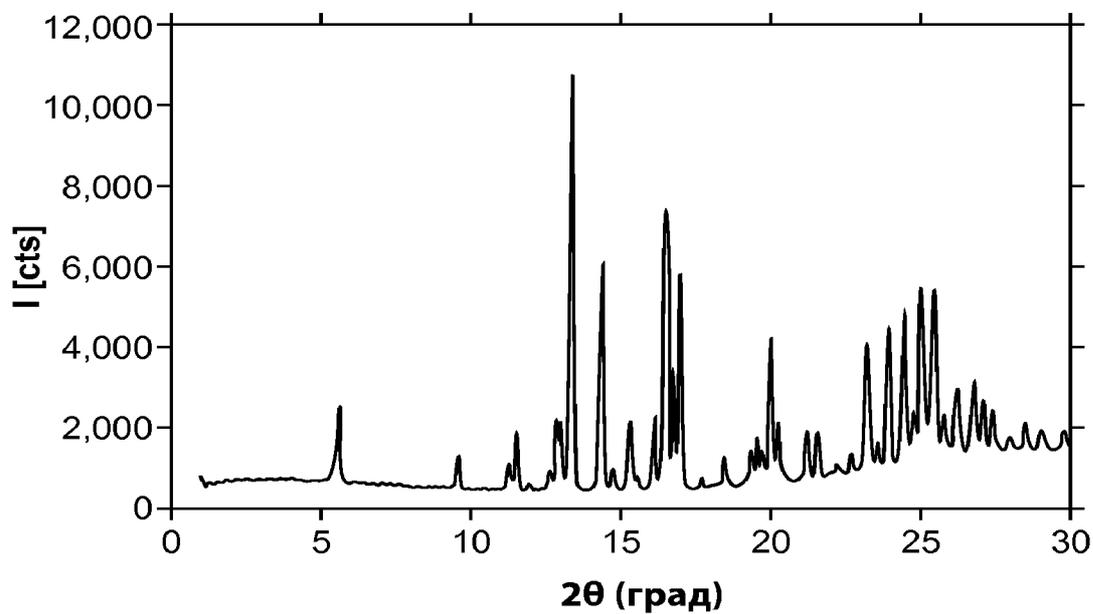
ФИГ. 3

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ (ПРАВИЛО 26)



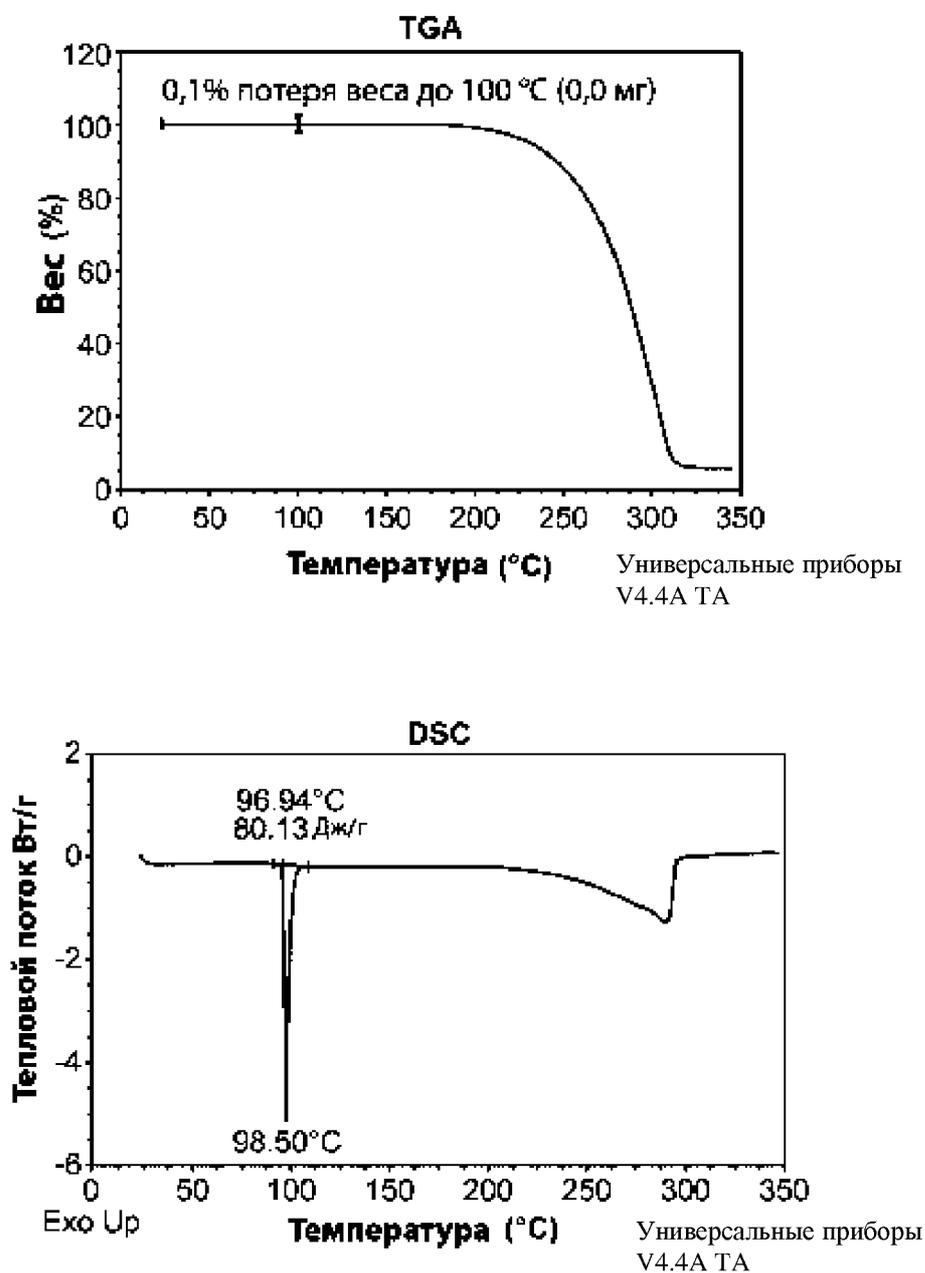
**ФИГ. 4**

5 / 25



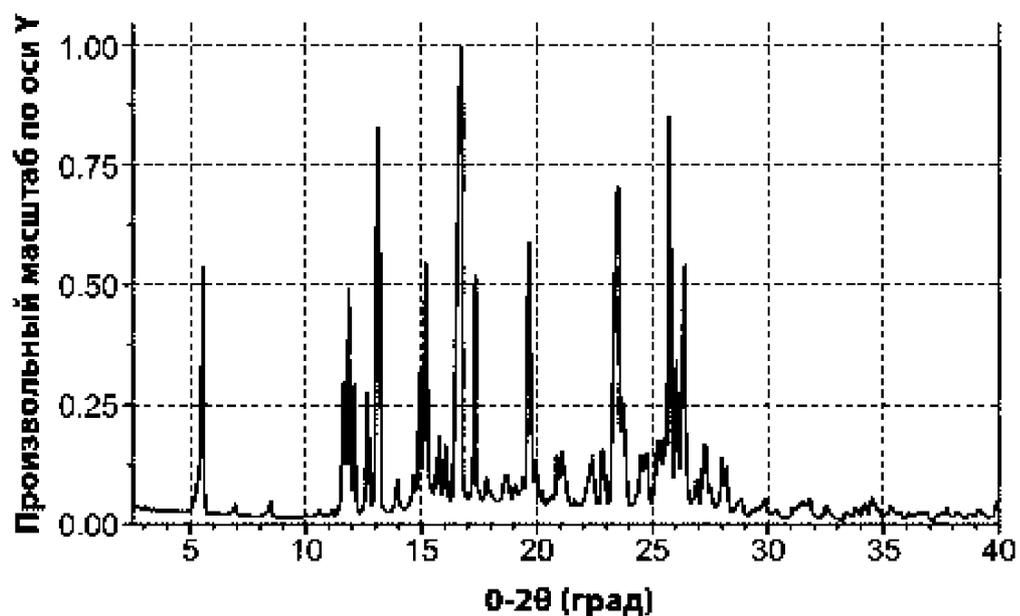
Тип ячейки Бравэ	Триклинный
a [Å]	7.876
b [Å]	14.555
c [Å]	16.281
α [град]	104.23
β [град]	92.96
γ [град]	101.38
Объем [Å <sup>3</sup> /яч.]	1,763.8
Содержание хиральных атомов?	Не определено
Экстинкция Символ	P -
Пространственная группа (ы)	P1 (1)P1(14)
Источник	Алгоритм Триады

ФИГ. 5



**ФИГ. 6**

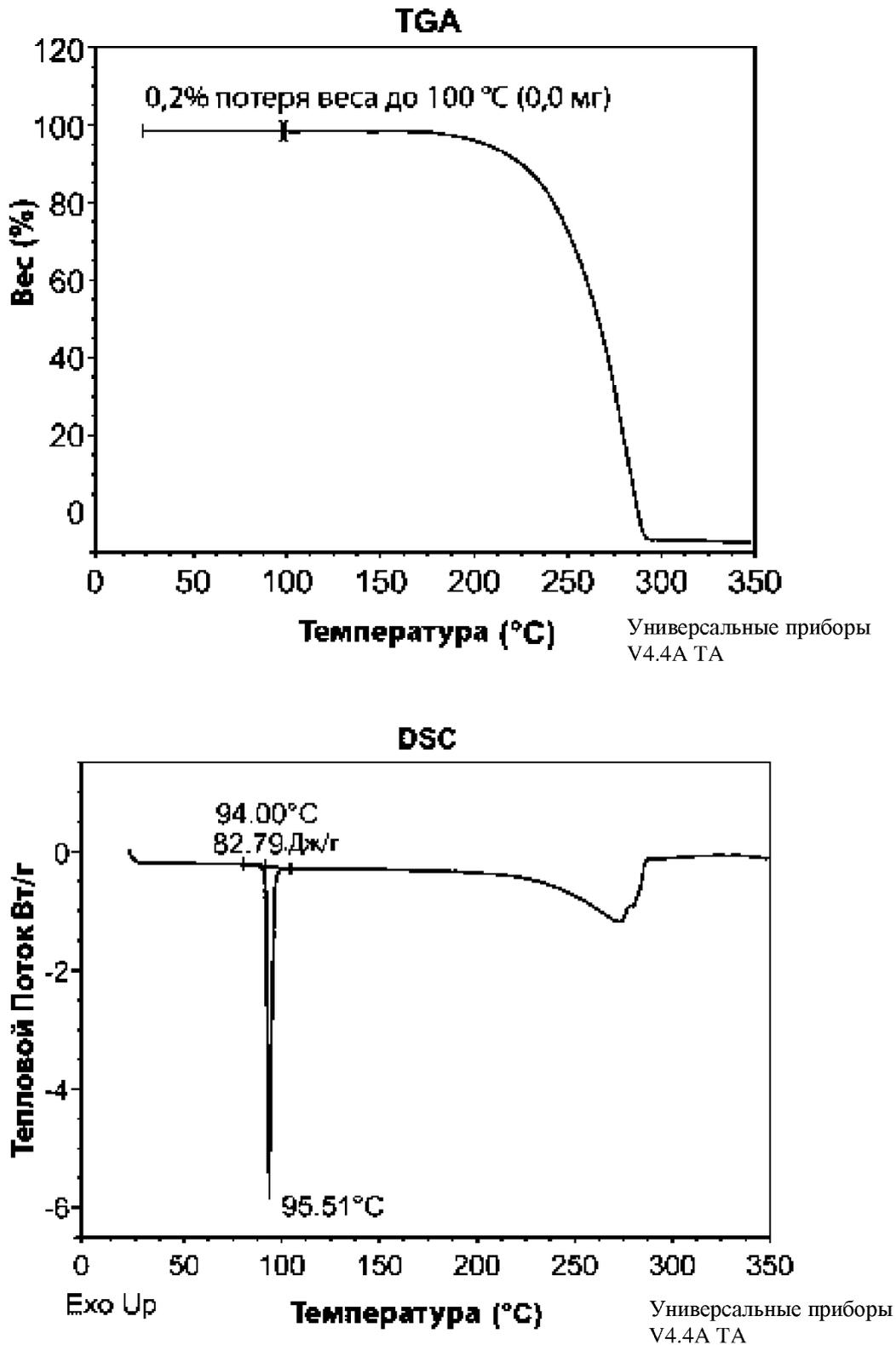
7 / 25



Изображение получено с использованием Pattern Match, версия 3.0.4

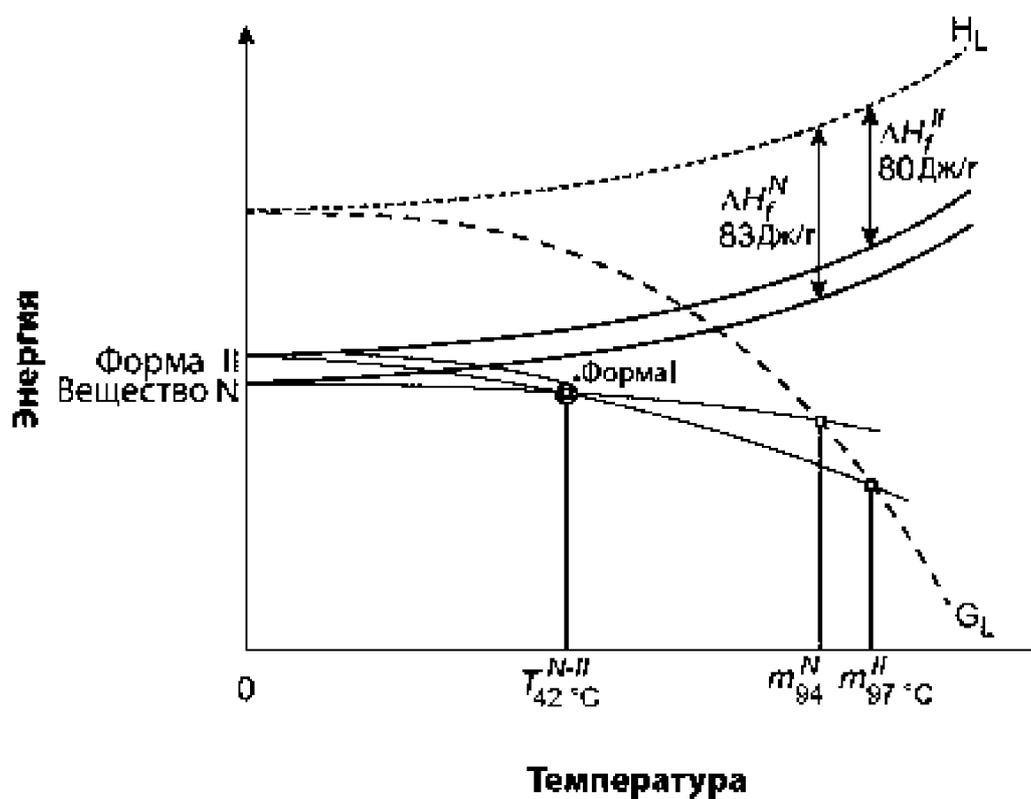
ФИГ. 7

8 / 25

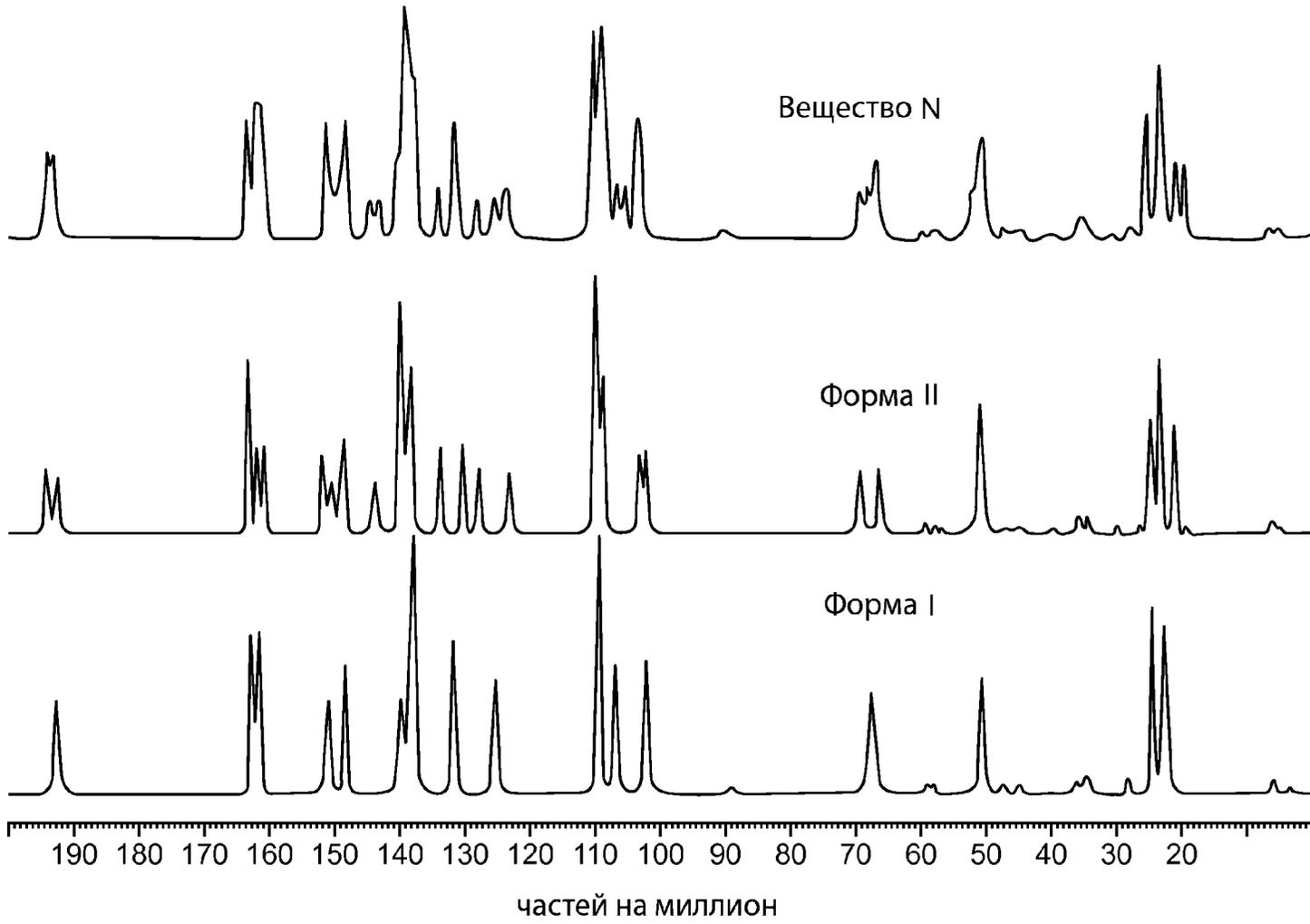


**ФИГ. 8**

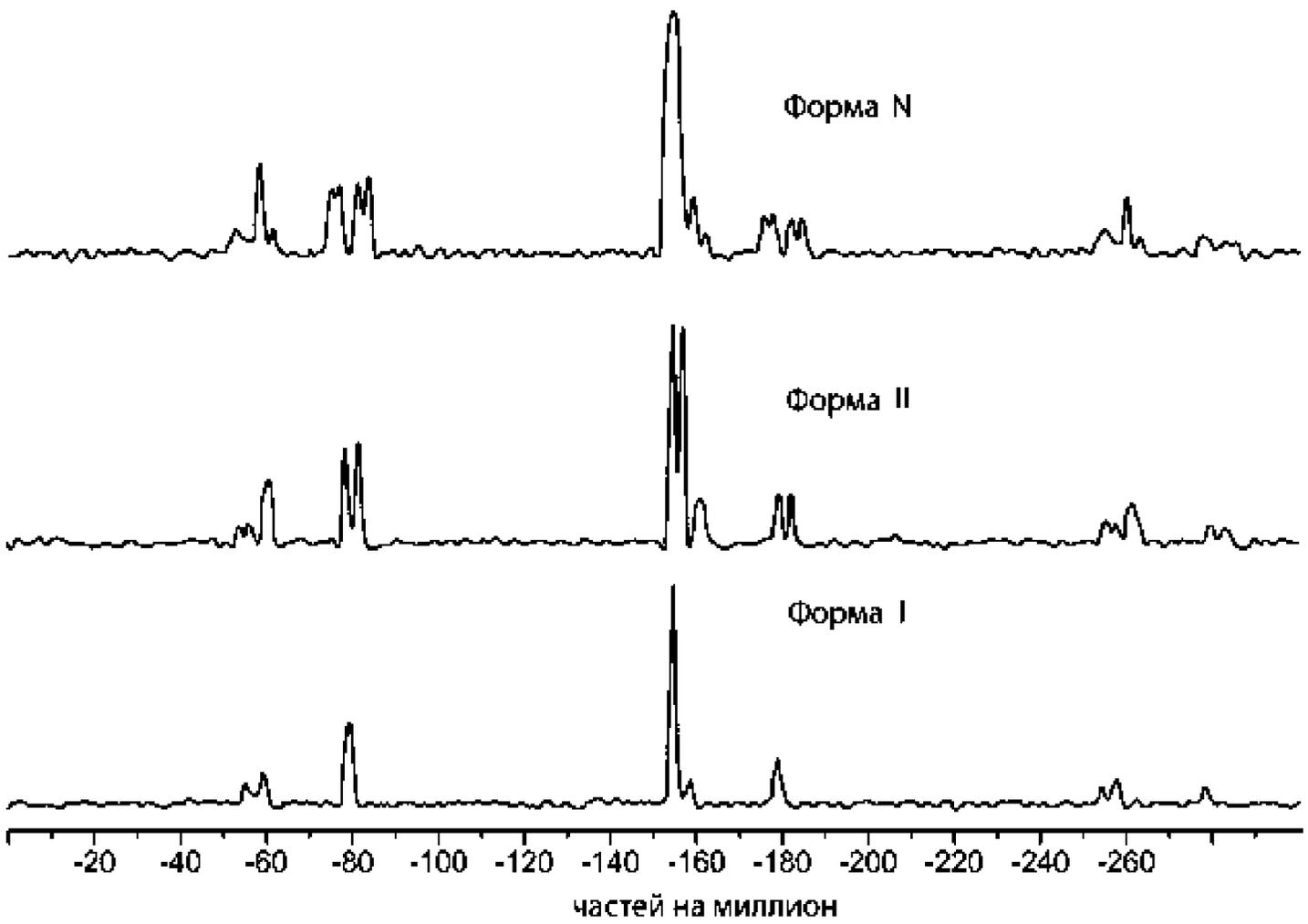
ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ (ПРАВИЛО 26)



ФИГ. 9

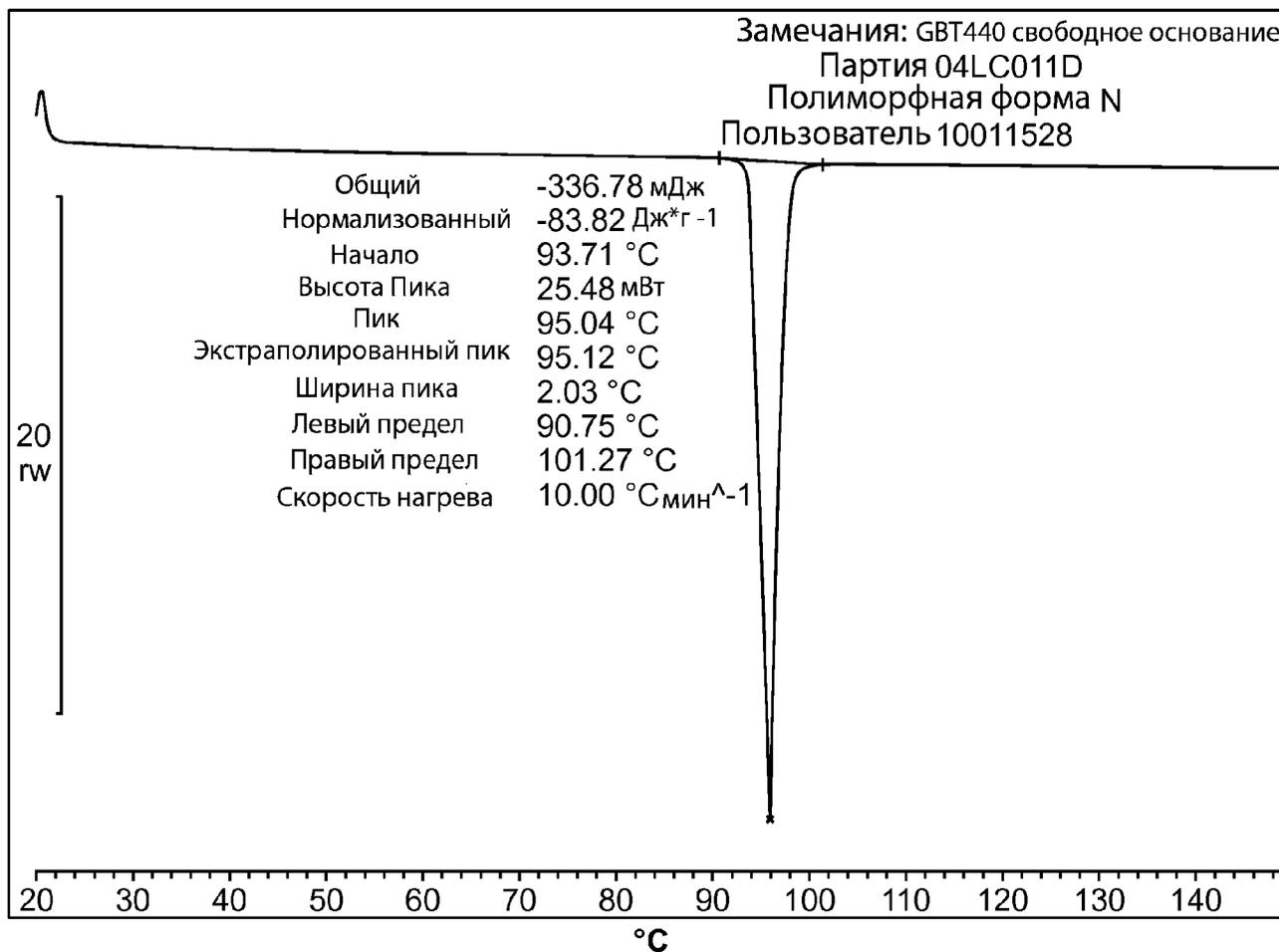


ФИГ. 10



ФИГ. 11

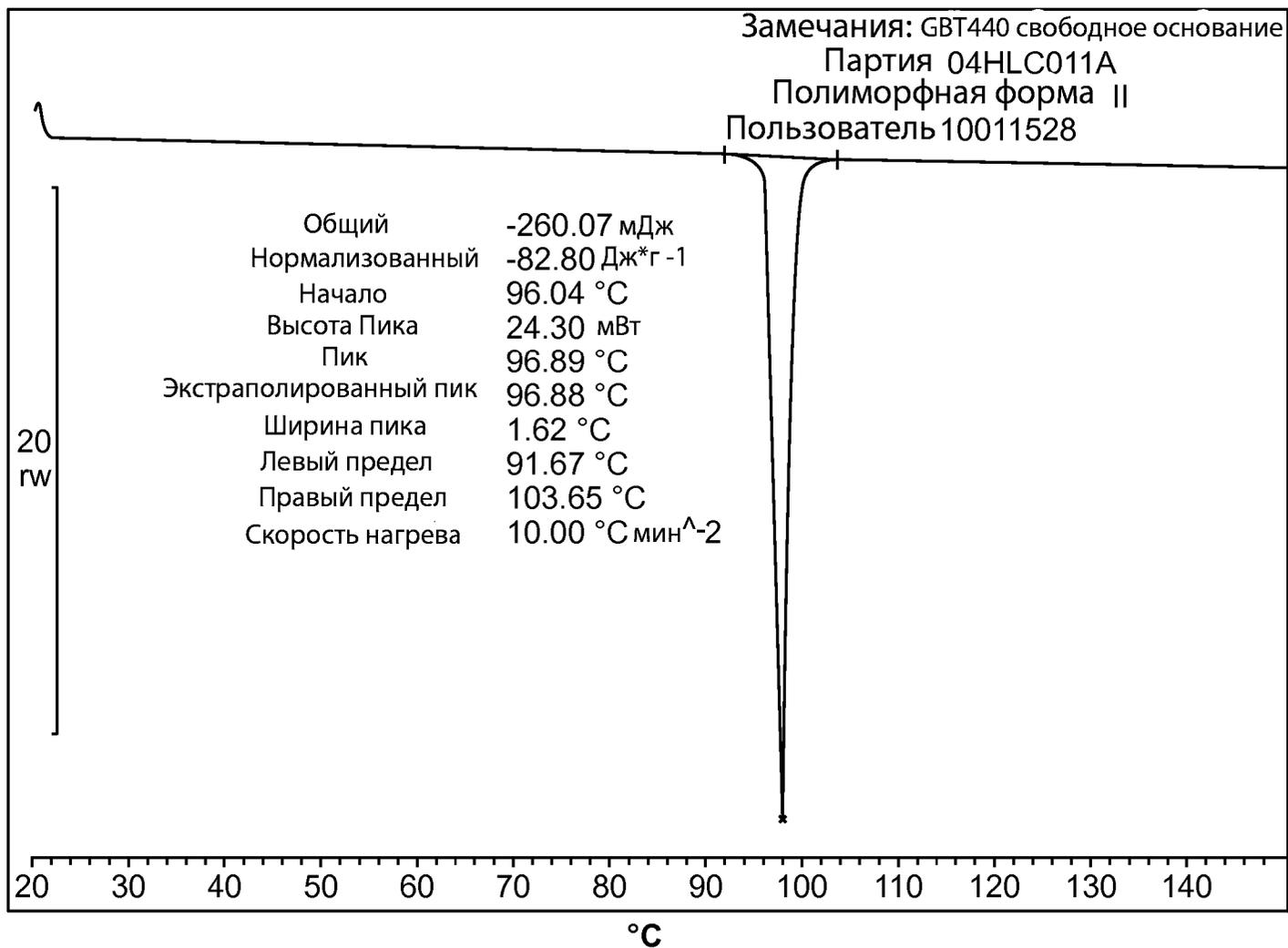
ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ (ПРАВИЛО 26)



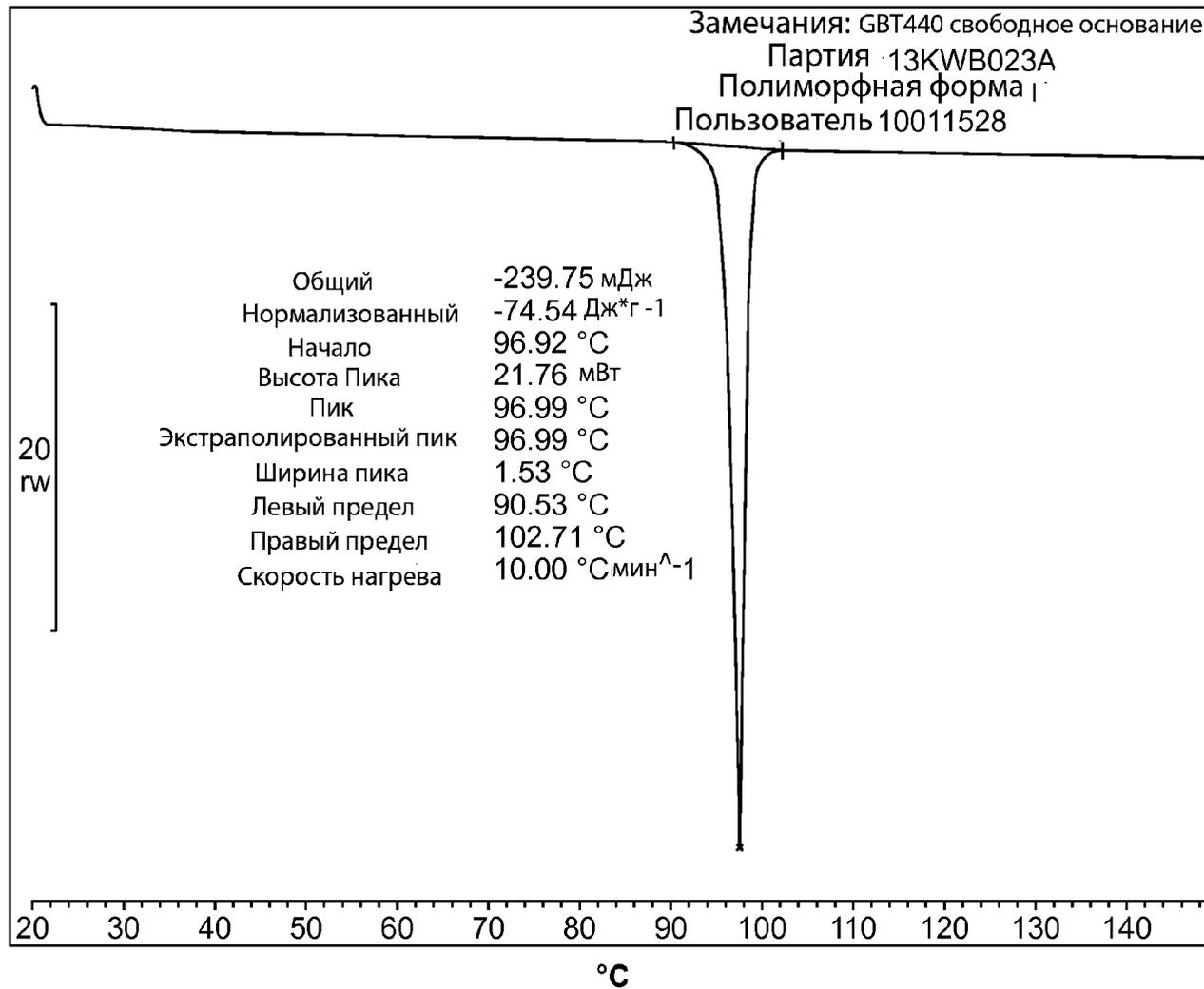
ФИГ. 12

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ (ПРАВИЛО 26)

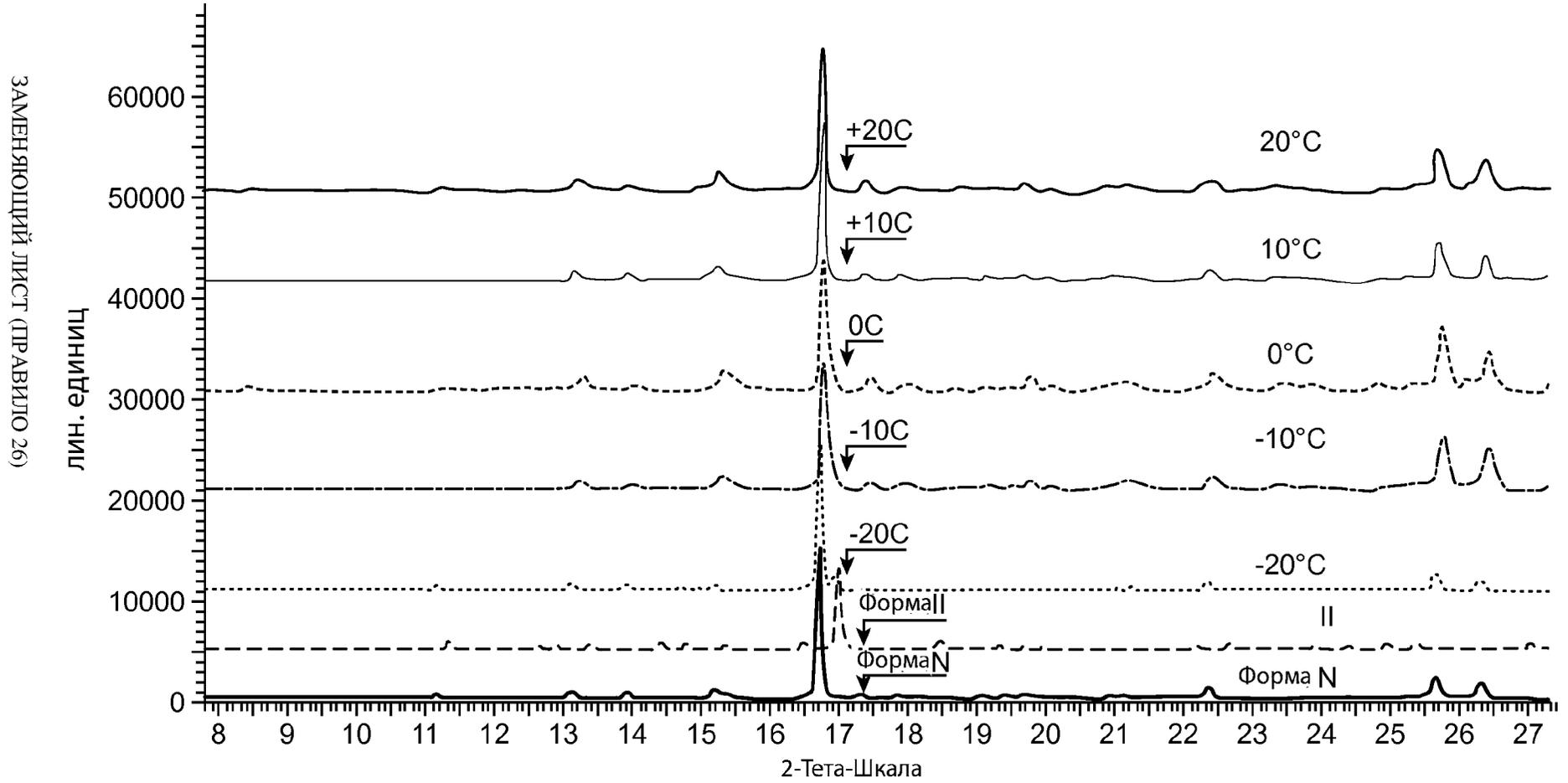
ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ (ПРАВИЛО 26)



ФИГ. 13



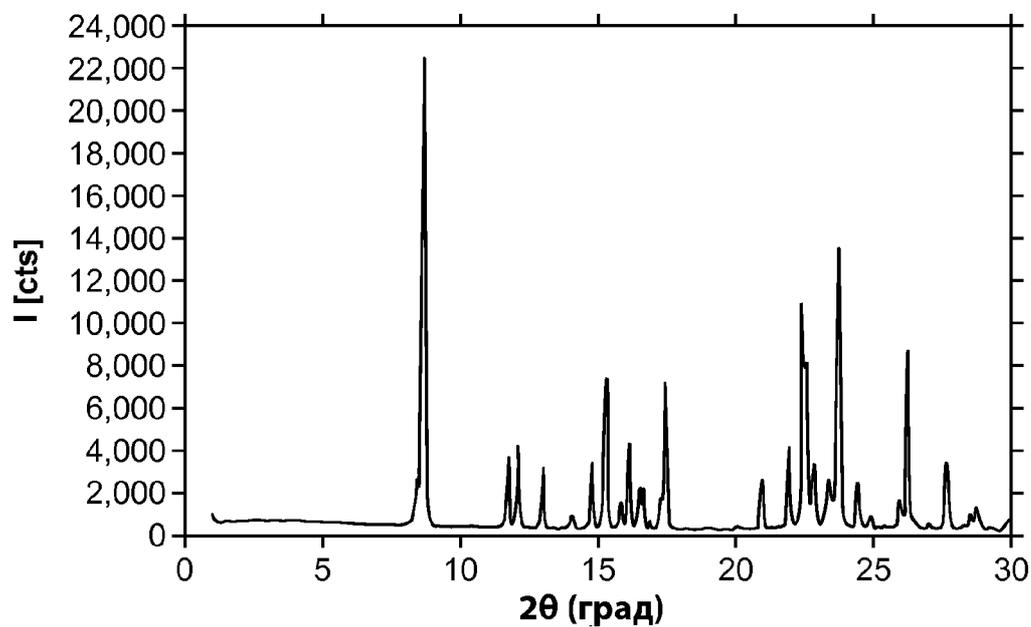
ФИГ. 14



ЗАМІНЮЮЩИЙ ЛИСТ (ПРАВИЛО 26)

ФИГ. 15

16 / 25

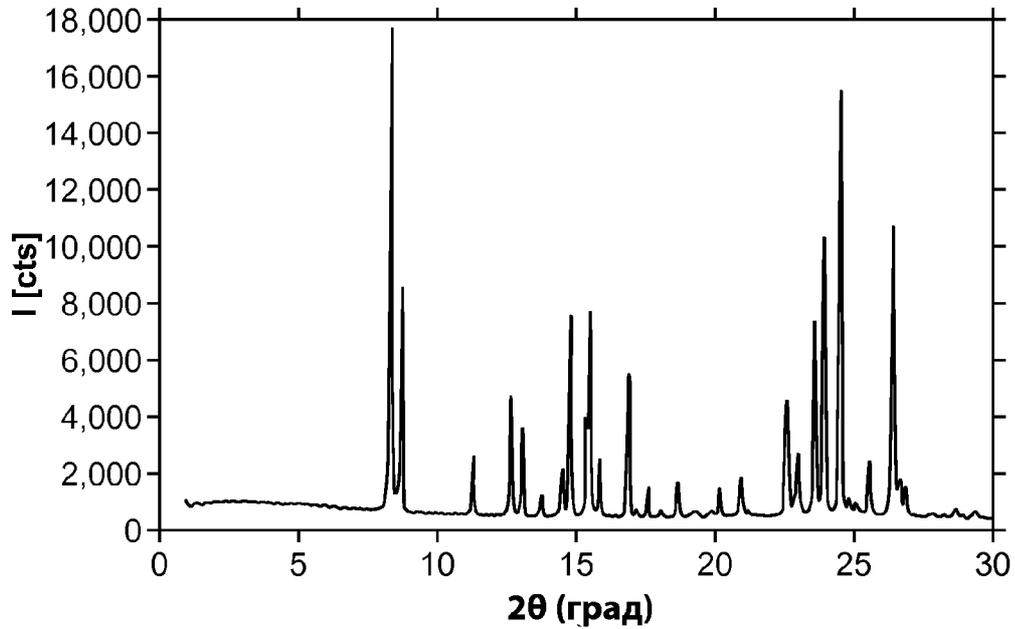


Тип ячейки Бравэ	Триклинный
a [Å]	7.966
b [Å]	11.609
c [Å]	12.382
$\alpha$ [град]	116.67
$\beta$ [град]	104.16
$\gamma$ [град]	94.58
Объем [Å <sup>3</sup> /яч.]	968.1
Содержание хиральных атомов?	Ахиральный
Символ экстинкции	P -
Пространственная группа (ы)	P1 (1), P $\bar{1}$ (2)
Источник	Ручной Ввод

ФИГ. 16

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ (ПРАВИЛО 26)

17 / 25

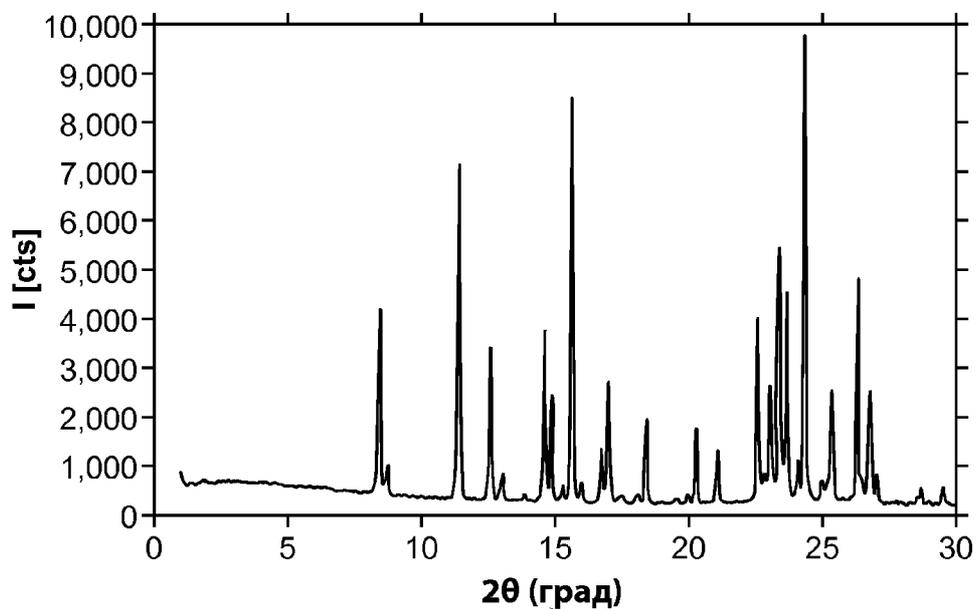


Тип ячейки Бравэ	Триклинный	Триклинный
a [Å]	7.966	7.966
b [Å]	11.726	11.891
c [Å]	11.891	12.031
α [град]	61.25	121.30
β [град]	86.34	99.19
γ [град]	76.79	93.66
Объем [Å <sup>3</sup> /яч.]	946.7	946.6
Содержание хиральных атомов?	Ахиральный	Ахиральный
Символ экстинкции	P -	P -
Пространственная группа (ы)	P1 (1), P $\bar{1}$ (2)	P1 (1), P $\bar{1}$ (2)
Источник	Ручной Ввод	Ручной Ввод

ФИГ. 17

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ (ПРАВИЛО 26)

18 / 25

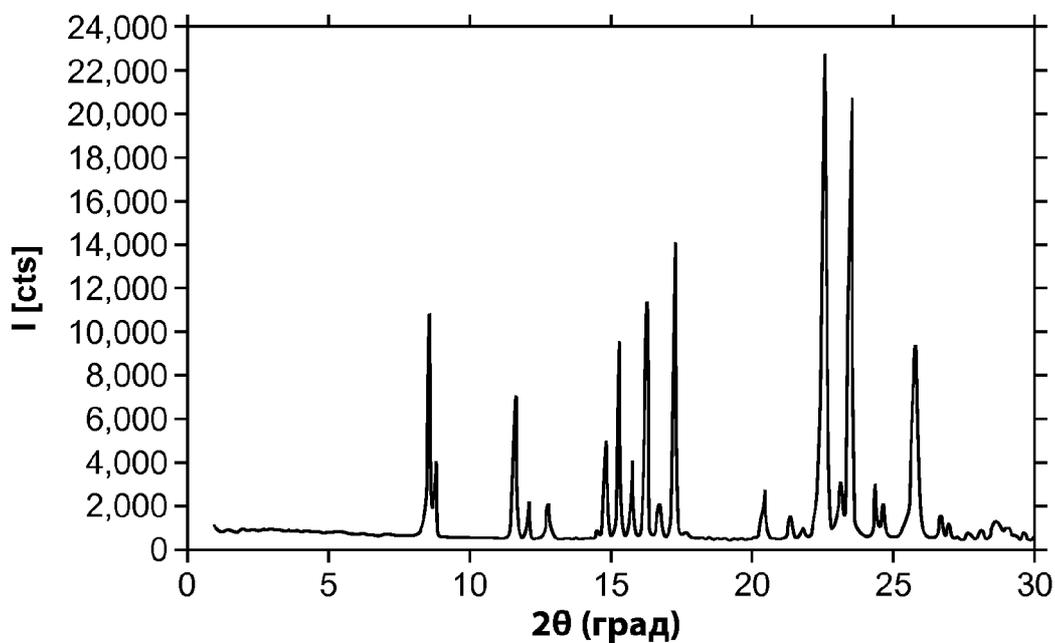


Тип ячейки Бравэ	Триклинный	Триклинный
a [Å]	7.971	7.971
b [Å]	11.901	11.901
c [Å]	11.914	12.131
$\alpha$ [град]	61.25	120.57
$\beta$ [град]	75.84	99.94
$\gamma$ [град]	86.05	93.95
Объем [Å <sup>3</sup> /яч.]	959.2	959.2
Содержание хиральных атомов?	Ахиральный	Ахиральный
Символ экстинкции	P -	P -
Пространственная группа (ы)	P1 (1), P $\bar{1}$ (2)	P1 (1), P $\bar{1}$ (2)
Источник	Ручной Ввод	Ручной Ввод

**ФИГ. 18**

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ (ПРАВИЛО 26)

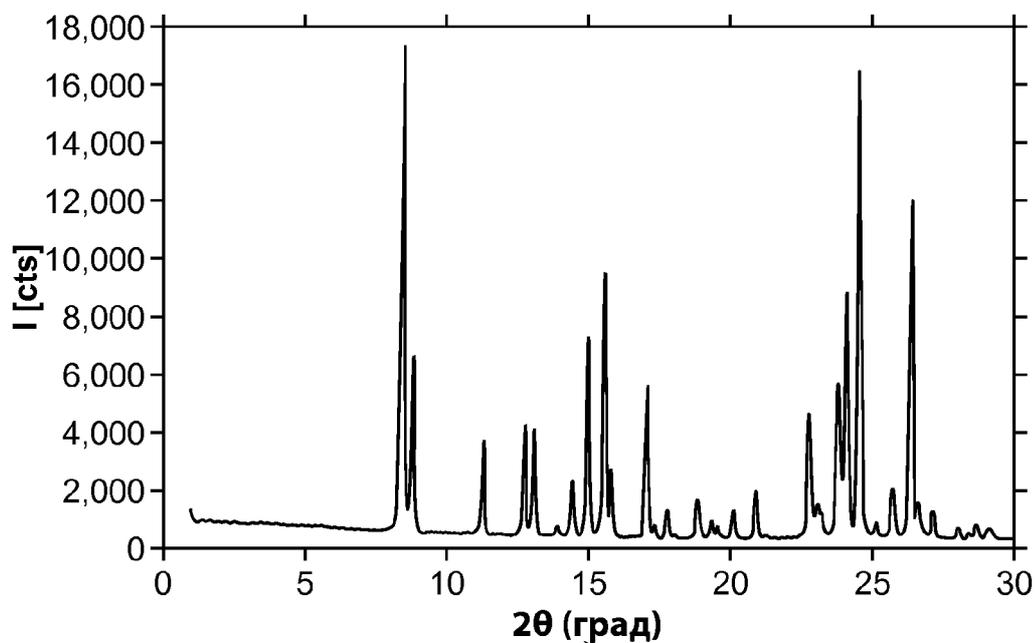
19 / 25



Тип ячейки Бравэ	Триклинный
a [Å]	8.011
b [Å]	11.633
c [Å]	12.471
$\alpha$ [град]	117.30
$\beta$ [град]	102.75
$\gamma$ [град]	96.36
Объем [Å <sup>3</sup> /яч.]	976.7
Содержание хиральных атомов?	Не определено
Символ экстинкции	P -
Пространственная группа (ы)	P1 (1), P $\bar{1}$ (2)
Источник	Алгоритм Триады

ФИГ. 19

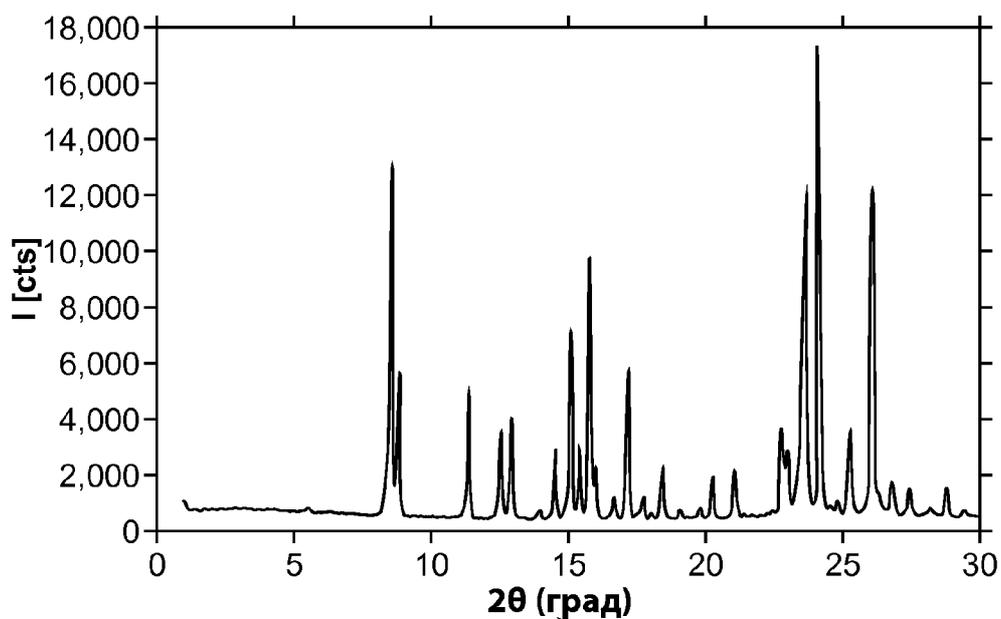
20 / 25



Тип ячейки Бравэ	Триклинный	Триклинный
a [Å]	8.005	8.005
b [Å]	11.676	11.812
c [Å]	11.812	11.974
α [град]	61.30	121.21
β [град]	85.79	98.35
γ [град]	77.10	94.21
Объем [Å <sup>3</sup> /яч.]	943.2	943.2
Содержание хиральных атомов?	Ахиральный	Ахиральный
Символ экстинкции	P -	P -
Пространственная группа (ы)	P1 (1), P $\bar{1}$ (2)	P1 (1), P $\bar{1}$ (2)
Источник	Ручной Ввод	Ручной Ввод

ФИГ. 20

21 / 25

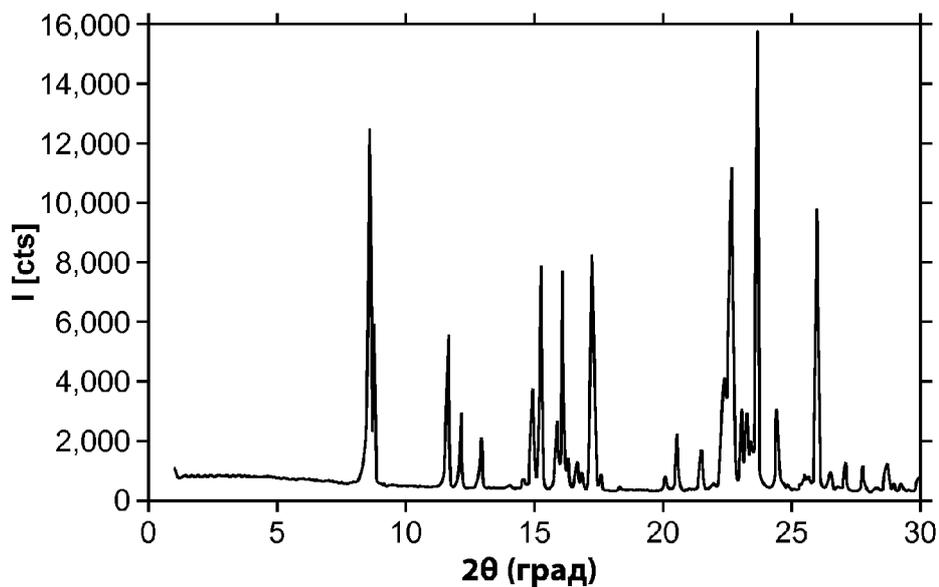


Тип ячейки Бравэ	Триклинный	Триклинный
a [Å]	8.067	8.067
b [Å]	11.820	11.820
c [Å]	11.935	12.096
$\alpha$ [град]	61.22	120.14
$\beta$ [град]	75.17	99.57
$\gamma$ [град]	84.93	95.07
Объем [Å <sup>3</sup> /яч.]	963.4	963.4
Содержание хиральных атомов?	Ахиральный	Ахиральный
Символ экстинкции	P -	P -
Пространственная группа (ы)	P1 (1), P $\bar{1}$ (2)	P1 (1), P $\bar{1}$ (2)
Источник	Ручной Ввод	Ручной Ввод

ФИГ. 21

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ (ПРАВИЛО 26)

22 / 25

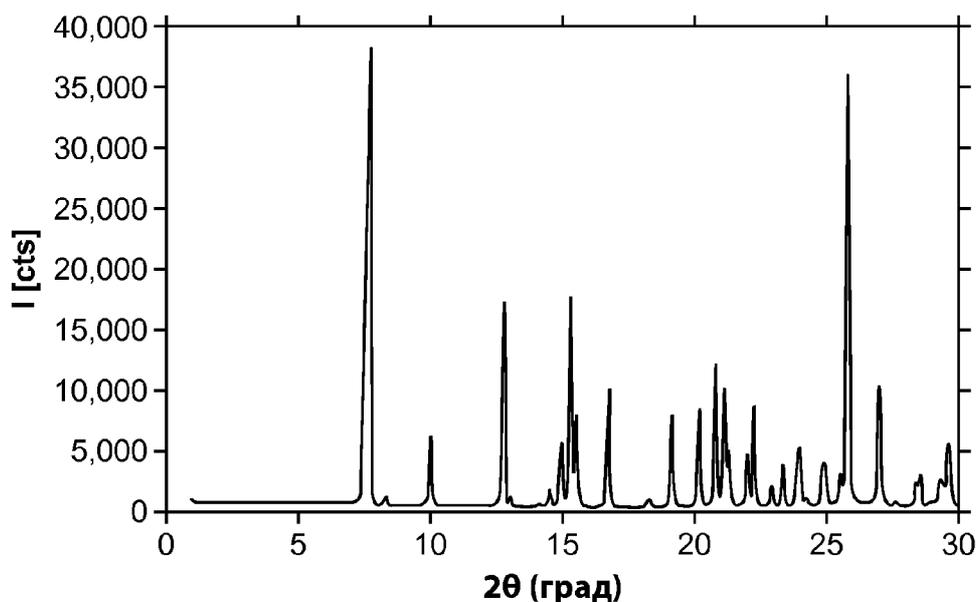


Тип ячейки Бравэ	Триклинный
a [Å]	7.976
b [Å]	11.642
c [Å]	12.429
α [град]	117.58
β [град]	102.82
γ [град]	95.26
Объем [Å <sup>3</sup> /яч.]	971.9
Содержание хиральных атомов?	Ахиральный
Символ экстинкции	P -
Пространственная группа (ы)	P1 (1), P $\bar{1}$ (2)
Источник	Ручной Ввод

ФИГ. 22

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ (ПРАВИЛО 26)

23 / 25



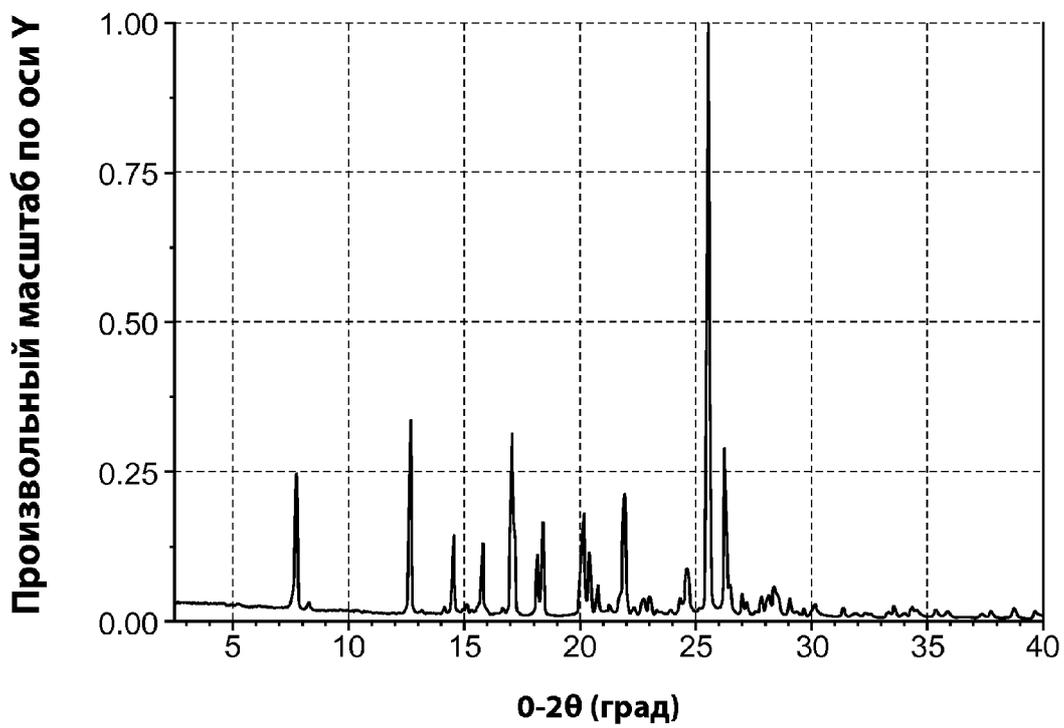
Тип ячейки Бравэ	С-центрированная Орторомбическая	Примитивная Моноклинная
a [Å]	13.561	13.801
b [Å]	21.137	13.560
c [Å]	13.790	21.138
α [град]	90	90
β [град]	90	90.08
γ [град]	90	90
[Å <sup>3</sup> /яч.]	3,952.8	3,955.8
Содержание хиральных атомов?	Не определено	Не определено
Символ экстинкции	C c - -	P 1 2 <sub>1</sub> /n 1
Пространственная группа (ы)	Ccm2 <sub>1</sub> (36)*, Cc2m (40)*, Ccm (63)*	P2 <sub>1</sub> /n (14)
Источник	Алгоритм Триады	Ручной Ввод

\* = Нестандартная настройка пространственной группы

**ФИГ. 23**

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ (ПРАВИЛО 26)

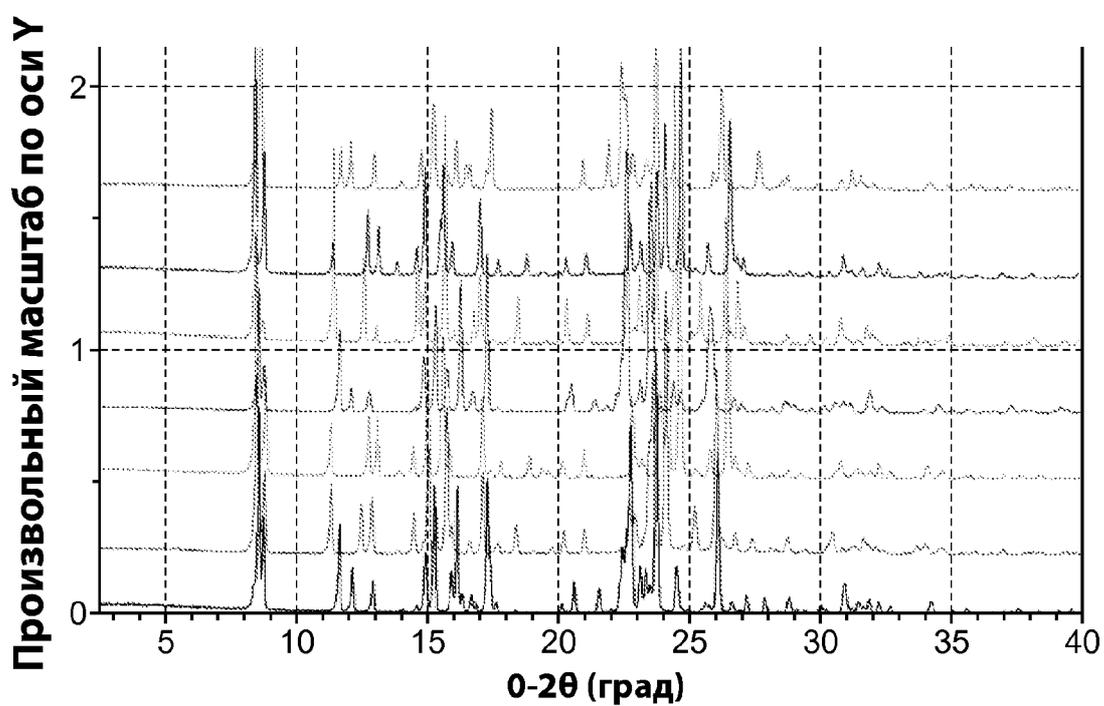
24 / 25



Изображение получено с использованием Pattern Match, версия 3.0.4

ФИГ. 24

25 / 25



Изображение получено с использованием Pattern Match, версия 3.0.4

ФИГ. 25

## ЕВРАЗИЙСКОЕ ПАТЕНТНОЕ ВЕДОМСТВО

**ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ  
ПОИСКЕ**  
(статья 15(3) ЕАПК и правило 42  
Патентной инструкции к ЕАПК)

Номер евразийской заявки:  
201791587

Дата подачи: 05 февраля 2015 (05.02.2015) | Дата испрашиваемого приоритета: 07 февраля 2014 (07.02.2014)  
 Название изобретения: Кристаллические полиморфные формы свободного основания  
 2-гидрокси-6-((2-(1-изопропил-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)бензальдегида  
 Заявитель: ГЛОБАЛ БЛАД ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.

Некоторые пункты формулы не подлежат поиску (см. раздел I дополнительного листа)

Единство изобретения не соблюдено (см. раздел II дополнительного листа)

**А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:**

МПК:	<i>C07D 401/04</i> (2006.01)	СПК:	<i>C07D 401/04</i> (2013-01)
	<i>A61K 31/4439</i> (2006.01)		<i>A61K 31/4439</i> (2013-01)
	<i>A61P 7/06</i> (2006.01)		<i>A61P 7/06</i> (2018-01)

Согласно Международной патентной классификации (МПК) или национальной классификации и МПК

**Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:**

Минимум просмотренной документации (система классификации и индексы МПК)

C07D 401/04, A61K 31/4439, A61P 7/06

Другая проверенная документация в той мере, в какой она включена в область поиска:

**В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ**

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
А	WO 2013/102142 A1 (GLOBAL BLOOD THERAPEUTICS, INC et al.) 04.07.2013, примеры 17, 18, реферат	1-13

последующие документы указаны в продолжении графы В

данные о патентах-аналогах указаны в приложении

\* Особые категории ссылочных документов:

"А" документ, определяющий общий уровень техники  
 "Е" более ранний документ, но опубликованный на дату подачи евразийской заявки или после нее  
 "О" документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.  
 "Р" документ, опубликованный до даты подачи евразийской заявки, но после даты испрашиваемого приоритета  
 "D" документ, приведенный в евразийской заявке

"Т" более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания изобретения  
 "Х" документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну или изобретательский уровень, взятый в отдельности  
 "У" документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий изобретательский уровень в сочетании с другими документами той же категории  
 "&" документ, являющийся патентом-аналогом  
 "L" документ, приведенный в других целях

Дата действительного завершения патентного поиска: 04 февраля 2019 (04.02.2019)

Наименование и адрес Международного поискового органа:

**Федеральный институт  
промышленной собственности**

РФ, 125993, Москва, Г-59, ГСП-3, Бережковская наб.,  
д. 30-1. Факс: (499) 243-3337, телетайп: 114818 ПОДАЧА

Уполномоченное лицо:



Т. Ф. Владимирова

Телефон № (499) 240-25-91