

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202291229 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.12.23(51) Int. Cl. C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)(22) Дата подачи заявки
2020.10.22(54) ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ АЛЛОСТЕРИЧЕСКИЕ МОДУЛЯТОРЫ РЕЦЕПТОРОВ
СЕМЕЙСТВА А ГАММА-АМИНОМАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ (ГАВАА), СПОСОБЫ ИХ
ПОЛУЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 62/924,276

(32) 2019.10.22

(33) US

(86) PCT/US2020/056750

(87) WO 2021/081147 2021.04.29

(71) Заявитель:
НЬЮРОСАЙКЛ ТЕРАПЬЮТИКС,
ИНК. (US)

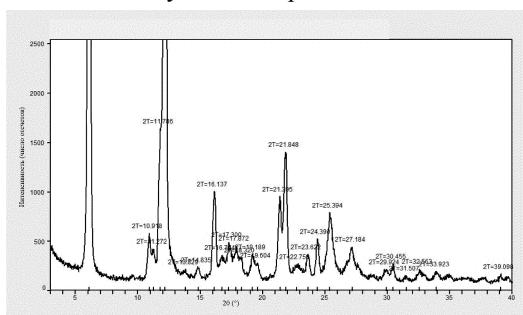
(72) Изобретатель:

Точко Мэттью, Хаббс Джед (US), Нин
ЮйСи (CN), Ли Чжэн Джейн (US), Хэ
Юньлян, Лю Сянлэй (CN)

(74) Представитель:

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

(57) В изобретении описаны полиморфы, представляющие собой 2',6-дифтор-5'-[3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-7-ил]бифенил-2-карбонитрил (ТРА023В) или соответствующие соли. Согласно одному аспекту в настоящем документе описан кристаллический полиморф, представляющий собой соль или сокристалл ТРА023В с фосфорной кислотой. Согласно другому аспекту в настоящем документе описан кристаллический полиморф, представляющий собой соль или сокристалл ТРА023В с серной кислотой. Кроме того, в настоящем документе описаны соответствующие способы получения и применение.



A1

202291229

202291229

A1

ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ АЛЛОСТЕРИЧЕСКИЕ МОДУЛЯТОРЫ РЕЦЕПТОРОВ СЕМЕЙСТВА А
ГАММА-АМИНОМАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ (ГАВАА),
СПОСОБЫ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЕ

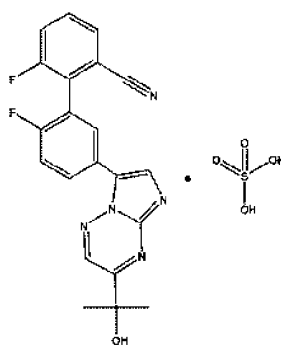
Описание

Ссылка на родственную заявку

[0001] По настоящей заявке испрашивается приоритет предварительной патентной заявки США № 62/924,276, поданной 22 октября 2019 года, которая во всей своей полноте включена в настоящий документ посредством ссылки.

Сущность настоящего изобретения

[0002] Согласно одному аспекту настоящее изобретение относится к солям и полиморфам 2',6-дифтор-5'-[3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-7-ил]бифенил-2-карбонитрила (обозначенного в настоящем документе как ТРА023В), в том числе, но без ограничения, к стабильным полиморфам соли ТРА023В с серной кислотой:



Молекулярная масса: 489,45 г·моль⁻¹

Молекулярная формула: C₂₁H₁₅F₂N₅O·H₂SO₄

[0003] Кроме того, описаны полиморфы соединения в форме свободного основания. Указанные полиморфы являются подходящими для применения в качестве активного фармацевтического ингредиента продуктов, предназначенных для терапевтического введения млекопитающим, людям или животным, а также в качестве промежуточных химических веществ в синтезе активных фармацевтических ингредиентов.

[0004] Согласно одному аспекту в настоящем документе описана кристаллическая форма соединения 2',6-дифтор-5'-[3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-7-ил]бифенил-2-карбонитрила с серной кислотой, причем кристаллическая форма имеет по меньшей мере одно из следующих свойств: (а) рентгеновская порошковая дифрактограмма является по существу такой же, как проиллюстрировано на фиг. 61, при измерении с применением параметров, описанных в таблице 26-4; (b) рентгеновская порошковая дифрактограмма имеет положения характеристических пиков, соответствующие по меньшей мере трем значениям, выбранным из группы, состоящей из: около 6,1, 10,9, 11,3, 11,8, 12,2, 13,8, 14,8, 16,1, 16,8, 17,3, 17,9, 18,3, 19,2, 19,6, 21,4, 21,8, 22,8, 23,6, 24,4, 25,3, 27,2, 29,9, 30,5, 31,5, 32,6, 33,9 и 39,1 ± 0,2° (2θ), при измерении с применением параметров, описанных в таблице 26-4; (с) термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) является по существу такой же, как проиллюстрировано на фиг. 53С; (d) термограмма ДСК имеет эндотермический пик при температуре, составляющей около 192°C; (е) стабильный в течение по меньшей мере 3 суток при температуре,

составляющей около 40° ; и (f) стабильность сохраняется в течение по меньшей мере 3 суток при температуре, составляющей около 60°C . Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическую форму характеризует рентгеновская порошковая дифрактограмма, которая является по существу такой же, как проиллюстрировано на фиг. 61, при измерении с применением параметров, описанных в таблице 26-4. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическую форму характеризует рентгеновская порошковая дифрактограмма, которая имеет положения характеристических пиков, соответствующие по меньшей мере трем значениям, выбранным из группы, состоящей из: около 6,1, 10,9, 11,3, 11,8, 12,2, 13,8, 14,8, 16,1, 16,8, 17,3, 17,9, 18,3, 19,2, 19,6, 21,4, 21,8, 22,8, 23,6, 24,4, 25,4, 27,2, 29,9, 30,5, 31,5, 32,6, 33,9 и $39,1 \pm 0,2^{\circ}$ (2 θ), при измерении с применением параметров, описанных в таблице 26-4. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическую форму характеризует рентгеновская порошковая дифрактограмма, которая имеет положения характеристических пиков, соответствующие по меньшей мере шести значениям, выбранным из группы, состоящей из: около 6,1, 10,9, 11,3, 11,8, 12,2, 13,8, 14,8, 16,1, 16,8, 17,3, 17,9, 18,3, 19,2, 19,6, 21,4, 21,8, 22,8, 23,6, 24,4, 25,4, 27,2, 29,9, 30,5, 31,5, 32,6, 33,9 и $39,1 \pm 0,2^{\circ}$ (2 θ), при измерении с применением параметров, описанных в таблице 26-4. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическую форму характеризует рентгеновская порошковая дифрактограмма, которая имеет положения характеристических пиков, соответствующие по меньшей мере трем значениям, выбранным из группы, состоящей из: около 6,1, 10,9, 12,2, 16,1, 16,8, 21,4, 21,8, 25,4 и $27,2 \pm 0,2^{\circ}$ (2 θ), при измерении с применением параметров, описанных в таблице 26-4. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическую форму характеризует рентгеновская порошковая дифрактограмма, которая имеет положения характеристических пиков, соответствующие по меньшей мере трем значениям, выбранным из группы, состоящей из: около 6,1, 12,2, 16,1, 21,8, 24,4 и $25,4 \pm 0,2^{\circ}$ (2 θ), при измерении с применением параметров, описанных в таблице 26-4. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическую форму характеризует рентгеновская порошковая дифрактограмма, которая имеет положения характеристических пиков, соответствующие всем значениям, выбранным из группы, состоящей из: около 6,1, 12,2 и $21,8 \pm 0,2^{\circ}$ (2 θ), при измерении с применением параметров, описанных в таблице 26-4. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическую форму характеризует термограмма ДСК, которая является по существу такой же, как проиллюстрировано на фиг. 53С. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическую форму характеризует термограмма ДСК, которая имеет эндотермический пик при температуре, составляющей около 192°C . Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая форма сохраняет стабильность в течение по меньшей мере одного месяца при температуре, составляющей около 40°C . Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая форма сохраняет стабильность в течение по меньшей мере одного месяца при температуре, составляющей около 60°C . Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическую форму характеризует по существу неизменная рентгеновская порошковая дифрактограмма после выдерживания в условиях температуры 40°C и относительной влажности 75% в течение по меньшей мере 3 суток. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическую форму характеризует по существу неизменная рентгеновская порошковая дифрактограмма после выдерживания в условиях температуры 40°C и относительной влажности 75% в течение по меньшей мере 7 суток. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическую форму характеризует по существу неизменная рентгеновская порошковая дифрактограмма после выдерживания в условиях температуры 60°C и относительной влажности 75% в течение по меньшей мере 3 суток. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическую форму характеризует по существу неизменная рентгеновская порошковая дифрактограмма после выдерживания в

условиях температуры 60°C и относительной влажности 75% в течение по меньшей мере 7 суток. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая форма представляет собой соль. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая форма представляет собой сокристалл.

[0005] Согласно одному аспекту в настоящем документе описана кристаллическая форма соединения 2',6-дифтор-5'-[3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-7-ил]бифенил-2-карбонитрила с соляной кислотой, причем кристаллическая форма имеет по меньшей мере одно из следующих свойств: (a) рентгеновская порошковая дифрактограмма является по существу такой же, как проиллюстрировано на фиг. 63, при измерении с применением параметров, описанных в таблице 26-4; (b) рентгеновская порошковая дифрактограмма имеет положения характеристических пиков, соответствующие по меньшей мере трем, по меньшей мере шести, по меньшей мере девяти или всем значениям, выбранным из группы, состоящей из: около 6,3, 11,7, 12,8, 14,1, 15,1, 16,5, 17,6, 18,8, 19,3, 20,6, 21,8, 23,2, 24,3, 25,7, 26,5, 26,9, 28,5, 30,3, 32,2, 32,7 и $33,5 \pm 0,2^\circ$ (2 θ), при измерении с применением параметров, описанных в таблице 26-4; (c) термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) является по существу такой же, как термограмма обозначенной хлоридной формы С на фиг. 52F; (d) термограмма ДСК имеет эндотермический пик при температуре, составляющей около 179°C; (e) рентгеновская порошковая дифрактограмма остается по существу такой же после выдерживания в условиях температуры 40°C и относительной влажности 75% в течение по меньшей мере 3 суток, и (f) рентгеновская порошковая дифрактограмма остается по существу такой же после выдерживания в условиях температуры 60°C и относительной влажности 75% в течение по меньшей мере 3 суток. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическую форму характеризует рентгеновская порошковая дифрактограмма, которая является по существу такой же, как проиллюстрировано на фиг. 63, при измерении с применением параметров, описанных в таблице 26-4. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическую форму характеризует рентгеновская порошковая дифрактограмма, которая имеет положения характеристических пиков, соответствующие по меньшей мере трем, по меньшей мере шести, по меньшей мере девяти или всем значениям, выбранным из группы, состоящей из: около 6,3, 11,7, 12,8, 14,1, 15,1, 16,5, 17,6, 18,8, 19,3, 20,6, 21,8, 23,2, 24,3, 25,7, 26,5, 26,9, 28,5, 30,3, 32,2, 32,7 и $33,5 \pm 0,2^\circ$ (2 θ), при измерении с применением параметров, описанных в таблице 26-4. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическую форму характеризует рентгеновская порошковая дифрактограмма, которая имеет положения характеристических пиков, соответствующие по меньшей мере трем значениям, выбранным из группы, состоящей из: около 6,3, 11,7, 12,8, 16,5, 17,6 и $21,8 \pm 0,2^\circ$ (2 θ), при измерении с применением параметров, описанных в таблице 26-4. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическую форму характеризует рентгеновская порошковая дифрактограмма, которая имеет положения характеристических пиков, соответствующие всем значениям, выбранным из группы, состоящей из: около 11,7, 12,8 и $21,8 \pm 0,2^\circ$ (2 θ), при измерении с применением параметров, описанных в таблице 26-4. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическую форму характеризует термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), которая является по существу такой же, как термограмма обозначенной хлоридной формы С на фиг. 52F. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическую форму характеризует термограмма ДСК, которая имеет эндотермический пик при температуре, составляющей около 179°C. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическую форму характеризует рентгеновская порошковая дифрактограмма, которая остается по существу такой же после выдерживания в условиях температуры 40°C и относительной влажности 75% в течение по меньшей мере 3 суток. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическую форму характеризует

рентгеновская порошковая дифрактограмма, которая остается по существу такой же после выдерживания в условиях температуры 60°C и относительной влажности 75% в течение по меньшей мере 3 суток.

[0006] Согласно одному аспекту в настоящем документе описан кристаллический полиморф 2',6-дифтор-5'-[3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-7-ил]бифенил-2-карбонитрила формы Е, который характеризует рентгеновская порошковая дифрактограмма, имеющая положения характеристических пиков, соответствующие по меньшей мере трем значениям, выбранным из группы, состоящей из: около 6,6, 7,5, 9,6, 10,3, 13,3, 13,8, 14,5, 15,4, 15,9, 16,5, 17,3, 17,8, 19,5, 20,3, 22,3, 23,2, 23,7, 26,1, 26,9, 27,9, 29,0, 31,1 и $35,8 \pm 0,2^\circ$ (2 θ), при измерении с применением параметров, описанных в таблице 26-4. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллический полиморф характеризует по существу такая же рентгеновская порошковая дифрактограмма, как обозначенная рентгеновская порошковая дифрактограмма формы Е на фиг. 36А. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическую форму характеризует рентгеновская порошковая дифрактограмма, которая имеет положения характеристических пиков, соответствующие по меньшей мере трем, по меньшей мере шести, по меньшей мере девяти или всем значениям, выбранным из группы, состоящей из: около 6,6, 7,5, 9,6, 10,3, 13,3, 13,8, 14,5, 15,4, 15,9, 16,5, 17,3, 17,8, 19,5, 20,3, 22,3, 23,2, 23,7, 26,1, 26,9, 27,9, 29,0, 31,1 и $35,8 \pm 0,2^\circ$ (2 θ), при измерении с применением параметров, описанных в таблице 26-4. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическую форму характеризует рентгеновская порошковая дифрактограмма, которая имеет положения характеристических пиков, соответствующие по меньшей мере трем значениям, выбранным из группы, состоящей из: около 7,5, 9,6, 10,3, 13,3, 19,5 и $20,3 \pm 0,2^\circ$ (2 θ), при измерении с применением параметров, описанных в таблице 26-4. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическую форму характеризует рентгеновская порошковая дифрактограмма, которая имеет положения характеристических пиков, соответствующие по меньшей мере трем значениям, выбранным из группы, состоящей из: около 7,5, 9,6 и $10,3 \pm 0,2^\circ$ (2 θ), при измерении с применением параметров, описанных в таблице 26-4.

[0007] Согласно одному аспекту в настоящем документе описан кристаллический полиморф 2',6-дифтор-5'-[3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-7-ил]бифенил-2-карбонитрила формы F, который характеризует рентгеновская порошковая дифрактограмма, имеющая положения характеристических пиков, соответствующие по меньшей мере трем значениям, выбранным из группы, состоящей из: около 7,0, 7,7, 8,1, 9,2, 10,9, 12,3, 13,1, 14,0, 14,2, 15,2, 15,4, 15,7, 16,3, 17,2, 17,8, 19,4, 19,9, 21,0, 22,9, 26,7 и $27,6 \pm 0,2^\circ$ (2 θ), при измерении с применением параметров, описанных в таблице 26-4. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллический полиморф характеризует по существу такая же рентгеновская порошковая дифрактограмма, как обозначенная рентгеновская порошковая дифрактограмма формы F на фиг. 36А. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическую форму характеризует рентгеновская порошковая дифрактограмма, которая имеет положения характеристических пиков, соответствующие по меньшей мере трем, по меньшей мере шести, по меньшей мере девяти или всем значениям, выбранным из группы, состоящей из: около 7,0, 7,7, 8,1, 9,2, 10,9, 12,3, 13,1, 14,0, 14,2, 15,2, 15,4, 15,7, 16,3, 17,2, 17,8, 19,4, 19,9, 21,0, 22,9, 26,7 и $27,6 \pm 0,2^\circ$ (2 θ), при измерении с применением параметров, описанных в таблице 26-4. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическую форму характеризует рентгеновская порошковая дифрактограмма, которая имеет положения характеристических пиков, соответствующие по меньшей мере трем значениям, выбранным из группы, состоящей из: около 7,0, 7,7, 8,1, 12,3, 13,1 и $15,2 \pm 0,2^\circ$ (2 θ), при измерении с применением параметров, описанных в таблице 26-4. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическую

форму характеризует рентгеновская порошковая дифрактограмма, которая имеет положения характеристических пиков, соответствующие по меньшей мере трем значениям, выбранным из группы, состоящей из: около 7,7, 8,1 и $13,1 \pm 0,2^\circ$ (2 θ), при измерении с применением параметров, описанных в таблице 26-4.

[0008] Согласно одному аспекту в настоящем документе описан кристаллический полиморф 2',6-дифтор-5'-[3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-7-ил]бифенил-2-карбонитрила формы G, который характеризует рентгеновская порошковая дифрактограмма, имеющая положения характеристических пиков, соответствующие по меньшей мере трем значениям, выбранным из группы, состоящей из: около 6,3, 7,5, 8,0, 11,7, 12,0, 12,8, 13,3, 14,1, 14,8, 15,3, 17,2, 18,0, 19,2, 19,6, 21,5, 23,2, 23,8, 25,9, 26,6, 27,7 и $32,4 \pm 0,2^\circ$ (2 θ), при измерении с применением параметров, описанных в таблице 26-4. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллический полиморф характеризует по существу такая же рентгеновская порошковая дифрактограмма, как обозначенная рентгеновская порошковая дифрактограмма формы G на фиг. 36A. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическую форму характеризует рентгеновская порошковая дифрактограмма, которая имеет положения характеристических пиков, соответствующие по меньшей мере трем, по меньшей мере шести, по меньшей мере девяти или всем значениям, выбранным из группы, состоящей из: около 6,3, 7,5, 8,0, 11,7, 12,0, 12,8, 13,3, 14,1, 14,8, 15,3, 17,2, 18,0, 19,2, 19,6, 21,5, 23,2, 23,8, 25,9, 26,6, 27,7 и $32,4 \pm 0,2^\circ$ (2 θ), при измерении с применением параметров, описанных в таблице 26-4. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическую форму характеризует рентгеновская порошковая дифрактограмма, которая имеет положения характеристических пиков, соответствующие по меньшей мере трем значениям, выбранным из группы, состоящей из: около 6,3, 8,0, 12,0, 12,8 и $13,3 \pm 0,2^\circ$ (2 θ), при измерении с применением параметров, описанных в таблице 26-4. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическую форму характеризует рентгеновская порошковая дифрактограмма, которая имеет положения характеристических пиков, соответствующие по меньшей мере трем значениям, выбранным из группы, состоящей из: около 6,3, 8,0 и $13,3 \pm 0,2^\circ$ (2 θ), при измерении с применением параметров, описанных в таблице 26-4.

[0009] Согласно одному аспекту в настоящем документе описан кристаллический полиморф 2',6-дифтор-5'-[3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-7-ил]бифенил-2-карбонитрила формы H, который характеризует рентгеновская порошковая дифрактограмма, имеющая положения характеристических пиков, соответствующие по меньшей мере трем значениям, выбранным из группы, состоящей из: около 7,0, 7,9, 9,4, 10,9, 12,7, 13,4, 14,0, 14,3, 14,6, 16,0, 16,3, 18,0, 19,2, 19,7, 20,1, 21,2, 24,1, 25,7, 26,9 и $28,0 \pm 0,2^\circ$ (2 θ), при измерении с применением параметров, описанных в таблице 26-4. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллический полиморф характеризует по существу такая же рентгеновская порошковая дифрактограмма, как обозначенная рентгеновская порошковая дифрактограмма формы H на фиг. 36A. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическую форму характеризует рентгеновская порошковая дифрактограмма, которая имеет положения характеристических пиков, соответствующие по меньшей мере трем, по меньшей мере шести, по меньшей мере девяти или всем значениям, выбранным из группы, состоящей из: около 7,0, 7,9, 9,4, 10,9, 12,7, 13,4, 14,0, 14,3, 14,6, 16,0, 16,3, 18,0, 19,2, 19,7, 20,1, 21,2, 24,1, 25,7, 26,9 и $28,0 \pm 0,2^\circ$ (2 θ), при измерении с применением параметров, описанных в таблице 26-4. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическую форму характеризует рентгеновская порошковая дифрактограмма, которая имеет положения характеристических пиков, соответствующие по меньшей мере трем значениям, выбранным из группы, состоящей из: около 7,0, 7,9, 9,4, 10,9, 12,7 и $14,0 \pm 0,2^\circ$ (2 θ), при измерении с применением параметров, описанных в таблице 26-4.

Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическую форму характеризует рентгеновская порошковая дифрактограмма, которая имеет положения характеристических пиков, соответствующие по меньшей мере трем, по меньшей мере шести, по меньшей мере девяти или всем значениям, выбранным из группы, состоящей из: около 7,9, 12,7 и $14,0 \pm 0,2^\circ$ (2 θ), при измерении с применением параметров, описанных в таблице 26-4.

[0010] Согласно одному аспекту в настоящем документе описана кристаллическая форма 2',6-дифтор-5'-[3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-7-ил]бифенил-2-карбонитрил, выбранный из группы, состоящей из: (а) хлоридная соль, которую характеризует по существу такая же рентгеновская порошковая дифрактограмма, как проиллюстрировано на фиг. 62; и (b) безилатная соль, которую характеризует по существу такая же рентгеновская порошковая дифрактограмма, как обозначенная рентгеновская порошковая дифрактограмма безилатной формы А представленный на фиг. 57А.

[0011] Согласно одному аспекту в настоящем документе описана кристаллическая форма 2',6-дифтор-5'-[3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-7-ил]бифенил-2-карбонитрила с фосфорной кислотой, причем кристаллическая форма имеет по меньшей мере одно из следующих свойств: (а) рентгеновская порошковая дифрактограмма является по существу такой же, как проиллюстрировано на фиг. 67, при измерении с применением параметров, описанных в таблице 35; (b) рентгеновская порошковая дифрактограмма имеет положения характеристических пиков, соответствующие по меньшей мере трем значениям, выбранным из группы, состоящей из: около 6,3, 7,4, 10,1, 12,6, 13,2, 14,0, 15,7, 17,0, 17,3, 18,0, 19,0, 20,2, 20,7, 26,4, 27,2 и $27,5 \pm 0,2^\circ$ (2 θ), при измерении с применением параметров, описанных в таблице 35; (c) термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) является по существу такой же, как проиллюстрировано на фиг. 69; (d) термограмма ДСК имеет эндотермический пик при температуре, составляющей около 200°C; и (e) термограмма ДСК содержит эндотермический пик, имеющий температуру начала, составляющую около 197°C. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическую форму характеризует рентгеновская порошковая дифрактограмма, которая является по существу такой же, как проиллюстрировано на фиг. 67, при измерении с применением параметров, описанных в таблице 35. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическую форму характеризует рентгеновская порошковая дифрактограмма, которая имеет положения характеристических пиков, соответствующие по меньшей мере трем, по меньшей мере шести или по меньшей мере девяти значениям, выбранным из группы, состоящей из: около 6,3, 7,4, 10,1, 12,6, 13,2, 14,0, 15,7, 17,0, 17,3, 18,0, 19,0, 20,2, 20,7, 26,4, 27,2 и $27,5 \pm 0,2^\circ$ (2 θ), при измерении с применением параметров, описанных в таблице 35. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическую форму характеризует рентгеновская порошковая дифрактограмма, которая имеет положения характеристических пиков, соответствующие по меньшей мере трем, по меньшей мере шести или по меньшей мере девяти значениям, выбранным из группы, состоящей из: около 6,3, 13,2, 14,0, 15,7, 17,0, 17,3, 18,0, 19,0, 20,2, 20,7 и $26,4 \pm 0,2^\circ$ (2 θ), при измерении с применением параметров, описанных в таблице 35. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическую форму характеризует рентгеновская порошковая дифрактограмма, которая имеет положения характеристических пиков, соответствующие по меньшей мере трем, по меньшей мере шести или по меньшей мере девяти значениям, выбранным из группы, состоящей из: около 6,3, 13,2, 14,0,

15,7, 17,0, 17,3, 18,0, 19,0, 20,2, 20,7 и $26,4 \pm 0,2^\circ$ (2 θ), при измерении с применением параметров, описанных в таблице 35. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическую форму характеризует рентгеновская порошковая дифрактограмма, которая имеет положения характеристических пиков, соответствующие по меньшей мере трем, по меньшей мере шести или по меньшей мере девяти значениям, выбранным из группы, состоящей из: около 6,3, 13,2, 14,0, 15,7, 17,0, 17,3, 18,0 и $26,4 \pm 0,2^\circ$ (2 θ), при измерении с применением параметров, описанных в таблице 35. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическую форму характеризует рентгеновская порошковая дифрактограмма, которая имеет положения характеристических пиков, соответствующие по меньшей мере трем, по меньшей мере шести или по меньшей мере девяти значениям, выбранным из группы, состоящей из: около 6,3, 13,2, 14,0, 15,7, 17,0, 17,3, 18,0, 19,0 и $26,4 \pm 0,2^\circ$ (2 θ), при измерении с применением параметров, описанных в таблице 35. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическую форму характеризует рентгеновская порошковая дифрактограмма, которая имеет положения характеристических пиков, соответствующие всем значениям, выбранным из группы, состоящей из: около 6,3, 17,0 и $19,0 \pm 0,2^\circ$ (2 θ), при измерении с применением параметров, описанных в таблице 35. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическую форму характеризует термограмма ДСК, которая является по существу такой же, как проиллюстрировано на фиг. 69. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическую форму характеризует термограмма ДСК, содержащая эндотермический пик при температуре, составляющей около 200°C. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическую форму характеризует термограмма ДСК, которая имеет эндотермический пик, имеющий температуру начала, составляющую около 197°C. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая форма представляет собой соль. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая форма представляет собой сокристалл. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе описан способ получения кристаллической формы соединения 2',6-дифтор-5'-[3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-7-ил]бифенил-2-карбонитрила с фосфорной кислотой.

[0012] Согласно одному аспекту в настоящем документе описана терапевтическая или профилактическая композиция, содержащая описанное соединение. Согласно другому аспекту в настоящем документе описан способ лечения состояния или расстройства нуждающегося в этом субъекта, причем способ предусматривает введение терапевтически эффективного количества соединения или композиции, описанной в настоящем документе, указанному субъекту. Согласно одному аспекту в настоящем документе описано соединение для применения в лечении состояния или расстройства нуждающегося в этом субъекта. Согласно одному аспекту в настоящем документе описана композиция для применения в лечении состояния или расстройства нуждающегося в этом субъекта. Согласно некоторым вариантам осуществления состояние или расстройство связано с рецептором $\alpha 2/\alpha 3$ GABA. Согласно некоторым вариантам осуществления состояние или расстройство выбрано из следующих: боль, нейропатическая боль, воспалительная боль, тревога, эпилепсия, конвульсии, мышечные спазмы, чесотка, зуд, когнитивное расстройство алкогольная зависимость, наркотическая зависимость, шизофрения, депрессия, аутизм, паническое расстройство, шумобоязнь, а также общие страхи и тревожные расстройства. Согласно некоторым вариантам осуществления состояние или расстройство представляет собой боль. Согласно некоторым вариантам осуществления боль представляет собой фибромиалгию, воспалительную боль, нейропатическую боль, диабетическую периферическую нейропатию, индуцированную химиотерапией боль, связанную с ВИЧ нейропатию, постгерпетическую невралгию, мышечно-скелетную боль, ревматоидный артрит, остеоартрит, послеоперационную боль, ожоговую боль, солнечную ожоговую боль или ощущение боли в

ампутированной конечности. Согласно некоторым вариантам осуществления состояние или расстройство представляет собой зуд. Согласно некоторым вариантам осуществления зуд представляет собой хронический зуд, нейрогенный зуд, контактный дерматический зуд, уремический зуд, нейродерматит, атопический дерматит, атопическая экзема, узловатая чесуха, парестетический зуд в области спины, псориаз, психогенный зуд или аквагенный зуд. Согласно некоторым вариантам осуществления состояние или расстройство представляет собой эпилепсию. Согласно некоторым вариантам осуществления эпилепсия представляет собой фокальную эпилепсию, общую эпилепсию, синдром Драве, детская абсансная эпилепсия (CEA), юношеская абсансная эпилепсия, юношеская миоклоническая эпилепсия (JME), синдром Веста, синдром Леннокса-Гасто (LGS), синдром подсолнечника, эпилептическое состояние, индуцированные нервно-паралитическим веществом припадки, дрожь после отказа от алкоголя, травматическое повреждение головного мозга, комплекс туберозного склероза, синдром Дуже, синдром Расмуссена, ранняя миоклоническая энцефалопатия, злокачественные мигрирующие парциальные припадки в детстве, эпилепсия с непрерывными пиками и волнами в течение медленноволнового сна, синдром Ландау-Клеффнера, доброкачественная эпилепсия с центрально-височными пиками, доброкачественный ранний эпилептический синдром новорожденных и младенцев, эпилептический синдром с фокальной кортикальной дисплазией, общая эпилепсия с фебрильными судорогами плюс (GEFS+), миоклоническая атоническая эпилепсия, злокачественные мигрирующие парциальные припадки в детстве, синдром Отахара (также известный как ранняя младенческая эпилептическая энцефалопатия) или парциальная эпилепсия и фебрильные судороги плюс. Согласно некоторым вариантам осуществления состояние или расстройство представляет собой аутизм. Согласно некоторым вариантам осуществления аутизм представляет собой аутизм, возникающий в результате мутации SCN2a, синдром ломкой X-хромосомы или аутизм, связанный с дисфункцией ионных каналов.

[0013] Согласно одному аспекту в настоящем документе описан способ получения кристаллической формы соединения 2',6-дифтор-5'-[3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-7-ил]бифенил-2-карбонитрила с фосфорной кислотой, причем способ предусматривает кристаллизацию фосфата 2',6-дифтор-5'-[3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-7-ил]бифенил-2-карбонитрила из раствора, содержащего одно или более следующих соединений: этилацетат, метилэтилкетон, 2-метилбутанон, диметилсульфоксид, диметилформамид, диметилацетамид, ацетон, вода, тетрагидрофуран (THF), 2-метил-THF, изопропилацетат (IPAC), ацетонитрил и дихлорметан, причем кристаллическую форму характеризует рентгеновская порошковая дифрактограмма, которая является по существу такой же, как проиллюстрировано на фиг. 64, при измерении с применением параметров, описанных в таблице 26-4. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическую форму характеризует рентгеновская порошковая дифрактограмма, которая имеет положения характеристических пиков, соответствующие по меньшей мере трем значениям, выбранным из группы, состоящей из: около 6,5, 7,6, 10,2, 13,4, 14,0, 14,4, 15,4, 16,0, 16,2, 17,2, 17,5, 17,8, 18,6, 19,2, 19,8, 20,4, 20,9, 21,6, 23,5, 26,2, 26,6, 27,4, 28,3, 29,0, 30,2 и $32,7 \pm 0,2^\circ$ (2 θ), при измерении с применением параметров, описанных в таблице 26-4. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическую форму характеризует рентгеновская порошковая дифрактограмма, которая имеет положения характеристических пиков, соответствующие по меньшей мере трем значениям, выбранным из группы, состоящей из: около 6,5, 13,4, 14,0, 15,4, 17,2, 17,5 и $26,6 \pm 0,2^\circ$ (2 θ), при измерении с применением параметров, описанных в таблице 26-4. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическую форму характеризует рентгеновская порошковая дифрактограмма, которая имеет положения характеристических пиков, соответствующие всем значениям, выбранным из группы,

состоящей из: около 6,5, 14,4, 16,0, 18,6, 19,2, 21,6 и $26,6 \pm 0,2^\circ$ (20), при измерении с применением параметров, описанных в таблице 26-4. Согласно некоторым вариантам осуществления получают по меньшей мере 500 граммов кристаллической формы. Согласно некоторым вариантам осуществления получают по меньшей мере 1000 граммов кристаллической формы. Согласно некоторым вариантам осуществления раствор содержит THF. Согласно некоторым вариантам осуществления раствор содержит 2-метил-THF. Согласно некоторым вариантам осуществления раствор содержит IPAC. Согласно некоторым вариантам осуществления раствор содержит гептан. Согласно некоторым вариантам осуществления раствор содержит ацетонитрил. Согласно некоторым вариантам осуществления раствор содержит метил-трет-бутиловый эфир. Согласно некоторым вариантам осуществления раствор содержит этилацетат. Согласно некоторым вариантам осуществления раствор содержит ацетон. Согласно некоторым вариантам осуществления раствор содержит смесь ацетона и воды. Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает удаление воды с применением любых средств, таких как азеотропное высушивание, активированные сита, сульфат магния, сульфат натрия или другие высушивающие вещества. Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает стадию азеотропного высушивания для удаления воды. Согласно некоторым вариантам осуществления в растворе отсутствуют вода и спирт. Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает удаление ацетона посредством однократной или многократной дистилляции. Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает удаление ацетона посредством однократной, двукратной или трехкратной дистилляции. Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает удаление этилацетата посредством однократной или многократной дистилляции. Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает удаление этилацетата посредством однократной, двукратной или трехкратной дистилляции. Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает удаление воды посредством дистилляции растворителя, который имеет меньшую температуру кипения, чем вода. Согласно некоторым вариантам осуществления растворитель представляет собой этилацетат, метилэтилкетон, 2-метилбутанон, ацетон, тетрагидрофуран, 2-метил-THF, изопропилацетат, ацетонитрил или дихлорметан.

Краткое описание фигур

[0014] На фиг. 1 проиллюстрирована рентгеновская порошковая дифрактограмма фосфатной формы А ТРА023В.

[0015] На фиг. 2А-2С проиллюстрированы термограмма ДСК/ТГА фосфатной формы А ТРА023В (фиг. 2А); спектр ЯМР фосфатной формы А ТРА023В (фиг. 2В); и дополнительная термограмма ДСК/ТГА фосфатной формы А ТРА023В (фиг. 2С).

[0016] На фиг. 3 проиллюстрирована рентгеновская порошковая дифрактограмма фосфатной смеси В ТРА023В.

[0017] На фиг. 4 проиллюстрирована термограмма ДСК/ТГА фосфатной смеси В ТРА023В.

[0018] На фиг. 5 проиллюстрирована рентгеновская порошковая дифрактограмма свободной основной формы С ТРА023В.

[0019] На фиг. 6 проиллюстрирована термограмма ДСК/ТГА свободной основной формы С ТРА023В.

[0020] На фиг. 7 проиллюстрирована рентгеновская порошковая дифрактограмма фосфатной смеси ТРА023В, содержащей фосфатную форму А ТРА023В.

[0021] На фиг. 8 проиллюстрирована термограмма ДСК/ТГА фосфатной смеси ТРА023В, содержащей фосфатную форму А ТРА023В.

[0022] На фиг. 9 проиллюстрирована рентгеновская порошковая дифрактограмма свободной основной формы А ТРА023В

[0023] На фиг. 10А и фиг. 10В проиллюстрированы термограмма ДСК/ТГА свободной основной формы А ТРА023В (фиг. 10А) и спектр ЯМР свободной основной формы А ТРА023В (фиг. 10В).

[0024] На фиг. 11 проиллюстрирована рентгеновская порошковая дифрактограмма свободной основной формы В ТРА023В.

[0025] На фиг. 12 проиллюстрирована рентгеновская порошковая дифрактограмма свободной основной формы С ТРА023В.

[0026] На фиг. 13 проиллюстрирована термограмма ДСК свободной основной формы С ТРА023В.

[0027] На фиг. 14 проиллюстрирована рентгеновская порошковая дифрактограмма свободной основной смеси ТРА023В, содержащей свободную основную форму А.

[0028] На фиг. 15 проиллюстрирована рентгеновская порошковая дифрактограмма хлоридной смеси А ТРА023В.

[0029] На фиг. 16 проиллюстрирована термограмма ДСК/ТГА хлоридной смеси А ТРА023В.

[0030] На фиг. 17А и фиг. 17В проиллюстрированы рентгеновская порошковая дифрактограмма тозилатной формы А ТРА023В (фиг. 17А) и спектр ЯМР тозилатной формы А ТРА023В (фиг. 17В).

[0031] На фиг. 18 проиллюстрирована термограмма ДСК/ТГА тозилатной формы А ТРА023В.

[0032] На фиг. 19 проиллюстрирована рентгеновская порошковая дифрактограмма фосфатной формы А ТРА023В после ДСП.

[0033] На фиг. 20 проиллюстрированы рентгеновские порошковые дифрактограммы исследования хлорида ТРА023В.

[0034] На фиг. 21 проиллюстрированы рентгеновские порошковые дифрактограммы исследования сульфата ТРА023В.

[0035] На фиг. 22 проиллюстрированы рентгеновские порошковые дифрактограммы исследования фосфата ТРА023В.

[0036] На фиг. 23 проиллюстрированы рентгеновские порошковые дифрактограммы исследования тозилата ТРА023В.

[0037] На фиг. 24 проиллюстрированы рентгеновские порошковые дифрактограммы исследования метансульфоната ТРА023В.

[0038] На фиг. 25 проиллюстрированы результаты ТГА и ДСК хлорида ТРА023В в ацетоновой системе (смесь, содержащая свободную основную форму С ТРА023В, и хлоридная смесь А ТРА023В).

[0039] На фиг. 26 проиллюстрированы результаты ТГА и ДСК фосфата ТРА023В в ацетонитрильной системе (фосфатная форма А ТРА023В).

[0040] На фиг. 27 проиллюстрировано наложение профилей рентгеновских порошковых дифрактограмм суспензии ТРА023В в растворителях (I).

[0041] На фиг. 28 проиллюстрировано наложение профилей рентгеновских порошковых дифрактограмм суспензии ТРА023В в растворителях (II).

[0042] На фиг. 29 проиллюстрированы рентгеновские порошковые дифрактограммы твердых фосфатов ТРА023В, полученных в результате исследования полиморфов с применением метода суспендирования.

[0043] На фиг. 30 проиллюстрированы рентгеновские порошковые дифрактограммы твердых фосфатов ТРА023В, полученных в результате исследования полиморфов с применением метода нагревания-охлаждения.

[0044] На фиг. 31 проиллюстрирована термограмма ДСК/ТГА фосфатной смеси D ТРА023В.

[0045] На фиг. 32 проиллюстрированы рентгеновские порошковые дифрактограммы твердых фосфатов ТРА023В, полученных в результате исследования полиморфов с применением метода антирастворителя.

[0046] На фиг. 33 проиллюстрированы дополнительные рентгеновские порошковые дифрактограммы исследования полиморфов ТРА023В с применением метода нагревания-охлаждения.

[0047] На фиг. 34 проиллюстрирована дополнительная термограмма ДСК/ТГА исследования полиморфов ТРА023В в IPA с применением метода нагревания-охлаждения.

[0048] На фиг. 35А и фиг. 35В проиллюстрированы рентгеновские порошковые дифрактограммы (фиг. 35А) и термограммы ДСК (фиг. 35В) двух партий свободного основания ТРА023В.

[0049] На фиг. 36А-36Н проиллюстрированы рентгеновские порошковые дифрактограммы семи свободных основных форм ТРА023В (фиг. 36А); профили ДСК и ТГА свободной основной формы А ТРА023В (фиг. 36В); профили ДСК и ТГА свободной основной формы С ТРА023В (фиг. 36D); профили ДСК и ТГА свободной основной формы Е ТРА023В (фиг. 36С); профили ДСК и ТГА свободной основной формы F ТРА023В (фиг. 36Е); профили ДСК и ТГА свободной основной формы G ТРА023В (фиг. 36F); профили ДСК и ТГА свободной основной формы Н ТРА023В (фиг. 36G); профили ДСК и ТГА свободной основной смеси I ТРА023В (фиг. 36Н).

[0050] На фиг. 37А и 37В проиллюстрированы рентгеновские порошковые дифрактограммы (фиг. 37А) и спектры ЯМР ^{31}P (фиг. 37В) фосфатной формы А ТРА023В и нескольких фосфатных смесей.

[0051] На фиг. 38А-38D проиллюстрированы рентгеновская порошковая дифрактограмма (фиг. 38А), термограмма ДСК/ТГА (фиг. 38В), результаты ДСП (фиг. 38С), и рентгеновские порошковые дифрактограммы до и после ДСП (фиг. 38D) фосфатной формы А ТРА023В.

[0052] На фиг. 39 проиллюстрирована термограмма ДСК/ТГА фосфатной смеси F ТРА023В.

[0053] На фиг. 40 проиллюстрирована термограмма ДСК/ТГА фосфатной смеси G ТРА023В.

[0054] На фиг. 41 проиллюстрирована термограмма ДСК/ТГА фосфатной смеси H ТРА023В.

[0055] На фиг. 42 проиллюстрирована оцениваемая растворимость фосфатной формы А ТРА023В в разнообразных растворителях.

[0056] На фиг. 43 проиллюстрированы рентгеновские порошковые дифрактограммы фосфатной формы А ТРА023В, суспендированной в одном растворителе.

[0057] На фиг. 44 проиллюстрированы рентгеновские порошковые дифрактограммы фосфатной формы А ТРА023В, превращающейся в свободную основную форму С.

[0058] На фиг. 45 проиллюстрированы рентгеновские порошковые дифрактограммы фосфатной формы А ТРА023В, превращающейся в свободные основные формы F и G.

[0059] На фиг. 46А и фиг. 46В проиллюстрированы рентгеновские порошковые дифрактограммы свободного основания ТРА023В, полученного в результате диссоциации фосфата ТРА023В (фиг. 46А); и рентгеновские порошковые дифрактограммы свободной основной формы Е, формы Н и смеси I ТРА023В (фиг. 46В).

[0060] На фиг. 47 проиллюстрированы рентгеновские порошковые дифрактограммы фосфатной формы А ТРА023В до и после механической обработки.

[0061] На фиг. 48 проиллюстрированы рентгеновские порошковые дифрактограммы фосфатной формы А до и после гидротермической обработки.

[0062] На фиг. 49 проиллюстрирована рентгеновская порошковая дифрактограмма исходного материала свободного основания ТРА023В.

[0063] На фиг. 50 проиллюстрирована термограмма ДСК/ТГА исходного материала свободного основания ТРА023В.

[0064] На фиг. 51 проиллюстрированы рентгеновские порошковые дифрактограммы твердых образцов, полученных в результате реакции с кислотами в 96-луночном планшете.

[0065] На фиг. 52А-52I проиллюстрированы рентгеновские порошковые дифрактограммы хлорида ТРА023В (фиг. 52А), рентгеновские порошковые дифрактограммы хлорида ТРА023В после осуществления исследования методом ДСП (фиг. 52В), спектры ЯМР хлорида ТРА023В, полученного в смеси THF/EtOH-ацетон (фиг. 52С), спектры ЯМР образца хлорида ТРА023В, полученного в смеси THF/EtOH-1,4-диоксан (фиг. 52D), термограмма ДСК/ТГА хлоридной формы В ТРА023В (фиг. 52Е), термограмма ДСК/ТГА хлоридной формы С ТРА023В (фиг. 52F), термограмма ДСК/ТГА хлоридной формы С ТРА023В после суспендирования в ЕА (фиг. 52G), термограмма ДСК/ТГА хлоридной формы С ТРА023В после суспендирования в гептане (фиг. 52H) и профили ДСП хлорида ТРА023В (фиг. 52I).

[0066] На фиг. 53А-53D проиллюстрированы рентгеновские порошковые дифрактограммы (фиг. 53А), рентгеновские порошковые дифрактограммы сульфата ТРА023В после осуществления исследования методом ДСП (фиг. 53В), термограмма ДСК/ТГА (фиг. 53С) и профили ДСП сульфата ТРА023В (фиг. 53D).

[0067] На фиг. 54 проиллюстрированы рентгеновские порошковые дифрактограммы бромида ТРА023В по сравнению со свободным основанием.

[0068] На фиг. 55 проиллюстрирована рентгеновская порошковая дифрактограмма тозилата ТРА023В по сравнению со свободным основанием.

[0069] На фиг. 56 проиллюстрирована рентгеновская порошковая дифрактограмма мезилата ТРА023В по сравнению со свободным основанием.

[0070] На фиг. 57А-57G проиллюстрированы рентгеновские порошковые дифрактограммы (фиг. 57А), рентгеновские порошковые дифрактограммы безилата ТРА023В после осуществления исследования методом ДСП (фиг. 57В), спектры ЯМР (фиг. 57С), термограмма ДСК/ТГА (фиг. 57D-57F) и профили ДСП безилата ТРА023В (фиг. 57G).

[0071] На фиг. 58 проиллюстрированы рентгеновские порошковые дифрактограммы фосфата ТРА023В.

[0072] На фиг. 59А-59D проиллюстрированы рентгеновские порошковые дифрактограммы стабильности следующих образцов: свободное основание ТРА023В (фиг. 59А), хлорид ТРА023В (фиг. 59В), сульфат ТРА023В (фиг. 59С) и безилат ТРА023В (фиг. 59D).

[0073] На фиг. 60 проиллюстрирована аннотированная рентгеновская порошковая дифрактограмма безилатной формы А ТРА023В.

[0074] На фиг. 61 проиллюстрирована аннотированная рентгеновская порошковая дифрактограмма сульфатной формы А ТРА023В.

[0075] На фиг. 62 проиллюстрирована аннотированная рентгеновская порошковая дифрактограмма хлоридной формы В ТРА023В.

[0076] На фиг. 63 проиллюстрирована аннотированная рентгеновская порошковая дифрактограмма хлоридной формы С ТРА023В.

[0077] На фиг. 64 проиллюстрирована рентгеновская порошковая дифрактограмма фосфатной формы А ТРА023В, полученной посредством процедуры получения в килограммовом масштабе.

[0078] На фиг. 65А и фиг. 65В проиллюстрированы термограммы ДСК (фиг. 65А) и ТГА (фиг. 65В) фосфатной формы А ТРА023В, полученной посредством процедуры получения в килограммовом масштабе.

[0079] На фиг. 66 проиллюстрирована карта превращения твердых форм между аморфной формой для ангидратов фосфатной формы А и фосфатной формы J.

[0080] На фиг. 67 проиллюстрирована рентгеновская порошковая дифрактограмма фосфатной формы J.

[0081] На фиг. 68 проиллюстрированы наложенные рентгеновские порошковые дифрактограммы фосфатной формы А и фосфатной формы J.

[0082] На фиг. 69 проиллюстрированы термограммы ТГА и ДСК фосфатной формы J.

[0083] На фиг. 70 проиллюстрированы наложенные рентгеновские порошковые дифрактограммы фосфатной формы J, превращающейся в фосфатную форму А из суспензии.

[0084] На фиг. 71 проиллюстрированы наложенные рентгеновские порошковые дифрактограммы аморфной соли 2',6-дифтор-5'-[3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-7-ил]бифенил-2-карбонитрила с фосфорной кислотой, превращающейся в фосфатную форму J и фосфатную форму А посредством диффузии в системе твердого тела и пара.

[0085] На фиг. 72 проиллюстрирована рентгеновская порошковая дифрактограмма аморфной соли 2',6-дифтор-5'-[3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-7-ил]бифенил-2-карбонитрила с фосфорной кислотой, превращающейся в фосфатную форму J посредством механического измельчения и быстрого испарения растворителя.

[0086] На фиг. 73 проиллюстрирована рентгеновская порошковая дифрактограмма свободной основной смеси К ТРА023В.

Подробное описание настоящего изобретения

[0087] В настоящем документе описаны новые свободные основные полиморфы, фармацевтические соли и солевые полиморфы, а также фармацевтические сокристаллы и сокристаллические полиморфы, имеющие благоприятные свойства, в том числе улучшенную растворимость, улучшенную пероральную биодоступность, более совместимую пероральную биодоступность, повышенную стабильность, улучшенную производственную технологичность, а также соответствующие улучшенные композиции. Соли, сокристаллы, полиморфы, солевые полиморфы и сокристаллические полиморфы ТРА023В, которые описаны в настоящем документе, оказываются пригодными для применения в лечении нескольких расстройств, помимо зуда. Для специалистов в данной области техники понятно, что такие соединения могут находить применение в лечении любых расстройств, которые, как известно, могут быть излечены с применением положительных аллостерических модуляторов рецепторов $\alpha 2/\alpha 3$ GABAA, а также расстройств, которые могут быть излечены с применением неселективных положительных аллостерических модуляторов GABAA. Указанные расстройства представляют собой, но без ограничения, боль, тревогу, эпилепсию, мышечные спазмы, чесотка, зуд, когнитивное расстройство, алкогольную зависимость, шизофрению, депрессию, аутизм и подобные расстройства

Фосфатные формы

Фосфатная форма А

[0088] Согласно одному или более вариантам осуществления настоящего изобретения предложен стабильный полиморф соли или сокристалла 2',6-дифтор-5'-[3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-7-ил]бифенил-2-карбонитрила с фосфорной кислотой. Согласно одному или более вариантам осуществления протонированный 2',6-дифтор-5'-[3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-7-ил]бифенил-2-карбонитрил имеет значение рКа, составляющее 2,19 при измерении в примере 23. Как известно, фосфорная кислота имеет значение рКа, составляющее 2,16. Поскольку значения рКа являются близкими, оказывается неожиданным обнаружение того, что 2',6-дифтор-5'-[3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-7-ил]бифенил-2-карбонитрил может образовывать стабильный кристаллический полиморф с фосфорной кислотой. Согласно одному или более вариантам осуществления эта кристаллическая форма представляет собой соль. Согласно одному или более вариантам осуществления эта кристаллическая форма представляет собой сокристалл. Этот кристаллический полиморф называется термином «фосфатная полиморфная форма А», и ее характеризует рентгеновская порошковая дифрактограмма, имеющая положения характеристических пиков, соответствующие по меньшей мере трем, по меньшей мере шести, по меньшей мере девяти, по меньшей мере двенадцати или всем значениям, выбранным из группы, состоящей из: около 6,4, 7,5, 12,7, 13,3, 17,1, 17,4, 18,5, 19,1, 19,7, 26,7, 30,2 и $32,1 \pm 0,2^\circ$ (2 θ), при измерении с применением параметров, описанных в таблице 1. Согласно одному или более вариантам осуществления фосфатная полиморфная форма А проявляет по существу такая же рентгеновскую порошковую дифрактограмму, как рентгеновская порошковая дифрактограмма, проиллюстрированная на фиг. 1. Согласно некоторым вариантам осуществления «фосфатная полиморфная форма А» (или «фосфатная форма А») проявляет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, которая имеет положения характеристических пиков, соответствующие по меньшей мере трем, по меньшей мере шести, по меньшей мере девяти, по меньшей мере двенадцати, по меньшей мере пятнадцати или всем значениям, выбранным из группы, состоящей из: около 6,5, 7,6, 10,2, 13,4, 14,0, 14,4, 15,4, 16,0, 16,2, 17,2, 17,5, 17,8, 18,6, 19,2, 19,8, 20,4, 20,9, 21,6, 23,5, 26,2, 26,6, 27,4, 28,3, 29,0, 30,2 и $32,7 \pm 0,2^\circ$ (2 θ), при измерении с применением параметров, описанных в таблице 26-4. Согласно одному или более вариантам осуществления фосфатная полиморфная форма А проявляет по существу такую же рентгеновскую порошковую дифрактограмму, как рентгеновская порошковая дифрактограмма, которая проиллюстрирована на фиг. 38А. Согласно некоторым вариантам осуществления фосфатная полиморфная форма А проявляет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, которая имеет положение характеристического пика, соответствующее около $6,5 \pm 0,2^\circ$ (2 θ). Согласно некоторым вариантам осуществления фосфатная полиморфная форма А проявляет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, которая имеет положение характеристического пика, соответствующее около $7,6 \pm 0,2^\circ$ (2 θ). Согласно некоторым вариантам осуществления фосфатная полиморфная форма А проявляет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, которая имеет положение характеристического пика, соответствующее около $13,4 \pm 0,2^\circ$ (2 θ). Согласно некоторым вариантам осуществления фосфатная полиморфная форма А проявляет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, которая имеет положение характеристического пика, соответствующее около $17,2 \pm 0,2^\circ$ (2 θ). Согласно некоторым вариантам осуществления фосфатная полиморфная форма А проявляет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, которая имеет положение характеристического пика, соответствующее около $17,8 \pm 0,2^\circ$ (2 θ). Согласно некоторым вариантам осуществления фосфатная полиморфная форма А проявляет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, которая имеет положение характеристического пика, соответствующее около $26,2 \pm 0,2^\circ$ (2 θ). Согласно некоторым вариантам осуществления фосфатная полиморфная форма А проявляет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, которая имеет положение

характеристического пика, соответствующее около $30,2 \pm 0,2^\circ$ (2 θ). Согласно одному или более вариантам осуществления фосфатная полиморфная форма А проявляет по существу такую же рентгеновскую порошковую дифрактограмму, как рентгеновская порошковая дифрактограмма, которая проиллюстрирована на фиг. 48А и фиг. 48В. Согласно одному или более вариантам осуществления фосфатная полиморфная форма А проявляет по существу такую же рентгеновскую порошковую дифрактограмму, как любая рентгеновская порошковая дифрактограмма, описанная в настоящем документе как фосфатная форма А.

Таблица 1. Параметры рентгеновской порошковой дифрактометрии

Параметры	Установки/значения
Длина волны рентгеновского излучения	CuK α ($\lambda = 1,54179 \text{ \AA}$)
Установки рентгеновской трубки	Напряжение: 40 кВ; сила тока: 40 мА
Диапазон сканирования	3-40°
Скорость вращения образца	15 об/мин
Скорость сканирования	10°/мин

[0089] Согласно некоторым вариантам осуществления фосфатная полиморфная форма А представляет собой стабильную форму. Согласно некоторым вариантам осуществления фосфатная полиморфная форма А может содержаться в различных условиях температуры и относительной влажности. Например, фосфатная полиморфная форма А может содержаться при температуре, составляющей около -20°C, около -10°C, около 0°C, около 5°C, около 15°C, около 25°C, около 40°C и около 60°C. В качестве следующего примера, фосфатная полиморфная форма А может содержаться при относительной влажности, составляющей 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 75% или 90%. Согласно некоторым вариантам осуществления фосфатная полиморфная форма А сохраняет стабильность при температуре, составляющей около 25°C, в течение по меньшей мере 7 суток, по меньшей мере 14 суток, по меньшей мере 21 суток, по меньшей мере 1 месяца, по меньшей мере 2 месяцев, по меньшей мере 3 месяцев, по меньшей мере, 6 месяцев, по меньшей мере 9 месяцев, по меньшей мере 12 месяцев или по меньшей мере 24 месяцев. Согласно некоторым вариантам осуществления фосфатная полиморфная форма А сохраняет стабильность при температуре, составляющей около 25°C, в течение по меньшей мере 36 месяцев, по меньшей мере 48 месяцев или по меньшей мере 60 месяцев. Согласно некоторым вариантам осуществления фосфатная полиморфная форма А сохраняет стабильность при температуре, составляющей около 40°C, в течение по меньшей мере 3 суток, по меньшей мере 7 суток, по меньшей мере 14 суток, по меньшей мере 21 суток, по меньшей мере 1 месяца, по меньшей мере 2 месяцев, по меньшей мере 3 месяцев, по меньшей мере 6 месяцев, по меньшей мере 9 месяцев, по меньшей мере 12 месяцев или по меньшей мере 24 месяцев. Согласно некоторым вариантам осуществления фосфатная полиморфная форма А сохраняет стабильность при температуре, составляющей около 60°C, в течение по меньшей мере 3 суток, по меньшей мере 7 суток, по меньшей мере 14 суток, по меньшей мере 21 суток, по меньшей мере 1 месяца, по меньшей мере 2 месяцев, по меньшей мере 6 месяцев, по меньшей мере 12 месяцев или по меньшей мере 24 месяцев. Согласно некоторым вариантам осуществления стабильная фосфатная полиморфная форма А содержит около 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% по массе или более первоначального количества фосфатной соли после окончания данного периода выдерживания. Согласно некоторым вариантам осуществления стабильная фосфатная полиморфная форма А содержит около 20%, 15%, 10%, 5%, 2%, 1% по массе или менее суммы примесей или родственных веществ после окончания данного периода выдерживания. Согласно некоторым вариантам осуществления фосфатная полиморфная форма А проявляет по существу такую же рентгеновскую порошковую дифрактограмму после выдерживания в

[illegible]

[0090] Согласно одному или более вариантам осуществления фосфатная полиморфная форма А имеет диапазон плавления, составляющий от около 199°C до около 209°C. Согласно одному или более вариантам осуществления фосфатная полиморфная форма А проявляет термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), содержащую эндотермический пик при температуре, составляющей около 205°C. Согласно одному или более вариантам осуществления фосфатная полиморфная форма А проявляет термограмму ДСК, содержащую эндотермический пик при температуре, составляющей около 206°C. Согласно некоторым вариантам осуществления фосфатная полиморфная форма А проявляет термограмму ДСК, содержащую единственный эндотермический пик с температурой начала, составляющей 203°C. Согласно некоторым вариантам осуществления фосфатная полиморфная форма А проявляет термограмму ДСК, содержащую единственный эндотермический пик с температурой начала, составляющей 204°C. Согласно одному или более вариантам осуществления фосфатная полиморфная форма А проявляет по существу такую же термограмму ДСК, как термограмма ДСК, проиллюстрированная на фиг. 2А. Согласно одному или более вариантам осуществления фосфатная полиморфная форма А проявляет по

существо такую же термограмму ДСК, как термограмма ДСК, проиллюстрированная на фиг. 38В. Согласно некоторым вариантам осуществления фосфатная полиморфная форма А проявляет по существу такую же термограмму ДСК, как проиллюстрировано на фиг. 2С. Эту температуру плавления измеряют с применением ДСК при скорости нагревания, составляющей 10°C/мин. Согласно некоторым вариантам осуществления фосфатная полиморфная форма А проявляет двойное лучепреломление в поляризованном свете. Фосфатная полиморфная форма А может быть синтезирована с применением способа, описанного в примере 5, примере 33 или примере 50. Согласно одному или более вариантам осуществления описаны фармацевтические композиции, содержащие фосфатную полиморфную форму А. Согласно одному или более вариантам осуществления настоящего изобретения предложены очищенные формы кристаллической фосфатной полиморфной формы А.

[0091] Согласно одному или более вариантам осуществления фосфатная полиморфная форма А, описанная в настоящем документе, имеет чистоту, составляющую по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или по меньшей мере 99,9%, при измерении методом ВЭЖХ, как описано в настоящем документе. Согласно некоторому варианту осуществления фосфатная полиморфная форма А, описанная в настоящем документе, содержит примесь. Согласно некоторым вариантам осуществления примесь в фосфатной полиморфной форме А составляет не более чем 0,1%, не более чем 0,5%, не более чем 1%, не более чем 2%, не более чем 3%, не более чем 4%, не более чем 5%, не более чем 6%, не более чем 7%, не более чем 8%, не более чем 9%, не более чем 10%, не более чем 15%, не более чем 20%, не более чем 25%, не более чем 30%, не более чем 40% или не более чем 50% при измерении методом ВЭЖХ, как описано в настоящем документе.

[0092] Согласно некоторым вариантам осуществления фосфатная полиморфная форма А имеет период полувыведения из плазмы, который составляет по меньшей мере 1 час, по меньшей мере 2 часа, по меньшей мере 3 часа, по меньшей мере 4 часа, по меньшей мере 5 часов, по меньшей мере 6 часов, по меньшей мере 7 часов, по меньшей мере 8 часов, по меньшей мере 9 часов, по меньшей мере 10 часов, по меньшей мере 11 часов, по меньшей мере 12 часов, по меньшей мере 13 часов, по меньшей мере 14 часов или по меньшей мере 15 часов для плазмы крысы. Согласно некоторым вариантам осуществления фосфатная полиморфная форма А имеет период полувыведения из плазмы, который составляет не более чем 5 часов, не более чем 6 часов, не более чем 7 часов, не более чем 8 часов, не более чем 9 часов, не более чем 10 часов, не более чем 11 часов, не более чем 12 часов, не более чем 13 часов, не более чем 14 часов, не более чем 15 часов, не более чем 20 часов или не более чем 40 часов для плазмы крысы. Согласно некоторым вариантам осуществления фосфатная полиморфная форма А имеет период полувыведения из плазмы, который составляет от около 8 часов до около 15 часов для плазмы крысы. Согласно некоторым вариантам осуществления фосфатная полиморфная форма А имеет период полувыведения из плазмы, который составляет от около 10 часов до около 13 часов для плазмы крысы.

[0093] Фосфатная полиморфная форма А может иметь более высокую растворимость, чем свободная основная форма ТРА023В. Например, растворимость может быть определена согласно описанию в примере 15. Согласно некоторым вариантам осуществления растворимость фосфатной полиморфной формы А является по меньшей мере 1,1-кратной, 1,5-кратной, 2-кратной, 3-кратной, 4-кратной, 5-кратной, 6-кратной, 7-кратной или 8-кратной по отношению к растворимости свободной основной формы А в

искусственном желудочном соке (SGF). Согласно некоторым вариантам осуществления растворимость фосфатной полиморфной формы А является по меньшей мере 1,1-кратной, 1,5-кратной, 2-кратной, 3-кратной, 4-кратной, 5-кратной, 6-кратной, 7-кратной или 8-кратной по отношению к растворимости свободной основной формы А в искусственном кишечном соке в состоянии натощак (FaSSiF). Согласно некоторым вариантам осуществления растворимость фосфатной полиморфной формы А является по меньшей мере 1,1-кратной, 1,5-кратной, 2-кратной, 3-кратной, 4-кратной, 5-кратной, 6-кратной, 7-кратной или 8-кратной по отношению к растворимости свободной основной формы А в искусственном кишечном соке в состоянии после еды (FeSSiF).

[0094] Согласно одному аспекту в настоящем документе описан способ получения кристаллической формы (например, соли или сокристалла) фосфатной полиморфной формы А из раствора. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллический соль или сокристалл фосфатной полиморфной формы А проявляет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, которая является по существу такой же, как проиллюстрировано на фиг. 64, при измерении с применением параметров, описанных в таблице 26-4. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллический соль или сокристалл проявляет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, которая имеет положения характеристических пиков, соответствующие по меньшей мере трем, по меньшей мере шести или по меньшей мере девяти значениям, выбранным из группы, состоящей из: около 6,5, 7,6, 10,2, 13,4, 14,0, 14,4, 15,4, 16,0, 16,2, 17,2, 17,5, 17,8, 18,6, 19,2, 19,8, 20,4, 20,9, 21,6, 23,5, 26,2, 26,6, 27,4, 28,3, 29,0, 30,2 и $32,7 \pm 0,2^\circ$ (2 θ), при измерении с применением параметров, описанных в таблице 26-4. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическую форму характеризует рентгеновская порошковая дифрактограмма, которая имеет положения характеристических пиков, соответствующие по меньшей мере трем, по меньшей мере шести, по меньшей мере девяти или по меньшей мере двенадцати значениям, выбранным из группы, состоящей из: около 6,5, 7,6, 10,2, 13,4, 14,0, 14,4, 15,4, 16,0, 16,2, 17,2, 17,5, 17,8, 18,6, 19,2, 19,8, 20,4, 20,9, 21,6, 23,5, 26,2, 26,6, 27,4, 28,3, 29,0, 30,2 и $32,7 \pm 0,2^\circ$ (2 θ), при измерении с применением параметров, описанных в таблице 26-4. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическую форму характеризует рентгеновская порошковая дифрактограмма, которая имеет положения характеристических пиков, соответствующие по меньшей мере трем, по меньшей мере шести, по меньшей мере девяти или по меньшей мере двенадцати значениям, выбранным из группы, состоящей из: около 6,5, 7,6, 10,2, 13,4, 14,0, 14,4, 15,4, 16,0, 16,2, 17,2, 17,5, 17,8, 18,6, 19,2, 19,8, 20,4, 20,9, 21,6, 23,5, 26,2, 26,6, 27,4, 28,3, 29,0, 30,2 и $32,7 \pm 0,2^\circ$ (2 θ), при измерении с применением параметров, описанных в таблице 35. Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает кристаллизацию фосфатной полиморфной формы А из раствора. Согласно некоторым вариантам осуществления раствор содержит одно или более из следующих веществ: этилацетат, метилэтилкетон, 2-метилбутанон, диметилсульфоксид, диметилформамид, диметилацетамид, ацетон, вода, тетрагидрофуран (THF), 2-метил-THF, изопропилацетат (IPAC), ацетонитрил, и дихлорметан. Согласно некоторым вариантам осуществления получают по меньшей мере, 500 граммов кристаллической соли или сокристалла. Согласно некоторым вариантам осуществления раствор содержит THF. Согласно некоторым вариантам осуществления раствор содержит 2-метил-THF. Согласно некоторым вариантам осуществления раствор содержит IPAC. Согласно некоторым вариантам осуществления раствор содержит гептан. Согласно некоторым вариантам осуществления раствор содержит ацетонитрил. Согласно некоторым вариантам осуществления раствор содержит метил-трет-бутиловый эфир. Согласно некоторым вариантам осуществления раствор имеет низкое содержание воды и/или спирта. Например, согласно некоторым вариантам осуществления содержание воды в растворе составляет не более чем 10 мас.%, не более чем 5

мас.%, не более чем 4 мас.%, не более чем 3 мас.%, не более чем 2 мас.%, не более чем 1 мас.%, не более чем 0,5 мас.%, не более чем 0,2 мас.%, не более чем 0,1 мас.% или не более чем 0,01 мас.%. Согласно некоторым вариантам осуществления суммарное содержание воды и спирта в растворе составляет не более чем 10 мас.%, не более чем 5 мас.%, не более чем 4 мас.%, не более чем 3 мас.%, не более чем 2 мас.%, не более чем 1 мас.%, не более чем 0,5 мас.%, не более чем 0,2 мас.%, не более чем 0,1 мас.% или не более чем 0,01 мас.%. Согласно некоторым вариантам осуществления получают по меньшей мере, 1000 граммов, по меньшей мере 2000 граммов, по меньшей мере 2500 граммов или по меньшей мере 5000 граммов кристаллической соли или сокристалла. Согласно некоторым вариантам осуществления раствор содержит этилацетат. Согласно некоторым вариантам осуществления раствор содержит ацетон. Согласно некоторым вариантам осуществления раствор содержит ацетон, воду и этилацетат. Согласно некоторым вариантам осуществления раствор содержит смесь ацетона и воды. Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает удаление воды с применением любых средств, таких как азеотропное высушивание, активированные сита, сульфат магния, сульфат натрия, или другие высушивающие вещества. Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает стадию азеотропного высушивания для удаления воды. Согласно некоторым вариантам осуществления раствор не содержит воду и спирт. Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает удаление ацетона посредством однократной или многократной дистилляции. Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает удаление ацетона посредством однократной, двукратной, трехкратной или многократной дистилляции. Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает удаление этилацетата посредством однократной или многократной дистилляции. Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает удаление этилацетата посредством однократной, двукратной, трехкратной или многократной дистилляции. Согласно некоторым вариантам осуществления способ предусматривает удаление воды посредством дистилляции растворителя, который имеет меньшую температуру кипения, чем вода. Согласно некоторым вариантам осуществления растворитель включает этилацетат, метилэтилкетон, 2-метилбутанон, ацетон, тетрагидрофуран, 2-метил-ТНФ, изопропилацетат, ацетонитрил, или дихлорметан.

Фосфатная форма J

[0095] Согласно одному аспекту в настоящем документе описана новая кристаллическая форма соли или сокристалла 2',6-дифтор-5'-[3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-7-ил]бифенил-2-карбонитрила с фосфорной кислотой («фосфатная полиморфная форма J»). Фосфатная полиморфная форма J может быть выделена в условиях диффузии паров. Согласно некоторым вариантам осуществления фосфатная полиморфная форма J представляет собой ангидрат. Согласно некоторым вариантам осуществления фосфатная полиморфная форма J содержит воду и/или другой растворитель. Согласно одному или более вариантам осуществления эта кристаллическая форма представляет собой соль. Согласно одному или более вариантам осуществления эта кристаллическая форма представляет собой сокристалл. Согласно некоторым вариантам осуществления в образовании этой формы участвует фосфорная кислота. Согласно некоторым вариантам осуществления фосфатная полиморфная форма J проявляет двойное лучепреломление в поляризованном свете. Согласно некоторым вариантам осуществления фосфатная полиморфная форма J может быть выделена в условиях диффузии паров с применением этилацетата и/или изопропилацетата, как проиллюстрировано на фиг. 66. Согласно некоторым вариантам осуществления фосфатная полиморфная форма J (т. е. фосфатная форма J) проявляет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, которая имеет положения характеристических пиков, соответствующие по меньшей мере трем, по меньшей мере шести, по меньшей мере девяти или всем значениям, выбранным из группы,

состоящей из: около 6,3, 13,2, 14,0, 15,7, 17,0, 17,3, 18,0, 20,2, 20,7 и $26,4 \pm 0,2^\circ$ (20), при измерении с применением параметров, описанных в таблице 35. Согласно некоторым вариантам осуществления фосфатная форма J проявляет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, которая имеет положения характеристических пиков, соответствующие по меньшей мере трем, по меньшей мере шести, по меньшей мере девяти или всем значениям, выбранным из группы, состоящей из: около 6,3, 7,4, 10,1, 12,6, 13,2, 14,0, 15,7, 17,0, 17,3, 18,0, 19,0, 20,2, 20,7, 26,4, 27,2 и $27,5 \pm 0,2^\circ$ (20), при измерении с применением параметров, описанных в таблице 35. Согласно одному или более вариантам осуществления фосфатная полиморфная форма J проявляет по существу такую же рентгеновскую порошковую дифрактограмму, как рентгеновская порошковая дифрактограмма, которая проиллюстрирована на фиг. 67.

[0096] На фиг. 68 проиллюстрированы наложенные рентгеновские порошковые дифрактограммы обеих фосфатных форм A и J при измерении с применением параметров, описанных в таблице 35. Как проиллюстрировано на фиг. 68, фосфатная форма A проявляет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, которая имеет положения характеристических пиков, соответствующие 6,5, 13,4, 16,0, 17,2, 17,5, 19,8, 20,4, 20,9, 21,6 и $26,6 \pm 0,2^\circ$ (20), при измерении с применением параметров, описанных в таблице 35. Как проиллюстрировано на фиг. 68, фосфатная форма J проявляет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, которая имеет положения характеристических пиков, соответствующие 6,3, 13,2, 14,0, 15,7, 17,0, 17,3, 18,0, 20,2, 20,7 и $26,4 \pm 0,2^\circ$ (20), при измерении с применением параметров, описанных в таблице 35.

[0097] Согласно некоторым вариантам осуществления фосфатная полиморфная форма J проявляет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, которая имеет положение характеристического пика, соответствующее около $6,3 \pm 0,2^\circ$ (20). Согласно некоторым вариантам осуществления фосфатная полиморфная форма J проявляет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, которая имеет положение характеристического пика, соответствующее около $7,4 \pm 0,2^\circ$ (20). Согласно некоторым вариантам осуществления фосфатная полиморфная форма J проявляет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, которая имеет положение характеристического пика, соответствующее около $13,2 \pm 0,2^\circ$ (20). Согласно некоторым вариантам осуществления фосфатная полиморфная форма J проявляет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, которая имеет положение характеристического пика, соответствующее около $14,0 \pm 0,2^\circ$ (20). Согласно некоторым вариантам осуществления фосфатная полиморфная форма J проявляет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, которая имеет положение характеристического пика, соответствующее около $15,7 \pm 0,2^\circ$ (20). Согласно некоторым вариантам осуществления фосфатная полиморфная форма J проявляет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, которая имеет положение характеристического пика, соответствующее около $17,0 \pm 0,2^\circ$ (20). Согласно некоторым вариантам осуществления фосфатная полиморфная форма J проявляет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, которая имеет положение характеристического пика, соответствующее около $17,3 \pm 0,2^\circ$ (20). Согласно некоторым вариантам осуществления фосфатная полиморфная форма J проявляет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, которая имеет положение характеристического пика, соответствующее около $18,0 \pm 0,2^\circ$ (20). Согласно некоторым вариантам осуществления фосфатная полиморфная форма J проявляет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, которая имеет положение характеристического пика, соответствующее около $19,0 \pm 0,2^\circ$ (20). Согласно некоторым вариантам осуществления фосфатная полиморфная форма J проявляет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, которая имеет положение характеристического пика, соответствующее около $20,2 \pm 0,2^\circ$ (20). Согласно некоторым вариантам осуществления фосфатная полиморфная форма J проявляет рентгеновскую порошковую дифрактограмму,

которая имеет положение характеристического пика, соответствующее около $20,7 \pm 0,2^\circ$ (2 θ). Согласно некоторым вариантам осуществления фосфатная полиморфная форма J проявляет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, которая имеет положение характеристического пика, соответствующее около $26,4 \pm 0,2^\circ$ (2 θ). Согласно некоторым вариантам осуществления рентгеновские порошковые дифрактограммы фосфатной полиморфной формы J измеряют с применением параметров, которые описаны в таблице 35.

[0098] Согласно некоторым вариантам осуществления фосфатная полиморфная форма J проявляет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, на которой отсутствует характеристический пик в положении, соответствующем около $21,6 \pm 0,2^\circ$ (2 θ). Согласно некоторым вариантам осуществления фосфатная полиморфная форма J проявляет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, на которой отсутствует характеристический пик в положении, соответствующем около $17,8 \pm 0,2^\circ$ (2 θ). Согласно некоторым вариантам осуществления фосфатная полиморфная форма J проявляет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, на которой отсутствует характеристический пик в положении, соответствующем около $18,6 \pm 0,2^\circ$ (2 θ). Согласно некоторым вариантам осуществления фосфатная полиморфная форма J проявляет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, на которой отсутствует характеристический пик в положении, соответствующем около $14,4 \pm 0,2^\circ$ (2 θ). Согласно некоторым вариантам осуществления рентгеновские порошковые дифрактограммы фосфатной полиморфной формы J измеряют с применением параметров, которые описаны в таблице 35.

[0099] Согласно некоторым вариантам осуществления фосфатная полиморфная форма J представляет собой метастабильную форму. Согласно некоторым вариантам осуществления фосфатная полиморфная форма J легко превращается в фосфатную полиморфную форму A. Согласно некоторым вариантам осуществления фосфатная полиморфная форма J может содержаться в различных условиях температуры и относительной влажности. Например, фосфатная полиморфная форма J может содержаться при температуре, составляющей около -20°C , около -10°C , около 0°C , около 5°C , около 15°C , около 25°C , около 40°C , и около 60°C . В качестве следующего примера, фосфатная полиморфная форма J может содержаться при относительной влажности, составляющей 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 75% или 90%. Согласно некоторым вариантам осуществления фосфатная полиморфная форма J может содержаться при относительной влажности, составляющей не более чем 10%, 20%, 30% или 40%. Согласно некоторым вариантам осуществления фосфатная полиморфная форма J сохраняет стабильность при температуре, составляющей около 25°C , в течение по меньшей мере 7 суток, по меньшей мере 14 суток, по меньшей мере 21 суток, по меньшей мере 1 месяца, по меньшей мере 2 месяцев, по меньшей мере 3 месяцев, по меньшей мере 6 месяцев, по меньшей мере 9 месяцев или по меньшей мере 12 месяцев. Согласно некоторым вариантам осуществления фосфатная полиморфная форма J сохраняет стабильность при температуре, составляющей около 25°C , в течение по меньшей мере 1 месяц. Согласно некоторым вариантам осуществления фосфатная полиморфная форма J сохраняет стабильность при температуре, составляющей около 40°C , в течение по меньшей мере 3 суток, по меньшей мере 7 суток, по меньшей мере 14 суток, по меньшей мере 21 суток, по меньшей мере 1 месяца, по меньшей мере 2 месяцев, по меньшей мере 3 месяцев, по меньшей мере 6 месяцев, по меньшей мере 9 месяцев или по меньшей мере 12 месяцев. Согласно некоторым вариантам осуществления фосфатная полиморфная форма J сохраняет стабильность при температуре, составляющей около 60°C , в течение по меньшей мере 3 суток, по меньшей мере 7 суток, по меньшей мере 14 суток, по меньшей мере 21 суток, по меньшей мере 1 месяца, по меньшей мере 2 месяцев, по меньшей мере 6 месяцев или по меньшей мере 12 месяцев. Согласно некоторым вариантам

осуществления стабильная фосфатная полиморфная форма J имеет около 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% по массе или более первоначального количества фосфатной соли после окончания данного периода выдерживания. Согласно некоторым вариантам осуществления образец фосфатной полиморфной формы J имеет около 95% по массе или более первоначального количества фосфатной соли после окончания данного периода выдерживания. Согласно некоторым вариантам осуществления образец фосфатная полиморфная форма J имеет около 20%, 15%, 10%, 5%, 2%, 1% по массе или менее суммы примесей или родственных веществ после окончания данного периода выдерживания. Согласно некоторым вариантам осуществления фосфатная полиморфная форма J проявляет по существу такую же рентгеновскую порошковую дифрактограмму после выдерживания в условиях температуры, составляющей около 25°C, и относительной влажности 40% в течение по меньшей мере одной недели. Согласно некоторым вариантам осуществления фосфатная полиморфная форма J проявляет по существу такую же рентгеновскую порошковую дифрактограмму после выдерживания в условиях температуры, составляющей около 25°C, и относительной влажности 40% в течение по меньшей мере двух недель. Согласно некоторым вариантам осуществления фосфатная полиморфная форма J проявляет по существу такую же рентгеновскую порошковую дифрактограмму после выдерживания в условиях температуры, составляющей около 25°C, и относительной влажности 40% в течение по меньшей мере 1 месяца.

[0100] Согласно одному или более вариантам осуществления фосфатная полиморфная форма J имеет диапазон плавления, составляющий от около 197 до 200°C, как проиллюстрировано на фиг. 69. Согласно некоторым вариантам осуществления фосфатная полиморфная форма J имеет диапазон плавления, составляющий от около 195 до 202°C. Согласно некоторым вариантам осуществления фосфатная полиморфная форма J имеет диапазон плавления, составляющий от около 192 до 205°C. Согласно одному или более вариантам осуществления фосфатная полиморфная форма J проявляет термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), содержащую эндотермический пик при температуре, составляющей около 197°C. Согласно одному или более вариантам осуществления фосфатная полиморфная форма J проявляет термограмму ДСК, содержащую эндотермический пик при температуре, составляющей около 198°C. Согласно одному или более вариантам осуществления фосфатная полиморфная форма J проявляет термограмму ДСК, содержащую эндотермический пик при температуре, составляющей около 199°C. Согласно одному или более вариантам осуществления фосфатная полиморфная форма J проявляет термограмму ДСК, содержащую эндотермический пик при температуре, составляющей около 200°C. Согласно одному или более вариантам осуществления фосфатная полиморфная форма J проявляет термограмму ДСК, содержащую эндотермический пик при температуре, составляющей около 201°C. Согласно одному или более вариантам осуществления фосфатная полиморфная форма J проявляет термограмму ДСК, содержащую эндотермический пик при температуре, составляющей около 202°C. Согласно одному или более вариантам осуществления фосфатная полиморфная форма J проявляет термограмму ДСК, содержащую эндотермический пик при температуре, составляющей около 198°C до 202°C. Согласно одному или более вариантам осуществления фосфатная полиморфная форма J проявляет термограмму ДСК, содержащую эндотермический пик при температуре, составляющей около 195°C до 205°C. Согласно некоторым вариантам осуществления фосфатная полиморфная форма J проявляет термограмму ДСК, содержащую единственный эндотермический пик с температурой начала, составляющей 195°C. Согласно некоторым вариантам осуществления фосфатная полиморфная форма J проявляет термограмму ДСК, содержащую единственный эндотермический пик с температурой начала, составляющей 196°C. Согласно некоторым вариантам осуществления фосфатная полиморфная форма J проявляет

термограмму ДСК, содержащую единственный эндотермический пик с температурой начала, составляющей 197°C. Согласно некоторым вариантам осуществления фосфатная полиморфная форма J проявляет термограмму ДСК, содержащую единственный эндотермический пик с температурой начала, составляющей 198°C. Согласно некоторым вариантам осуществления фосфатная полиморфная форма J проявляет термограмму ДСК, содержащую единственный эндотермический пик с температурой начала, составляющей 199°C. Согласно некоторым вариантам осуществления фосфатная полиморфная форма J проявляет термограмму ДСК, содержащую единственный эндотермический пик с температурой начала, составляющей 195°C до 199°C. Согласно некоторым вариантам осуществления фосфатная полиморфная форма J проявляет термограмму ДСК, содержащую единственный эндотермический пик с температурой начала, составляющей 192°C до 202°C. Согласно некоторым вариантам осуществления фосфатная полиморфная форма J проявляет термограмму ДСК, содержащую единственный эндотермический пик с температурой начала, составляющей 197°C, и температурой пика, составляющей 200°C. Согласно одному или более вариантам осуществления фосфатная полиморфная форма J проявляет по существу такую же термограмму ДСК, как термограмма ДСК, проиллюстрированная на фиг. 69. Эту температуру плавления измеряют с применением ДСК при скорости нагревания, составляющей 10°C/мин.

[0101] Фосфатная полиморфная форма J может быть синтезировано с применением способа, описанного в примере 62 и примере 69. Согласно одному или более вариантам осуществления описаны фармацевтические композиции, содержащие фосфатную полиморфную форму J. Согласно одному или более вариантам осуществления настоящего изобретения предложены очищенные формы кристаллической фосфатной полиморфной формы J.

[0102] Согласно одному или более вариантам осуществления фосфатная полиморфная форма J, описанная в настоящем документе, имеет чистоту, составляющую по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или по меньшей мере 99,9%, при измерении методом ВЭЖХ, как описано в настоящем документе. Согласно одному или более вариантам осуществления фосфатная полиморфная форма J, описанная в настоящем документе, имеет чистоту, составляющую по меньшей мере 95%, при измерении методом ВЭЖХ, как описано в настоящем документе. Согласно некоторому варианту осуществления фосфатная полиморфная форма J, описанная в настоящем документе, содержит примесь. Согласно некоторым вариантам осуществления примесь в фосфатной полиморфной форме J составляет не более чем 0,1%, не более чем 0,5%, не более чем 1%, не более чем 2%, не более чем 3%, не более чем 4%, не более чем 5%, не более чем 6%, не более чем 7%, не более чем 8%, не более чем 9%, не более чем 10%, не более чем 15%, не более чем 20%, не более чем 25%, не более чем 30%, не более чем 40% или не более чем 50%, при измерении методом ВЭЖХ, как описано в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления примесь в фосфатной полиморфной форме J составляет не более чем 5%.

[0103] Фосфатная полиморфная форма J может иметь более высокую растворимость, чем свободная основная форма ТРА023В. Например, растворимость может быть определена согласно описанию в примере 15. Согласно некоторым вариантам осуществления растворимость фосфатной полиморфной формы J является по меньшей мере 1,1-кратной, 1,5-кратной, 2-кратной, 3-кратной, 4-кратной, 5-кратной, 6-кратной, 7-кратной или 8-кратной по отношению к растворимости свободной основной формы А в искусственном желудочном соке (SGF). Согласно некоторым вариантам осуществления растворимость фосфатной

полиморфной формы J является по меньшей мере 1,1-кратной, 1,5-кратной, 2-кратной, 3-кратной, 4-кратной, 5-кратной, 6-кратной, 7-кратной или 8-кратной по отношению к растворимости свободной основной формы A в искусственном кишечном соке в состоянии натощак (FaSSIF). Согласно некоторым вариантам осуществления растворимость фосфатной полиморфной формы J является по меньшей мере 1,1-кратной, 1,5-кратной, 2-кратной, 3-кратной, 4-кратной, 5-кратной, 6-кратной, 7-кратной или 8-кратной по отношению к растворимости свободной основной формы A в искусственном кишечном соке в состоянии после еды (FeSSIF).

[0104] Согласно одному аспекту в настоящем документе описан способ получения кристаллической соли или сокристалла фосфатной полиморфной формы J. Согласно некоторым вариантам осуществления способ получения кристаллической соли или сокристалла фосфатной полиморфной формы J предусматривает превращение аморфной соли 2',6-дифтор-5'-[3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-7-ил]бифенил-2-карбонитрила с фосфорной кислотой в форму J. Согласно некоторым вариантам осуществления превращение происходит в результате высушивания при комнатной температуре. Согласно некоторым вариантам осуществления превращение происходит в результате диффузии в системе твердого вещества и пара. Согласно некоторым вариантам осуществления способ получения аморфной соли 2',6-дифтор-5'-[3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-7-ил]бифенил-2-карбонитрила с фосфорной кислотой представляет собой ротаторное испарение раствора фосфатной полиморфной формы A в растворителе, таком как THF. Согласно некоторым вариантам осуществления способ кристаллизации полиморфной формы J предусматривает высушивание раствора аморфной соли 2',6-дифтор-5'-[3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-7-ил]бифенил-2-карбонитрила с фосфорной кислотой. Согласно некоторым вариантам осуществления раствор аморфной соли 2',6-дифтор-5'-[3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-7-ил]бифенил-2-карбонитрила с фосфорной кислотой содержит аморфную соль 2',6-дифтор-5'-[3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-7-ил]бифенил-2-карбонитрила с фосфорной кислотой и растворитель. Согласно некоторым вариантам осуществления растворитель, используемый для растворения аморфной соли 2',6-дифтор-5'-[3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-7-ил]бифенил-2-карбонитрила с фосфорной кислотой представляет собой THF.

[0105] Согласно некоторым вариантам осуществления способ получения кристаллической соли или сокристалла фосфатной полиморфной формы J предусматривает кристаллизацию фосфатной полиморфной формы J из раствора. Согласно некоторым вариантам осуществления раствор содержит одно или более из следующих веществ: этилацетат, метилэтилкетон, вода, тетрагидрофуран (THF), изопропилацетат (IPAC) и ацетонитрил. Согласно некоторым вариантам осуществления раствор содержит этилацетат. Согласно некоторым вариантам осуществления раствор содержит метилэтилкетон. Согласно некоторым вариантам осуществления раствор содержит THF. Согласно некоторым вариантам осуществления раствор содержит IPAC. Согласно некоторым вариантам осуществления раствор содержит ацетонитрил. Согласно некоторым вариантам осуществления раствор имеет низкое содержание воды и/или спирта. Например, согласно некоторым вариантам осуществления содержание воды в растворе составляет не более чем 10 мас.%, не более чем 5 мас.%, не более чем 4 мас.%, не более чем 3 мас.%, не более чем 2 мас.%, не более чем 1 мас.%, не более чем 0,5 мас.%, не более чем 0,2 мас.%, не более чем 0,1 мас.% или не более чем 0,01 мас.%. Согласно некоторым вариантам осуществления суммарное содержание воды и спирта в растворе составляет не более чем 10 мас.%, не более чем 5 мас.%, не более чем 4 мас.%, не более чем 3 мас.%, не более чем 2 мас.%, не более чем 1 мас.%, не более чем 0,5 мас.%, не более чем 0,2 мас.%, не более чем 0,1 мас.% или не более чем 0,01 мас.%. Согласно некоторым вариантам осуществления получают по меньшей мере, 1000

граммов, по меньшей мере 2000 граммов, по меньшей мере 2500 граммов или по меньшей мере 5000 граммов кристаллической соли или сокристалла. Согласно некоторым вариантам осуществления растворитель включает этилацетат, метилэтилкетон, ацетон, тетрагидрофуран, изопропилацетат, ацетонитрил или их сочетание.

[0106] Согласно некоторым вариантам осуществления способ кристаллизации фосфатной полиморфной формы J предусматривает воздействие на аморфную соль 2',6-дифтор-5'-[3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-7-ил]бифенил-2-карбонитрила с фосфорной кислотой с применением диффузии в системе твердого вещества и пара. Согласно некоторым вариантам осуществления диффузия в системе твердого вещества и пара осуществляется при комнатной температуре. Согласно некоторым вариантам осуществления диффузия в системе твердого вещества и пара осуществляется при температуре от 20°C до 25°C. Согласно некоторым вариантам осуществления диффузия в системе твердого вещества и пара осуществляется при температуре, составляющей около 10°C, 15°C, 20°C, 25°C или 30°C. Согласно некоторым вариантам осуществления диффузия в системе твердого вещества и пара осуществляется в течение периода от 2 часов до 2 недель или в пределах любых промежуточных диапазонов. Согласно некоторым вариантам осуществления диффузия в системе твердого вещества и пара осуществляется в течение периода, составляющего от 12 часов до 3 суток или от 12 часов до 2 суток. Согласно некоторым вариантам осуществления диффузия в системе твердого вещества и пара осуществляется в течение периода, составляющего 1 сутки, 2 суток, 3 суток, 4 суток или 5 суток. Согласно некоторым вариантам осуществления диффузия в системе твердого вещества и пара осуществляется в течение периода 1 суток. Согласно некоторым вариантам осуществления диффузия в системе твердого вещества и пара осуществляется в течение периода от 1 до 3 суток. Согласно некоторым вариантам осуществления диффузия в системе твердого вещества и пара осуществляется согласно процедуре, описанной в примере 62. Согласно некоторым вариантам осуществления растворитель, используемый в течение диффузии в системе твердого вещества и пара, представляет собой IPAC или этилацетат. Согласно некоторым вариантам осуществления растворитель, используемый в течение диффузии в системе твердого вещества и пара, представляет собой метилацетат. Согласно некоторым вариантам осуществления растворитель, используемый в течение диффузии в системе твердого вещества и пара, представляет собой МЕК. Согласно некоторым вариантам осуществления способ кристаллизации фосфатной полиморфной формы J предусматривает выдерживание аморфной соли 2',6-дифтор-5'-[3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-7-ил]бифенил-2-карбонитрила с фосфорной кислотой в эксикаторе при комнатной температуре. Согласно некоторым вариантам осуществления способ кристаллизации фосфатная полиморфная форма J предусматривает механическое измельчение аморфной соли 2',6-дифтор-5'-[3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-7-ил]бифенил-2-карбонитрила с фосфорной кислотой в растворителе. Согласно некоторым вариантам осуществления растворитель, используемый для измельчения, представляет собой ацетонитрил или этилацетат. Согласно некоторым вариантам осуществления растворитель, используемый для измельчения, представляет собой ацетонитрил. Согласно некоторым вариантам осуществления растворитель, используемый для измельчения, представляет собой этилацетат.

Фосфатные смеси

[0107] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе описана смесь, содержащая кристаллический полиморф соли или сокристалла 2',6-дифтор-5'-[3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-7-ил]бифенил-2-карбонитрила с фосфорной кислотой. Эта кристаллическая полиморфная смесь называется термином «фосфатная полиморфная смесь В» (или «фосфатная смесь В») и

проявляет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, которая имеет положения характеристических пиков, соответствующие по меньшей мере трем, по меньшей мере шести, по меньшей мере девяти, по меньшей мере двенадцати, по меньшей мере пятнадцати или всем значениям, выбранным из группы, состоящей из: около 6,3, 7,0, 8,0, 9,4, 10,9, 12,7, 13,2, 14,0, 14,7, 16,1, 17,3, 19,4, 19,7, 22,1, 24,1, 24,3, 26,6, 27,0 и $28,2 \pm 0,2^\circ$ (2 θ), при измерении с применением параметров, описанных в таблице 1. Фосфатная полиморфная смесь В ТРА023В может содержать фосфатную форму А ТРА023В. Фосфатная полиморфная смесь В также может содержать фосфатную смесь G. Согласно одному или более вариантам осуществления фосфатная полиморфная смесь В проявляет по существу такую же рентгеновскую порошковую дифрактограмму, как рентгеновская порошковая дифрактограмма, которая проиллюстрирована на фиг. 3. Согласно одному или более вариантам осуществления фосфатная полиморфная смесь В имеет диапазон плавления/дегидратации/десольватации, составляющий от около 80°C до около 205°C. Согласно одному или более вариантам осуществления фосфатная полиморфная смесь В проявляет термограмму ДСК, содержащую эндотермические пики при температуре, составляющей около 193 и 203°C. Согласно одному или более вариантам осуществления фосфатная полиморфная смесь В проявляет по существу такую же термограмму ДСК, как термограмма ДСК, проиллюстрированная на фиг. 4А. Согласно одному или более вариантам осуществления фосфатная полиморфная смесь В может быть синтезирована с применением способа, описанного в примере 6. Согласно одному или более вариантам осуществления описаны фармацевтические композиции, содержащие фосфатную полиморфную смесь В.

[0108] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе описана другая смесь, содержащая кристаллический полиморф соли или сокристалла 2',6-дифтор-5'-[3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-7-ил]бифенил-2-карбонитрила с фосфорной кислотой. Эта кристаллическая полиморфная смесь называется термином «фосфатная полиморфная смесь D» (или «фосфатная смесь D») и проявляет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, которая имеет положения характеристических пиков, соответствующие по меньшей мере трем, по меньшей мере шести, по меньшей мере девяти, по меньшей мере двенадцати, по меньшей мере пятнадцати или всем значениям, выбранным из группы, состоящей из: около 5,3, 6,3, 7,4, 10,8, 12,2, 12,6, 13,1, 13,3, 14,6, 15,8, 16,0, 16,9, 17,1, 18,9, 19,0, 19,4, 20,1, 22,5, 23,1, 24,3, 24,9, 26,0, 26,5, 27,2, 29,5 и $30,0 \pm 0,2^\circ$ (2 θ), при измерении с применением параметров, описанных в таблице 1. Фосфатная полиморфная смесь D ТРА023В может содержать фосфатную форму А ТРА023В. Фосфатная полиморфная смесь D ТРА023В также может содержать свободную основную форму С ТРА023В. Согласно одному или более вариантам осуществления фосфатная полиморфная смесь D проявляет по существу такую же рентгеновскую порошковую дифрактограмму, как рентгеновская порошковая дифрактограмма обозначенная фосфатная смесь D, которая проиллюстрирована на фиг. 30. Согласно одному или более вариантам осуществления фосфатная полиморфная смесь D имеет диапазон плавления/дегидратации/десольватации, составляющий от около 30°C до около 150°C. Согласно одному или более вариантам осуществления фосфатная полиморфная смесь D проявляет термограмму ДСК, содержащую эндотермический пик при температуре, составляющей около 202°C. Согласно одному или более вариантам осуществления фосфатная полиморфная смесь D проявляет по существу такую же термограмму ДСК, как термограмма ДСК, которая проиллюстрирована на фиг. 31. Согласно одному или более вариантам осуществления фосфатная полиморфная смесь D может быть синтезировано с применением способа, описанного в примере 27. Согласно одному или более вариантам осуществления описаны фармацевтические композиции, содержащие фосфатную полиморфную смесь E).

[0109] Согласно одному или более вариантам осуществления описана смесь, содержащая кристаллический полиморф соли или сокристалла 2',6-дифтор-5'-[3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-7-ил]бифенил-2-карбонитрила с фосфорной кислотой. Эта кристаллическая полиморфная смесь называется термином «фосфатная полиморфная смесь Е» и проявляет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, которая имеет положения характеристических пиков, соответствующие по меньшей мере три по меньшей мере шесть по меньшей мере девять по меньшей мере двенадцати или всем значениям, выбранным из группы, состоящей из: около 6,4, 7,6, 13,0, 13,3, 15,5, 15,8, 17,0, 17,4, 19,1, 19,5, 20,3, 20,7, 26,8 и $30,1 \pm 0,2^\circ$ (2 θ), при измерении с применением параметров, описанных в таблице 1. Фосфатная полиморфная смесь Е ТРА023В может представлять собой смесь, содержащую фосфатную форма А ТРА023В. Согласно одному или более вариантам осуществления фосфатная полиморфная смесь Е проявляет по существу такую же рентгеновскую порошковую дифрактограмму, как рентгеновская порошковая дифрактограмма, которая проиллюстрирована на фиг. 7. Согласно одному или более вариантам осуществления фосфатная полиморфная смесь Е имеет диапазон плавления/дегидратации/десольватации, составляющий от около 60°C до около 95°C. Согласно одному или более вариантам осуществления фосфатная полиморфная смесь Е проявляет термограмму ДСК, содержащую эндотермический пик при температуре, составляющей около 191°C. Согласно одному или более вариантам осуществления фосфатная полиморфная смесь Е проявляет термограмму ДСК, содержащую эндотермический пик при температуре, составляющей около 199°C. Согласно одному или более вариантам осуществления фосфатная полиморфная смесь Е проявляет по существу такую же термограмму ДСК, как термограмма ДСК, проиллюстрированная на фиг. 8. Эту температуру плавления измеряют с применением ДСК при скорости нагрева, составляющей 10°C/мин. Согласно одному или более вариантам осуществления фосфатная полиморфная смесь Е может быть синтезирована с применением способа, описанного в примере 8. Согласно одному или более вариантам осуществления описаны фармацевтические композиции, содержащие фосфатную полиморфную смесь Е.

[0110] Согласно одному или более вариантам осуществления смесь, содержащая кристаллический полиморф свободного основания, соли или сокристалла 2',6-дифтор-5'-[3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-7-ил]бифенил-2-карбонитрила с фосфорной кислотой, определена и обозначена термином «фосфатная полиморфная смесь F» (или «фосфатная смесь F»). Оказывается вероятным, что фосфатная полиморфная смесь F содержит, главным образом, свободное основание ТРА023В. Фосфатная полиморфная смесь F проявляет по существу такую же рентгеновскую порошковую дифрактограмму, как рентгеновская порошковая дифрактограмма, обозначенная как смесь F на фиг. 37А. Согласно одному или более вариантам осуществления фосфатная полиморфная смесь F проявляет по существу такую же термограмму ДСК, как проиллюстрировано на фиг. 39. Согласно одному или более вариантам осуществления фосфатная полиморфная смесь F имеет диапазон плавления/десольватации/дегидратации, составляющий от около 75°C до около 115°C. Согласно одному или более вариантам осуществления фосфатная полиморфная смесь F проявляет термограмму ДСК, содержащую эндотермический пик при температуре, составляющей около 104°C. Согласно одному или более вариантам осуществления фосфатная полиморфная смесь F проявляет термограмму ДСК, содержащую эндотермический пик при температуре, составляющей около 194°C. Согласно одному или более вариантам осуществления фосфатная полиморфная смесь F проявляет термограмму ДСК, содержащую эндотермический пик при температуре, составляющей около 205°C. Согласно одному или более вариантам осуществления фосфатная полиморфная смесь F проявляет термограмму ДСК,

содержащую три эндотермических пика при температуре, составляющей около 104°C, 194°C и 205°C. Фосфатная полиморфная смесь F может быть синтезирована с применением способа, описанного в примере 33. Согласно одному или более вариантам осуществления описаны фармацевтические композиции, содержащие фосфатную полиморфную смесь F. Согласно одному или более вариантам осуществления настоящего изобретения предложены очищенные формы кристаллической фосфатной полиморфной смеси F.

[0111] Согласно одному или более вариантам осуществления смесь, содержащая кристаллический полиморф свободного основания, соли или сокристалла 2',6-дифтор-5'-[3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-7-ил]бифенил-2-карбонитрила с фосфорной кислотой, определена и обозначена термином «фосфатная полиморфная смесь G» (или «фосфатная смесь G»). Оказывается вероятным, что фосфатная полиморфная смесь G содержит, главным образом, свободное основание ТРА023В. Фосфатная полиморфная смесь G проявляет по существу такую же рентгеновскую порошковую дифрактограмму, как рентгеновская порошковая дифрактограмма обозначенная как смесь G на фиг. 37А. Согласно одному или более вариантам осуществления фосфатная полиморфная смесь G проявляет по существу такую же термограмму ДСК, как проиллюстрировано на фиг. 40. Согласно одному или более вариантам осуществления фосфатная полиморфная смесь G имеет диапазон плавления/десольватации/дегидратации, составляющий от около 95°C до около 115°C. Согласно одному или более вариантам осуществления фосфатная полиморфная смесь G проявляет термограмму ДСК, содержащую эндотермический пик при температуре, составляющей около 108°C. Согласно одному или более вариантам осуществления фосфатная полиморфная смесь G проявляет термограмму ДСК, содержащую эндотермический пик при температуре, составляющей около 194°C. Согласно одному или более вариантам осуществления фосфатная полиморфная смесь G проявляет термограмму ДСК, содержащую эндотермический пик при температуре, составляющей около 205°C. Согласно одному или более вариантам осуществления фосфатная полиморфная смесь G проявляет термограмму ДСК, содержащую три эндотермических пика, при температуре, составляющей около 108°C, 194°C и 205°C. Фосфатная полиморфная смесь G может быть синтезирована с применением способа, описанного в примере 33. Согласно одному или более вариантам осуществления описаны фармацевтические композиции, содержащие фосфатную полиморфную смесь G. Согласно одному или более вариантам осуществления настоящего изобретения предложены очищенные формы кристаллической фосфатной полиморфной смеси G.

[0112] Согласно одному или более вариантам осуществления смесь, содержащая кристаллический полиморф свободного основания, соли или сокристалла 2',6-дифтор-5'-[3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-7-ил]бифенил-2-карбонитрила с фосфорной кислотой определена и обозначена термином «фосфатная полиморфная смесь H» (или «фосфатная смесь H»). Оказывается вероятным, что фосфатная полиморфная смесь H содержит, главным образом, свободное основание ТРА023В. Фосфатная полиморфная смесь H проявляет по существу такую же рентгеновскую порошковую дифрактограмму, как рентгеновская порошковая дифрактограмма, обозначенная как смесь H на фиг. 37А. Согласно одному или более вариантам осуществления фосфатная полиморфная смесь H проявляет по существу такую же термограмму ДСК, как проиллюстрировано на фиг. 41. Согласно одному или более вариантам осуществления фосфатная полиморфная смесь H имеет диапазон плавления, составляющий от около 185°C до около 210°C. Согласно одному или более вариантам осуществления фосфатная полиморфная смесь H имеет диапазон плавления, составляющий от около 185°C до около 195°C. Согласно одному или более

вариантам осуществления фосфатная полиморфная смесь Н проявляет термограмму ДСК, содержащую эндотермический пик при температуре, составляющей около 194°C. Согласно одному или более вариантам осуществления фосфатная полиморфная смесь Н проявляет термограмму ДСК, содержащую эндотермический пик при температуре, составляющей около 205°C. Согласно одному или более вариантам осуществления фосфатная полиморфная смесь Н проявляет термограмму ДСК, содержащую два эндотермических пика при температуре, составляющей около 194°C и 205°C. Согласно некоторым вариантам осуществления фосфатная полиморфная смесь Н может быть синтезировано с применением способа, описанного в примере 33. Согласно одному или более вариантам осуществления описаны фармацевтические композиции, содержащие фосфатную полиморфную смесь Н. Согласно одному или более вариантам осуществления настоящего изобретения предложены очищенные формы кристаллической фосфатной полиморфной смеси Н.

Тозилат

[0113] Согласно одному или более вариантам осуществления также описана кристаллический полиморф соли 2',6-дифтор-5'-[3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-7-ил]бифенил-2-карбонитрила с п-толуолсульфоновой кислотой. Этот кристаллический полиморф называется термином «тозилатная полиморфная форма А» (или «тозилатная форма А») и проявляет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, которая имеет положения характеристических пиков, соответствующие по меньшей мере трем, по меньшей мере шести, по меньшей мере девяти, по меньшей мере двенадцати, по меньшей мере пятнадцати или всем значениям, выбранным из группы, состоящей из: около 7,0, 12,4, 12,6, 13,0, 14,1, 15,4, 15,7, 16,3, 17,5, 18,3, 19,0, 21,0, 22,3, 23,0, 24,9, и $\pm 0,2^\circ$ (2 θ), при измерении с применением параметров, описанных в таблице 1. Согласно одному или более вариантам осуществления тозилатная полиморфная форма А проявляет по существу такую же рентгеновскую порошковую дифрактограмму, как рентгеновская порошковая дифрактограмма, которая проиллюстрирована на фиг. 17А. Согласно одному или более вариантам осуществления тозилатная полиморфная форма А проявляет по существу такую же рентгеновскую порошковую дифрактограмму, как рентгеновская порошковая дифрактограмма, которая проиллюстрирована на фиг. 55. Согласно одному или более вариантам осуществления тозилатная полиморфная форма А имеет диапазон плавления, составляющий от около 155°C до около 175°C. Согласно одному или более вариантам осуществления тозилатная полиморфная форма А проявляет термограмму ДСК, содержащую эндотермический пик при температуре, составляющей около 170°C. Согласно одному или более вариантам осуществления тозилатная полиморфная форма А проявляет по существу такую же термограмму ДСК, как термограмма ДСК, проиллюстрированная на фиг. 18. Эту температуру плавления измеряют с применением ДСК при скорости нагревания, составляющей 10°C/мин. Согласно некоторым вариантам осуществления тозилатная полиморфная форма А может быть синтезирована с применением способа, описанного в примере 9. Согласно одному или более вариантам осуществления описаны фармацевтические композиции, содержащие тозилатную полиморфную форму А. Согласно одному или более вариантам осуществления настоящего изобретения предложены очищенные формы кристаллической тозилатной полиморфной формы А.

Свободное основание

[0114] Согласно одному или более вариантам осуществления также описан кристаллический полиморф 2',6-дифтор-5'-[3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-7-ил]бифенил-2-карбонитрила. Этот кристаллический полиморф называется термином «свободная основная полиморфная форма А» и проявляет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, которая имеет положения

характеристических пиков, соответствующие по меньшей мере трем, по меньшей мере шести, по меньшей мере девяти, по меньшей мере двенадцати, по меньшей мере пятнадцати или всем значениям, выбранным из группы, состоящей из: около 5,5, 11,0, 12,0, 12,5, 14,7, 16,5, 17,1, 18,1, 18,4, 19,3, 20,6, 22,1, 23,5, 24,6, 25,3, 26,8, 27,7, 28,1, 29,3 и $30,5 \pm 0,2^\circ (2\theta)$, при измерении с применением параметров, описанных в таблице 1. Согласно одному или более вариантам осуществления свободная основная полиморфная форма А проявляет по существу такую же рентгеновскую порошковую дифрактограмму, как рентгеновская порошковая дифрактограмма, которая проиллюстрирована на фиг. 9. Согласно одному или более вариантам осуществления свободная основная полиморфная форма А проявляет по существу такую же рентгеновскую порошковую дифрактограмму, как рентгеновская порошковая дифрактограмма, которая проиллюстрирована на фиг. 36А и обозначена как «форма А». Согласно одному или более вариантам осуществления свободная основная полиморфная форма А имеет диапазон плавления, составляющий от около 195°C до около 210°C . Согласно одному или более вариантам осуществления свободная основная полиморфная форма А проявляет термограмму ДСК, содержащую эндотермический пик при температуре, составляющей около 206°C . Согласно одному или более вариантам осуществления свободная основная полиморфная форма А проявляет по существу такую же термограмму ДСК, как термограмма ДСК, проиллюстрированная на фиг. 10А. Согласно одному или более вариантам осуществления свободная основная полиморфная форма А проявляет по существу такую же термограмму ДСК, как термограмма ДСК, проиллюстрированная на фиг. 36В. Эту температуру плавления измеряют с применением ДСК при скорости нагревания, составляющей $10^\circ\text{C}/\text{мин}$. Согласно некоторым вариантам осуществления свободная основная полиморфная форма А проявляет двойное лучепреломление в поляризованном свете. Согласно некоторым вариантам осуществления свободная основная полиморфная форма А представляет собой ангидрат. Согласно некоторым вариантам осуществления свободная основная полиморфная форма А может быть синтезирована с применением способа, описанного в примере 10. Согласно одному или более вариантам осуществления описаны фармацевтические композиции, содержащие свободную основную полиморфную форму А. Согласно одному или более вариантам осуществления настоящего изобретения предложены очищенные формы кристаллической свободной основной полиморфной формы А.

[0115] Согласно одному или более вариантам осуществления настоящего изобретения также предложен кристаллический полиморф 2',6-дифтор-5'-[3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-7-ил]бифенил-2-карбонитрила. Этот кристаллический полиморф называется термином «свободная основная полиморфная форма В» и проявляет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, которая имеет положения характеристических пиков, соответствующие по меньшей мере трем, по меньшей мере шести, по меньшей мере девяти, по меньшей мере двенадцати, по меньшей мере пятнадцати или всем значениям, выбранным из группы, состоящей из: около 6,3, 7,4, 7,7, 10,0, 13,2, 15,6, 15,8, 16,7, 17,2, 19,1, 19,4, 20,0, 20,4, 26,0, 26,7, 27,9 и $29,9 \pm 0,2^\circ (2\theta)$, при измерении с применением параметров, описанных в таблице 1. Согласно одному или более вариантам осуществления свободная основная полиморфная форма В проявляет по существу такую же рентгеновскую порошковую дифрактограмму, как рентгеновская порошковая дифрактограмма, которая проиллюстрирована на фиг. 11. Согласно одному или более вариантам осуществления свободная основная полиморфная форма В имеет диапазон плавления/десольватации, составляющий от около 40°C до около 150°C . Согласно одному или более вариантам осуществления свободную основную полиморфную форму В синтезируют с применением способа согласно примеру 11. Согласно одному или более вариантам осуществления описаны фармацевтические композиции, содержащие свободную основную полиморфную форму В. Согласно

одному или более вариантам осуществления настоящего изобретения предложены этанольный сольват. Согласно одному или более вариантам осуществления настоящего изобретения предложены очищенные формы кристаллической свободной основной полиморфной формы В.

[0116] Согласно одному или более вариантам осуществления настоящего документа также предложен кристаллический полиморф 2',6-дифтор-5'-[3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-7-ил]бифенил-2-карбонитрила. Этот кристаллический полиморф называется термином «свободная основная полиморфная форма С» (или «свободная основная форма С») и проявляет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, которая имеет положения характеристических пиков, соответствующие по меньшей мере трем, по меньшей мере шести, по меньшей мере девяти, по меньшей мере двенадцати, по меньшей мере пятнадцати или всем значениям, выбранным из группы, состоящей из приблизительно: 5,4, 10,8, 12,3, 12,6, 13,5, 14,8, 16,2, 17,3, 19,3, 20,4, 21,7, 22,7, 23,4, 24,4, 25,0, 27,2, 29,6 и $32,2 \pm 0,2^\circ$ (2 θ), при измерении с применением параметров, описанных в таблице 1. Согласно некоторым вариантам осуществления свободная основная полиморфная форма С проявляет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, которая имеет положения характеристических пиков, соответствующие по меньшей мере трем, по меньшей мере шести, по меньшей мере девяти, по меньшей мере двенадцати, по меньшей мере пятнадцати или всем значениям, выбранным из группы, состоящей из: около 5,4, 10,8, 12,3, 12,6, 13,5, 14,8, 15,9, 16,3, 16,4, 17,3, 17,8, 19,3, 20,4, 21,5, 21,7, 22,7, 23,4, 24,4, 24,7, 25,0, 26,1, 26,6, 27,0, 27,2, 27,5, 28,4, 28,7, 29,0, 29,6, 30,2 и $32,3 \pm 0,2^\circ$ (2 θ), при измерении с применением параметров, описанных в таблице 1. Согласно некоторым вариантам осуществления свободная основная полиморфная форма С проявляет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, которая имеет положения характеристических пиков, соответствующие по меньшей мере трем, по меньшей мере шести, по меньшей мере девяти, по меньшей мере двенадцати, по меньшей мере пятнадцати или всем значениям, выбранным из группы, состоящей из: около 5,3, 7,9, 10,7, 12,3, 12,6, 13,4, 14,1, 14,7, 15,8, 16,2, 16,4, 17,2, 17,8, 18,6, 19,2, 20,4, 21,4, 21,6, 22,6, 23,3, 23,8, 24,3, 24,7, 24,9, 25,3, 26,0, 26,6, 26,9, 27,2, 27,5, 28,4, 28,7, 28,9, 29,6, 30,1, 31,7, 32,2, 33,5, 35,1 и $39,6 \pm 0,2^\circ$ (2 θ), при измерении с применением параметров, описанных в таблице 26-4. Согласно некоторым вариантам осуществления свободная основная полиморфная форма С проявляет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, которая имеет положения характеристических пиков, соответствующие по меньшей мере трем значениям, выбранным из группы, состоящей из: около 5,3, 10,7, 12,3, 12,5, 13,4 и $14,7 \pm 0,2^\circ$ (2 θ), при измерении с применением параметров, описанных в таблице 26-4. Согласно одному или более вариантам осуществления свободная основная полиморфная форма ТРА023В С проявляет по существу такую же рентгеновскую порошковую дифрактограмму, как рентгеновская порошковая дифрактограмма, которая проиллюстрирована на фиг. 5. Согласно одному или более вариантам осуществления свободная основная полиморфная форма С проявляет по существу такую же рентгеновскую порошковую дифрактограмму, как рентгеновская порошковая дифрактограмма, которая проиллюстрирована на фиг. 12. Согласно одному или более вариантам осуществления свободная основная полиморфная форма С проявляет по существу такую же рентгеновскую порошковую дифрактограмму, как рентгеновская порошковая дифрактограмма, которая проиллюстрирована на фиг. 36А и обозначена как форма С. Согласно одному или более вариантам осуществления свободная основная полиморфная форма С проявляет по существу такую же рентгеновскую порошковую дифрактограмму, как рентгеновская порошковая дифрактограмма, которая проиллюстрирована на фиг. 46А и обозначена как форма С.

[0117] Согласно одному или более вариантам осуществления свободная основная полиморфная форма С имеет диапазон плавления, составляющий от около 205°C до около 215°C. Согласно одному или

более вариантам осуществления свободная основная полиморфная форма С имеет диапазон плавления от около 195°C до около 215°C. Согласно одному или более вариантам осуществления свободная основная полиморфная форма С проявляет термограмму ДСК, содержащую эндотермический пик при температуре, составляющей около 209, 210 или 211°C. Согласно одному или более вариантам осуществления свободная основная полиморфная форма С проявляет по существу такую же термограмму ДСК, как проиллюстрировано на фиг. 13. Согласно одному или более вариантам осуществления свободная основная полиморфная форма С проявляет по существу такую же термограмму ДСК, как проиллюстрировано на фиг. 36D. Согласно одному или более вариантам осуществления свободная основная полиморфная форма С проявляет по существу такую же термограмму ДСК, как термограмма ДСК, которая проиллюстрирована на фиг. 6. Эту температуру плавления измеряют с применением ДСК при скорости нагревания, составляющей 10°C/мин. Согласно некоторым вариантам осуществления свободная основная полиморфная форма С проявляет двойное лучепреломление в поляризованном свете. Согласно одному или более вариантам осуществления свободная основная полиморфная форма С может быть синтезирована с применением способа, описанного в примере 12 или в примере 35. Согласно некоторым вариантам осуществления свободная основная полиморфная форма С представляет собой ангидрат. Согласно одному или более вариантам описаны осуществления фармацевтические композиции, содержащие свободную основную полиморфную форму С. Согласно одному или более вариантам осуществления настоящего изобретения предложены очищенные формы кристаллической свободной основной полиморфной формы С.

[0118] Согласно некоторым вариантам осуществления свободная основная полиморфная форма С представляет собой стабильную форму. Согласно некоторым вариантам осуществления свободная основная полиморфная форма С может содержаться в различных условиях температуры и относительной влажности. Например, Свободная основная полиморфная форма С может содержаться при температуре, составляющей около -20°C, около -10°C, около 0°C, около 5°C, около 15°C, около 25°C, около 40°C, и около 60°C. В качестве следующего примера, свободная основная полиморфная форма С может содержаться при относительной влажности, составляющей 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 75% или 90%. Согласно некоторым вариантам осуществления свободная основная полиморфная форма С сохраняет стабильность при температуре, составляющей около 25°C, в течение по меньшей мере по меньшей мере, 7 суток, по меньшей мере 14 суток, по меньшей мере 21 суток, по меньшей мере 1 месяца, по меньшей мере 2 месяцев, по меньшей мере 3 месяцев, по меньшей мере 6 месяцев, по меньшей мере 9 месяцев, по меньшей мере 12 месяцев, по меньшей мере 24 месяцев, по меньшей мере 36 месяцев, по меньшей мере 48 месяцев или по меньшей мере 60 месяцев. Согласно некоторым вариантам осуществления свободная основная полиморфная форма С сохраняет стабильность при температуре, составляющей около 40°C, в течение по меньшей мере 3 суток, по меньшей мере 7 суток, по меньшей мере 14 суток, по меньшей мере 21 суток, по меньшей мере 1 месяца, по меньшей мере 3 месяцев, по меньшей мере 6 месяцев, по меньшей мере 9 месяцев, по меньшей мере 12 месяцев или по меньшей мере 24 месяцев. Согласно некоторым вариантам осуществления свободная основная полиморфная форма С сохраняет стабильность при температуре, составляющей около 60°C, в течение по меньшей мере 3 суток, по меньшей мере 7 суток, по меньшей мере 14 суток, по меньшей мере 21 суток, по меньшей мере 1 месяца, по меньшей мере 3 месяцев, по меньшей мере 6 месяцев, по меньшей мере 9 месяцев, по меньшей мере 12 месяцев или по меньшей мере 24 месяцев. Согласно некоторым вариантам осуществления стабильная свободная основная полиморфная форма ТРА023В, такая как свободная основная форма С, содержит около 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% по массе или более первоначального количества свободного основания после окончания данного

периода выдерживания. Согласно некоторым вариантам осуществления стабильная свободная основная полиморфная форма ТРА023В, такая как свободная основная форма С, содержит около 20%, 15%, 10%, 5%, 2%, 1% по массе или менее суммы примесей или родственных веществ после окончания данного периода выдерживания. Согласно некоторым вариантам осуществления свободная основная полиморфная форма С проявляет по существу такую же рентгеновскую порошковую дифрактограмму после выдерживания в условиях температуры, составляющей около 40°C, и относительной влажности 75% в течение по меньшей мере одной недели. Согласно некоторым вариантам осуществления свободная основная полиморфная форма С проявляет по существу такую же рентгеновскую порошковую дифрактограмму после выдерживания в условиях температуры, составляющей около 40°C, и относительной влажности 75% в течение по меньшей мере двух недель по меньшей мере 1 месяца, по меньшей мере 3 месяцев, по меньшей мере 6 месяцев, по меньшей мере 9 месяцев, по меньшей мере 12 месяцев или по меньшей мере 24 месяцев. Согласно некоторым вариантам осуществления свободная основная полиморфная форма С проявляет по существу такую же рентгеновскую порошковую дифрактограмму после выдерживания в условиях температуры, составляющей около 25°C, и относительной влажности 92,5% в течение по меньшей мере одной недели по меньшей мере двух недель по меньшей мере 1 месяца, по меньшей мере 3 месяцев, по меньшей мере 6 месяцев, по меньшей мере 9 месяцев, по меньшей мере 12 месяцев или по меньшей мере 24 месяцев.

[0119] Согласно одному или более вариантам осуществления свободная основная полиморфная форма, которая описана в настоящем документе, такая как свободная основная форма С, имеет чистоту, составляющую по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или по меньшей мере 99,9% при измерении методом ВЭЖХ, как описано в настоящем документе. Согласно некоторому варианту осуществления свободная основная полиморфная форма, такая как свободная основная форма С, содержит примесь. Согласно некоторым вариантам осуществления примесь в свободной основной форме, такой как свободная основная форма С, составляет не более чем 0,1%, не более чем 0,5%, не более чем 1%, не более чем 2%, не более чем 3%, не более чем 4%, не более чем 5%, не более чем 6%, не более чем 7%, не более чем 8%, не более чем 9%, не более чем 10%, не более чем 15%, не более чем 20%, не более чем 25%, не более чем 30%, не более чем 40% или не более чем 50% при измерении методом ВЭЖХ, как описано в настоящем документе.

[0120] Согласно одному или более вариантам осуществления описана смесь кристаллических полиморфов 2',6-дифтор-5'-[3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-7-ил]бифенил-2-карбонитрила. Эта смесь кристаллических полиморфов называется термином «свободная основная полиморфная смесь D» и проявляет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, которая имеет положения характеристических пиков, соответствующие по меньшей мере трем, по меньшей мере шести, по меньшей мере девяти, по меньшей мере двенадцати, по меньшей мере пятнадцати или всем значениям, выбранным из группы, состоящей из: около 5,4, 10,8, 11,0, 12,0, 12,4, 13,5, 14,7, 15,8, 16,2, 16,5, 17,2, 18,0, 19,3, 20,6, 21,6, 22,6, 23,3, 24,5, 26,8, 27,1, 28,4, 29,5 и $30,2 \pm 0,2^\circ$ (2 θ), при измерении с применением параметров, описанных в таблице 1. Согласно одному или более вариантам осуществления свободная основная полиморфная смесь D ТРА023В может содержать свободную основную форму А. Согласно одному или более вариантам осуществления свободная основная полиморфная смесь D ТРА023В может содержать свободную основную форму С. Согласно одному или более вариантам осуществления свободная основная полиморфная смесь D

содержит диоксидный сольват. Согласно одному или более вариантам осуществления свободная основная полиморфная смесь D проявляет по существу такую же рентгеновскую порошковую дифрактограмму, как рентгеновская порошковая дифрактограмма, которая проиллюстрирована на фиг. 14. Согласно одному или более вариантам осуществления свободная основная полиморфная смесь D имеет диапазон плавления/десольватации, составляющий от около 50°C до около 225°C. Свободная основная полиморфная смесь D может быть синтезирована с применением способа, описанного в примере 13. Согласно одному или более вариантам осуществления описаны фармацевтические композиции, содержащие свободную основную полиморфную смесь D. Согласно одному или более вариантам осуществления настоящего изобретения предложены очищенные формы кристаллической свободной основной полиморфной смеси D.

[0121] Согласно одному или более вариантам осуществления описан кристаллический полиморф 2',6-дифтор-5'-[3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-7-ил]бифенил-2-карбонитрила. Этот кристаллический полиморф называется термином «свободная основная полиморфная форма E» (или «свободная основная форма E») и проявляет по существу такую же рентгеновскую порошковую дифрактограмму, как рентгеновская порошковая дифрактограмма, которая обозначена как форма E на фиг. 36A. Согласно некоторым вариантам осуществления свободная основная полиморфная форма E проявляет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, которая имеет положения характеристических пиков, соответствующие по меньшей мере трем, по меньшей мере шести, по меньшей мере девяти, по меньшей мере двенадцати, по меньшей мере пятнадцати или всем значениям, выбранным из группы, состоящей из: около 6,6, 7,5, 9,6, 10,3, 13,3, 13,8, 14,5, 15,4, 15,9, 16,5, 17,3, 17,8, 19,5, 20,3, 22,3, 23,2, 23,7, 26,1, 26,9, 27,9, 29,0, 31,1 и $35,8 \pm 0,2^\circ$ (2 θ), при измерении с применением параметров, описанных в таблице 26-4. Согласно некоторым вариантам осуществления свободная основная полиморфная форма E проявляет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, которая имеет положения характеристических пиков, соответствующие по меньшей мере трем значениям, выбранным из группы, состоящей из: около 6,6, 7,5, 9,6, 10,3, 13,3 и $19,5 \pm 0,2^\circ$ (2 θ), при измерении с применением параметров, описанных в таблице 26-4. Согласно одному или более вариантам осуществления свободная основная полиморфная форма E проявляет по существу такую же термограмму ДСК, как проиллюстрировано на фиг. 36C. Согласно одному или более вариантам осуществления свободная основная полиморфная форма E имеет диапазон плавления/десольватации/дегидратации, составляющий от около 90°C до около 110°C. Согласно одному или более вариантам осуществления свободная основная полиморфная форма E проявляет термограмму ДСК, содержащую эндотермический пик при температуре, составляющей около 104°C. Согласно одному или более вариантам осуществления свободная основная полиморфная форма E может быть синтезирована с применением способа, описанного в примере 35. Согласно некоторым вариантам осуществления свободная основная полиморфная форма E представляет собой сольват. Согласно одному или более вариантам осуществления описаны фармацевтические композиции, содержащие свободную основную полиморфную смесь E. Согласно одному или более вариантам осуществления настоящего изобретения предложены очищенные формы кристаллической свободной основной полиморфной смеси E.

[0122] Согласно одному или более вариантам осуществления настоящего изобретения также предложен кристаллический полиморф 2',6-дифтор-5'-[3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-7-ил]бифенил-2-карбонитрила. Этот кристаллический полиморф называется термином «свободная основная полиморфная форма F» (или «свободная основная форма F») и проявляет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, которая имеет положения характеристических пиков, соответствующие по меньшей мере трем, по меньшей мере шести, по меньшей мере девяти, по меньшей

мере двенадцати, по меньшей мере пятнадцати или всем значениям, выбранным из группы, состоящей из: около 7,0, 7,7, 8,1, 9,2, 10,9, 12,3, 13,1, 14,0, 14,2, 15,2, 15,4, 15,7, 16,3, 17,2, 17,8, 19,4, 19,9, 21,0, 22,9, 26,7 и $27,6 \pm 0,2^\circ$ (2 θ), при измерении с применением параметров, описанных в таблице 26-4. Согласно некоторым вариантам осуществления свободная основная полиморфная форма F проявляет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, которая имеет положения характеристических пиков, соответствующие по меньшей мере трем значениям, выбранным из группы, состоящей из: около 7,0, 7,7, 8,1, 9,2, 10,9 и $13,1 \pm 0,2^\circ$ (2 θ), при измерении с применением параметров, описанных в таблице 26-4. Согласно некоторым вариантам осуществления свободная основная форма F проявляет по существу такую же рентгеновскую порошковую дифрактограмму, как обозначенная рентгеновская порошковая дифрактограмма формы F на фиг. 36А. Согласно одному или более вариантам осуществления свободная основная полиморфная форма F проявляет по существу такую же термограмму ДСК, как проиллюстрировано на фиг. 36Е. Согласно одному или более вариантам осуществления свободная основная полиморфная форма F имеет диапазон плавления/десольватации/дегидратации, составляющий от около 90°C до около 110°C. Согласно одному или более вариантам осуществления свободная основная полиморфная форма F проявляет термограмму ДСК, содержащую эндотермический пик при температуре, составляющей около 104°C. Согласно одному или более вариантам осуществления свободная основная полиморфная форма F проявляет термограмму ДСК, содержащую эндотермический пик при температуре, составляющей около 195°C. Согласно одному или более вариантам осуществления свободная основная полиморфная форма F проявляет термограмму ДСК, содержащую эндотермический пик при температуре, составляющей около 205°C. Согласно одному или более вариантам осуществления свободная основная полиморфная форма F проявляет термограмму ДСК, содержащую один или более эндотермических пиков, выбранных из пиков при температурах 104°C, 195°C и 205°C. Согласно некоторым вариантам осуществления свободная основная полиморфная форма F представляет собой ангидрат. Согласно некоторым вариантам осуществления свободная основная полиморфная форма F представляет собой сольват. Свободная основная полиморфная форма F может быть синтезирована с применением способа, описанного в примере 35. Согласно одному или более вариантам осуществления описаны фармацевтические композиции, содержащие свободную основную полиморфную форму F. Согласно одному или более вариантам осуществления настоящего изобретения предложены очищенные формы кристаллической свободной основной полиморфной формы F.

[0123] Согласно одному или более вариантам осуществления описан кристаллический полиморф 2',6-дифтор-5'-[3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-7-ил]бифенил-2-карбонитрила. Этот кристаллический полиморф называется термином «свободная основная полиморфная форма G» (или «свободная основная форма G») и проявляет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, которая имеет положения характеристических пиков, соответствующие по меньшей мере трем, по меньшей мере шести, по меньшей мере девяти, по меньшей мере двенадцати, по меньшей мере пятнадцати или всем значениям, выбранным из группы, состоящей из: около 6,3, 7,5, 8,0, 11,7, 12,0, 12,8, 13,3, 14,1, 14,8, 15,3, 17,2, 18,0, 19,2, 19,6, 21,5, 23,2, 23,8, 25,9, 26,6, 27,7 и $32,4 \pm 0,2^\circ$ (2 θ), при измерении с применением параметров, описанных в таблице 26-4. Согласно некоторым вариантам осуществления свободная основная полиморфная форма G проявляет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, которая имеет положения характеристических пиков, соответствующие по меньшей мере трем значениям, выбранным из группы, состоящей из: около 6,3, 7,5, 11,7, 12,8 и $13,3 \pm 0,2^\circ$ (2 θ), при измерении с применением параметров, описанных в таблице 26-4. Согласно некоторым вариантам осуществления свободная основная форма G проявляет по существу такую же рентгеновскую порошковую дифрактограмму, как обозначенная рентгеновская порошковая

дифрактограмма формы G на фиг. 36A. Согласно одному или более вариантам осуществления свободная основная полиморфная форма G проявляет по существу такую же термограмму ДСК, как проиллюстрировано на фиг. 36F. Согласно одному или более вариантам осуществления свободная основная полиморфная форма G имеет диапазон плавления, составляющий от около 205°C до около 215°C. Согласно одному или более вариантам осуществления свободная основная полиморфная форма G проявляет термограмму ДСК, содержащую эндотермический пик при температуре, составляющей около 210°C. Согласно некоторым вариантам осуществления свободная основная полиморфная форма G представляет собой ангидрат. Согласно некоторым вариантам осуществления свободная основная полиморфная форма G представляет собой сольват. Согласно одному или более вариантам осуществления свободная основная полиморфная форма G может быть синтезирована с применением способа, описанного в примере 35. Согласно одному или более вариантам осуществления описаны фармацевтические композиции, содержащие свободную основную полиморфную форму G. Согласно одному или более вариантам осуществления настоящего изобретения предложены очищенные формы кристаллической свободной основной полиморфной формы G.

[0124] Согласно одному или более вариантам осуществления описан кристаллический полиморф 2',6-дифтор-5'-[3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-7-ил]бифенил-2-карбонитрила. Этот кристаллический полиморф называется термином «свободная основная полиморфная форма Н» и проявляет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, которая имеет положения характеристических пиков, соответствующие по меньшей мере трем, по меньшей мере шести, по меньшей мере девяти, по меньшей мере двенадцати, по меньшей мере пятнадцати или всем значениям, выбранным из группы, состоящей из: около 7,0, 7,9, 9,4, 10,9, 12,7, 13,4, 14,0, 14,3, 14,6, 16,0, 16,3, 18,0, 19,2, 19,7, 20,1, 21,2, 24,1, 25,7, 26,9 и $28,0 \pm 0,2^\circ$ (2 θ), при измерении с применением параметров, описанных в таблице 26-4. Согласно некоторым вариантам осуществления свободная основная полиморфная форма Н проявляет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, которая имеет положения характеристических пиков, соответствующие по меньшей мере трем значениям, выбранным из группы, состоящей из: около 7,0, 7,9, 9,4, 10,9, 12,7 и 14,0 $\pm 0,2^\circ$ (2 θ), при измерении с применением параметров, описанных в таблице 26-4. Согласно некоторым вариантам осуществления свободная основная форма Н проявляет по существу такую же рентгеновскую порошковую дифрактограмму, как обозначенная рентгеновская порошковая дифрактограмма формы Н на фиг. 36A. Согласно одному или более вариантам осуществления свободная основная полиморфная форма Н проявляет по существу такую же термограмму ДСК, как проиллюстрировано на фиг. 36G. Согласно одному или более вариантам осуществления свободная основная полиморфная форма Н имеет диапазон плавления, составляющий от около 100°C до около 120°C. Согласно одному или более вариантам осуществления свободная основная полиморфная форма Н проявляет термограмму ДСК, содержащую эндотермический пик при температуре, составляющей около 108°C. Согласно одному или более вариантам осуществления свободная основная полиморфная форма Н проявляет термограмму ДСК, содержащую эндотермический пик при температуре, составляющей около 194°C. Согласно одному или более вариантам осуществления свободная основная полиморфная форма Н проявляет термограмму ДСК, содержащую эндотермический пик при температуре, составляющей около 205°C. Согласно одному или более вариантам осуществления свободная основная полиморфная форма Н проявляет термограмму ДСК, содержащую один или более эндотермических пиков, выбранных из пиков при температурах 108°C, 194°C и 205°C. Согласно некоторым вариантам осуществления свободная основная полиморфная форма Н представляет собой гидрат. Свободная основная полиморфная форма Н может быть синтезирована с применением способа, описанного в примере

32. Согласно одному или более вариантам осуществления описаны фармацевтические композиции, содержащие свободную основную полиморфную форму Н. Согласно одному или более вариантам осуществления настоящего изобретения предложены очищенные формы кристаллической свободной основной полиморфной формы Н.

[0125] Согласно одному или более вариантам осуществления описана смесь, содержащая кристаллический полиморф 2',6-дифтор-5'-[3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-7-ил]бифенил-2-карбонитрила. Эта кристаллическая полиморфная смесь называется термином «свободная основная полиморфная смесь I» и проявляет по существу такую же рентгеновскую порошковую дифрактограмму, как рентгеновская порошковая дифрактограмма, обозначенная как смесь I на фиг. 36А. Согласно некоторым вариантам осуществления свободная основная смесь I проявляет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, которая имеет положения характеристических пиков, соответствующие по меньшей мере трем, по меньшей мере шести, по меньшей мере девяти, по меньшей мере двенадцати, по меньшей мере пятнадцати или всем значениям, выбранным из группы, состоящей из: около 5,7, 6,3, 11,0, 11,9, 12,4, 16,0, 16,5, 17,1, 18,1, 18,9, 19,3, 19,9, 20,3, 20,5, 23,5, 24,5, 24,9 и $29,3 \pm 0,2^\circ$ (2 θ), при измерении с применением параметров, описанных в таблице 26-4. Свободная основная полиморфная смесь I может содержать свободную основную форму А. Свободная основная полиморфная смесь I также может содержать новую свободную основную форму, представляющую собой свободную основную форму J. Согласно одному или более вариантам осуществления свободная основная полиморфная смесь I проявляет по существу такую же термограмму ДСК, как проиллюстрировано на фиг. 36Н. Согласно одному или более вариантам осуществления свободная основная полиморфная смесь I имеет диапазон плавления, составляющий от около 189°C до около 210°C. Согласно одному или более вариантам осуществления свободная основная полиморфная смесь I имеет диапазон плавления, составляющий от около 189°C до около 199°C. Согласно одному или более вариантам осуществления свободная основная полиморфная смесь I имеет диапазон плавления, составляющий от около 200°C до около 210°C. Согласно одному или более вариантам осуществления свободная основная полиморфная смесь I проявляет термограмму ДСК, содержащую эндотермический пик при температуре, составляющей около 194°C. Согласно одному или более вариантам осуществления свободная основная полиморфная смесь I проявляет термограмму ДСК, содержащую эндотермический пик при температуре, составляющей около 205°C. Согласно одному или более вариантам осуществления свободная основная полиморфная смесь I проявляет термограмму ДСК, содержащую два эндотермических пика при температуре, составляющей около 194°C и около 205°C. Свободная основная полиморфная смесь I может быть синтезировано с применением способа, описанного в примере 35. Согласно одному или более вариантам осуществления описаны фармацевтические композиции, содержащие свободную основную полиморфную форму J. Согласно одному или более вариантам осуществления настоящего изобретения предложены очищенные формы кристаллической свободной основной полиморфной формы J. Согласно некоторым вариантам осуществления свободная основная полиморфная форма J проявляет термограмму ДСК, содержащую эндотермический пик при температуре, составляющей около 194°C. Согласно некоторым вариантам осуществления свободная основная полиморфная форма J проявляет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, которая имеет положения характеристических пиков, соответствующие по меньшей мере трем значениям, выбранным из группы, состоящей из: около 11,9, 16,0, 18,9, 20,0, 20,3 и $23,5 \pm 0,2^\circ$ (2 θ), при измерении с применением параметров, описанных в таблице 26-4. Согласно одному или более вариантам осуществления описаны фармацевтические композиции, содержащие свободную основную полиморфную форму J.

[0126] Согласно одному или более вариантам осуществления описан кристаллический полиморф 2',6-дифтор-5'-[3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-7-ил]бифенил-2-карбонитрила. Эта кристаллическая полиморфная смесь называется термином «свободная основная полиморфная смесь К» и проявляет по существу такую же рентгеновская порошковая дифрактограмма, как рентгеновская порошковая дифрактограмма, обозначенная как смесь К на фиг. 73, при измерении с применением параметров, описанных в таблице 26-4. Свободная основная полиморфная смесь К может быть получена согласно примеру 63.

Сульфат

[0127] Согласно одному аспекту описана кристаллическая форма (например, соль или сокристалл) соединения 2',6-дифтор-5'-[3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-7-ил]бифенил-2-карбонитрила с серной кислотой. Этот кристаллический полиморф называется термином «сульфатная полиморфная форма А» (или «сульфатная форма А») и проявляет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, которая имеет положения характеристических пиков, соответствующие по меньшей мере трем, по меньшей мере шести, по меньшей мере девяти, по меньшей мере двенадцати, по меньшей мере пятнадцати или всем значениям, выбранным из группы, состоящей из: около 6,1, 10,9, 11,3, 11,8, 12,2, 13,8, 14,8, 16,1, 16,8, 17,3, 17,9, 18,3, 19,2, 19,6, 21,4, 21,8, 22,8, 23,6, 24,4, 25,4, 27,2, 29,9, 30,5, 31,5, 32,6, 33,9 и $39,1 \pm 0,2^\circ$ (2 θ), при измерении с применением параметров, описанных в таблице 26-4. Согласно одному или более вариантам осуществления сульфатная полиморфная форма А проявляет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, которая имеет положения характеристических пиков, соответствующие по меньшей мере трем, по меньшей мере шести или всем значениям, выбранным из группы, состоящей из: около 6,1, 10,9, 11,3, 11,8, 12,2, 16,1, 16,8, 21,4, 21,8, 25,4 и $27,2 \pm 0,2^\circ$ (2 θ), при измерении с применением параметров, описанных в таблице 26-4. Согласно одному или более вариантам осуществления сульфатная полиморфная форма А проявляет по существу такую же рентгеновскую порошковую дифрактограмму, как рентгеновская порошковая дифрактограмма обозначенная сульфатная форма А на фиг. 53А, при измерении с применением параметров, описанных в таблице 26-4. Согласно одному или более вариантам осуществления сульфатная полиморфная форма А проявляет по существу такую же рентгеновскую порошковую дифрактограмму, как рентгеновская порошковая дифрактограмма обозначенная сульфатная форма А на фиг. 61, при измерении с применением параметров, описанных в таблице 26-4. Согласно одному или более вариантам осуществления сульфатная полиморфная форма А проявляет по существу такую же рентгеновскую порошковую дифрактограмму, как рентгеновская порошковая дифрактограмма обозначенная сульфатная форма А на фиг. 59С, при измерении с применением параметров, описанных в таблице 26-4. Согласно некоторым вариантам осуществления сульфатная полиморфная форма А проявляет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, которая имеет положение характеристического пика, соответствующее около $6,1 \pm 0,2^\circ$ (2 θ). Согласно некоторым вариантам осуществления сульфатная полиморфная форма А проявляет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, которая имеет положение характеристического пика, соответствующее около $12,2 \pm 0,2^\circ$ (2 θ). Согласно некоторым вариантам осуществления сульфатная полиморфная форма А проявляет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, которая имеет положение характеристического пика, соответствующее около $16,1 \pm 0,2^\circ$ (2 θ). Согласно некоторым вариантам осуществления сульфатная полиморфная форма А проявляет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, которая имеет положение характеристического пика, соответствующее около $21,4 \pm 0,2^\circ$ (2 θ). Согласно некоторым вариантам осуществления сульфатная полиморфная форма А проявляет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, которая имеет положение характеристического пика, соответствующее около $21,8 \pm 0,2^\circ$ (2 θ). Согласно

некоторым вариантам осуществления сульфатная полиморфная форма А проявляет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, которая имеет положение характеристического пика, соответствующее около $25,4 \pm 0,2^\circ$ (2 θ). Согласно некоторым вариантам осуществления сульфатная полиморфная форма А проявляет двойное лучепреломление в поляризованном свете. Согласно одному или более вариантам осуществления сульфатная полиморфная форма А имеет диапазон плавления/десольватации, составляющий от около 175°C до около 205°C . Согласно одному или более вариантам осуществления сульфатная полиморфная форма А имеет диапазон плавления, составляющий от около 160°C до около 210°C . Согласно одному или более вариантам осуществления сульфатная полиморфная форма А проявляет по существу такую же термограмму ДСК, как термограмма ДСК на фиг. 53С. Согласно одному или более вариантам осуществления сульфатная полиморфная форма А имеет один эндотермический пик с температурой начала, составляющей около 184°C . Согласно одному или более вариантам осуществления сульфатная полиморфная форма А имеет один эндотермический пик с температурой начала, составляющей около 182°C до 186°C . Согласно одному или более вариантам осуществления сульфатная полиморфная форма А имеет один эндотермический пик с температурой начала, составляющей около 179°C до 189°C . Согласно одному или более вариантам осуществления сульфатная полиморфная форма А проявляет термограмму ДСК, содержащую эндотермический пик при температуре, составляющей около 192°C . Согласно одному или более вариантам осуществления сульфатная полиморфная форма А проявляет термограмму ДСК, содержащую эндотермический пик при температуре, составляющей около 190°C до 194°C . Согласно одному или более вариантам осуществления сульфатная полиморфная форма А проявляет термограмму ДСК, содержащую эндотермический пик при температуре, составляющей около 187°C до 197°C .

[0128] Согласно некоторым вариантам осуществления сульфатная полиморфная форма А представляет собой стабильную форму. Согласно некоторым вариантам осуществления сульфатная полиморфная форма А может содержаться в различных условиях температуры и относительной влажности. Например, сульфатная полиморфная форма А может содержаться при температуре, составляющей около -20°C , около -10°C , около 0°C , около 5°C , около 15°C , около 25°C , около 40°C , и около 60°C . В качестве следующего примера, сульфатная полиморфная форма А может содержаться при относительной влажности, составляющей 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 75% или 90%. Согласно некоторым вариантам осуществления сульфатная полиморфная форма А сохраняет стабильность при температуре, составляющей около 25°C , в течение по меньшей мере 7 суток, по меньшей мере 14 суток, по меньшей мере 21 суток, по меньшей мере 1 месяца, по меньшей мере 2 месяцев, по меньшей мере 3 месяцев, по меньшей мере 6 месяцев, по меньшей мере 9 месяцев, по меньшей мере 12 месяцев или по меньшей мере 24 месяцев. Согласно некоторым вариантам осуществления сульфатная полиморфная форма А сохраняет стабильность при температуре, составляющей около 25°C , в течение по меньшей мере 1 месяца. Согласно некоторым вариантам осуществления сульфатная полиморфная форма А сохраняет стабильность при температуре, составляющей около 25°C , в течение по меньшей мере 36 месяцев, по меньшей мере 48 месяцев или по меньшей мере 60 месяцев. Согласно некоторым вариантам осуществления стабильный сульфатная полиморфная форма А содержит около 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% по массе или более первоначального количества сульфатной соли после окончания данного периода выдерживания. Согласно некоторым вариантам осуществления стабильный сульфатная полиморфная форма А содержит около 95% по массе или более первоначального количества сульфатной соли после окончания данного периода выдерживания. Согласно некоторым вариантам осуществления стабильный сульфатная полиморфная форма А содержит около 20%, 15%, 10%, 5%, 2%, 1% по массе или менее суммы примесей

[0129] Сульфатная полиморфная форма А может быть синтезирована с применением способа, описанного в примере 42. Согласно одному или более вариантам осуществления описаны фармацевтические

композиции, содержащие сульфатную полиморфную форму А. Согласно одному или более вариантам осуществления настоящего изобретения предложены очищенные формы кристаллической сульфатной полиморфной формы А. Согласно одному или более вариантам осуществления сульфатная полиморфная форма А, описанная в настоящем документе, имеет чистоту, составляющую по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или по меньшей мере 99,9% при измерении методом ВЭЖХ, как описано в настоящем документе. Согласно одному или более вариантам осуществления сульфатная полиморфная форма А, описанная в настоящем документе, имеет чистоту, составляющую по меньшей мере 95% при измерении методом ВЭЖХ, как описано в настоящем документе. Согласно некоторому варианту осуществления сульфатная полиморфная форма А, описанная в настоящем документе, содержит примесь. Согласно некоторым вариантам осуществления примесь в сульфатной полиморфной форме А составляет не более чем 0,1%, не более чем 0,5%, не более чем 1%, не более чем 2%, не более чем 3%, не более чем 4%, не более чем 5%, не более чем 6%, не более чем 7%, не более чем 8%, не более чем 9%, не более чем 10%, не более чем 15%, не более чем 20%, не более чем 25%, не более чем 30%, не более чем 40% или не более чем 50% при измерении методом ВЭЖХ, как описано в настоящем документе. Согласно одному или более вариантам осуществления сульфатная полиморфная форма А, описанная в настоящем документе, содержит не более чем 5% примеси при измерении методом ВЭЖХ.

[0130] Согласно некоторым вариантам осуществления сульфатная полиморфная форма А имеет период полувыведения из плазмы, который составляет по меньшей мере 1 час, по меньшей мере 2 часа, по меньшей мере 3 часа, по меньшей мере 4 часа, по меньшей мере 5 часов, по меньшей мере 6 часов, по меньшей мере 7 часов, по меньшей мере 8 часов, по меньшей мере 9 часов, по меньшей мере 10 часов, по меньшей мере 11 часов, по меньшей мере 12 часов, по меньшей мере 13 часов, по меньшей мере 14 часов или по меньшей мере 15 часов для плазмы крысы. Согласно некоторым вариантам осуществления сульфатная полиморфная форма А имеет период полувыведения из плазмы, который составляет не более чем 5 часов, не более чем 6 часов, не более чем 7 часов, не более чем 8 часов, не более чем 9 часов, не более чем 10 часов, не более чем 11 часов, не более чем 12 часов, не более чем 13 часов, не более чем 14 часов, не более чем 15 часов, не более чем 20 часов или не более чем 40 часов для плазмы крысы. Согласно некоторым вариантам осуществления сульфатная полиморфная форма А имеет период полувыведения из плазмы, который составляет от около 8 часов до около 15 часов для плазмы крысы. Согласно некоторым вариантам осуществления сульфатная полиморфная форма А имеет период полувыведения из плазмы, который составляет от около 10 часов до около 13 часов для плазмы крысы.

[0131] Сульфатная полиморфная форма А может иметь более высокую растворимость, чем свободная основная форма ТРА023В. Например, растворимость может быть определена согласно описанию в примере 15. Согласно некоторым вариантам осуществления растворимость сульфатной полиморфной формы А является по меньшей мере 1,1-кратной, 1,5-кратной, 2-кратной, 3-кратной, 4-кратной, 5-кратной, 6-кратной, 7-кратной или 8-кратной по отношению к растворимости свободной основной формы А в искусственном желудочном соке (SGF). Согласно некоторым вариантам осуществления растворимость сульфатной полиморфной формы А является по меньшей мере 1,1-кратной по отношению к растворимости свободной основной формы А в искусственном желудочном соке. Согласно некоторым вариантам осуществления растворимость сульфатной полиморфной формы А является по меньшей мере 2-кратной по

отношению к растворимости свободной основной формы А в искусственном желудочном соке. Согласно некоторым вариантам осуществления растворимость сульфатной полиморфной формы А является по меньшей мере 1,1-кратной, 1,5-кратной, 2-кратной, 3-кратной, 4-кратной, 5-кратной, 6-кратной, 7-кратной или 8-кратной по отношению к растворимости свободной основной формы А в искусственном кишечном соке в состоянии натощак (FaSSIF). Согласно некоторым вариантам осуществления растворимость сульфатной полиморфной формы А является по меньшей мере 1,1-кратной по отношению к растворимости свободной основной формы А в искусственном кишечном соке в состоянии натощак. Согласно некоторым вариантам осуществления растворимость сульфатной полиморфной формы А является по меньшей мере 2-кратной по отношению к растворимости свободной основной формы А в искусственном кишечном соке в состоянии натощак. Согласно некоторым вариантам осуществления растворимость сульфатной полиморфной формы А является по меньшей мере 1,1-кратной, 1,5-кратной, 2-кратной, 3-кратной, 4-кратной, 5-кратной, 6-кратной, 7-кратной или 8-кратной по отношению к растворимости свободной основной формы А в искусственном кишечном соке в состоянии после еды (FeSSIF). Согласно некоторым вариантам осуществления растворимость сульфатной полиморфной формы А является по меньшей мере 1,1-кратной по отношению к растворимости свободной основной формы А в искусственном кишечном соке в состоянии после еды. Согласно некоторым вариантам осуществления растворимость сульфатной полиморфной формы А является по меньшей мере 2-кратной по отношению к растворимости свободной основной формы А в искусственном кишечном соке в состоянии после еды.

Хлорид

[0132] Согласно одному или более вариантам осуществления описана смесь, содержащая кристаллический полиморф 2',6-дифтор-5'-[3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-7-ил]бифенил-2-карбонитрила. Эта кристаллическая полиморфная смесь называется термином «хлоридная полиморфная смесь А» (или «хлоридная смесь А») и проявляет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, которая имеет положения характеристических пиков, соответствующие по меньшей мере трем или всем значениям, выбранным из группы, состоящей из: около 7,0, 7,7, 8,2, 14,0 и $14,3 \pm 0,2^\circ$ (2 θ), при измерении с применением параметров, описанных в таблице 1. Хлоридная смесь А может содержать свободную основную форму С. Хлоридная смесь А может содержать свободную основную форму F. Согласно одному или более вариантам осуществления хлоридная полиморфная смесь А проявляет по существу такую же рентгеновскую порошковую дифрактограмму, как рентгеновская порошковая дифрактограмма, которая проиллюстрирована на фиг. 15. Согласно одному или более вариантам осуществления хлоридная полиморфная смесь А имеет диапазон плавления/десольватации, составляющий от около 150°C до около 210°C. Согласно одному или более вариантам осуществления хлоридная полиморфная смесь А проявляет по существу такую же термограмму ДСК, как проиллюстрировано на фиг. 16. Хлоридная полиморфная смесь А может быть синтезирована с применением способа, описанного в примере 1. Согласно одному или более вариантам осуществления описаны фармацевтические композиции, содержащие хлоридную полиморфную смесь А. Согласно одному или более вариантам осуществления настоящего изобретения предложены очищенные формы кристаллической хлоридной полиморфной смеси А.

[0133] Согласно одному или более вариантам осуществления описан кристаллический полиморф соли 2',6-дифтор-5'-[3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-7-ил]бифенил-2-карбонитрила с соляной кислотой. Этот кристаллический полиморф называется термином «хлоридная полиморфная форма В» (или «хлоридная форма В») и проявляет по существу такую же рентгеновскую порошковую

дифрактограмму, как рентгеновская порошковая дифрактограмма, которая проиллюстрирована на фиг. 62, при измерении с применением параметров, описанных в таблице 26-4. Согласно некоторым вариантам осуществления хлоридная полиморфная форма В проявляет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, которая имеет положения характеристических пиков, соответствующие по меньшей мере трем, по меньшей мере шести, по меньшей мере девяти или всем значениям, выбранным из группы, состоящей из: около 5,5, 7,7, 9,4, 12,2, 15,4, 16,6, 17,3, 19,5, 20,7, 23,4, 23,7 и $24,8 \pm 0,2^\circ$ (2 θ), при измерении с применением параметров, описанных в таблице 26-4. Согласно одному или более вариантам осуществления хлоридная полиморфная форма В проявляет по существу такую же рентгеновскую порошковую дифрактограмму, как рентгеновская порошковая дифрактограмма, обозначенная как форма В на фиг. 52А. Согласно некоторым вариантам осуществления хлоридная полиморфная форма В проявляет двойное лучепреломление в поляризованном свете. Согласно одному или более вариантам осуществления хлоридная полиморфная форма В проявляет по существу такую же термограмму ДСК, как термограмма обозначенной хлоридной формы В на фиг. 52Е. Согласно одному или более вариантам осуществления хлоридная полиморфная форма В проявляет термограмму ДСК, содержащую эндотермический пик при температуре, составляющей около 193°C. Согласно одному или более вариантам осуществления хлоридная полиморфная форма В проявляет термограмму ДСК, содержащую эндотермический пик при температуре, составляющей около 162°C.

[0134] Согласно одному или более вариантам осуществления также описан кристаллический полиморф соли 2',6-дифтор-5'-[3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-7-ил]бифенил-2-карбонитрила с соляной кислотой. Этот кристаллический полиморф называется термином «хлоридная полиморфная форма С» (или «хлоридная форма С») и проявляет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, которая имеет положения характеристических пиков, соответствующие по меньшей мере трем, по меньшей мере шести, по меньшей мере девяти, по меньшей мере двенадцати, по меньшей мере пятнадцати или всем значениям, выбранным из группы, состоящей из: около 6,3, 11,7, 12,8, 14,1, 15,1, 16,5, 17,6, 18,8, 19,3, 20,6, 21,8, 23,2, 24,3, 25,7, 26,5, 26,9, 28,5, 30,3, 32,2, 32,7 и $33,5 \pm 0,2^\circ$ (2 θ), при измерении с применением параметров, описанных в таблице 26-4. Согласно одному или более вариантам осуществления хлоридная полиморфная форма С проявляет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, которая имеет положения характеристических пиков, соответствующие по меньшей мере трем, по меньшей мере шести, по меньшей мере девяти или всем значениям, выбранным из группы, состоящей из: около 6,3, 11,7, 12,8, 15,1, 16,5, 18,8, 19,3, 21,8, 24,3, 25,7, 26,5, 26,9, 28,5 и $30,3 \pm 0,2^\circ$ (2 θ), при измерении с применением параметров, описанных в таблице 26-4. Согласно некоторым вариантам осуществления хлоридная полиморфная форма С проявляет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, которая имеет характеристический пик, расположенный при $6,3 \pm 0,2^\circ$ (2 θ). Согласно некоторым вариантам осуществления хлоридная полиморфная форма С проявляет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, которая имеет положение характеристического пика, соответствующее около $11,7 \pm 0,2^\circ$ (2 θ). Согласно некоторым вариантам осуществления хлоридная полиморфная форма С проявляет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, которая имеет положение характеристического пика, соответствующее около $12,8 \pm 0,2^\circ$ (2 θ). Согласно некоторым вариантам осуществления хлоридная полиморфная форма С проявляет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, которая имеет положение характеристического пика, соответствующее около $17,6 \pm 0,2^\circ$ (2 θ). Согласно некоторым вариантам осуществления хлоридная полиморфная форма С проявляет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, которая имеет положение характеристического пика, соответствующее около $21,8 \pm 0,2^\circ$ (2 θ). Согласно некоторым вариантам осуществления хлоридная полиморфная форма С проявляет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, которая имеет положение

характеристического пика, соответствующее около $25,7 \pm 0,2^\circ$ (2 θ). Согласно одному или более вариантам осуществления хлоридная полиморфная форма С проявляет по существу такую же рентгеновскую порошковую дифрактограмму, как рентгеновская порошковая дифрактограмма обозначенная хлоридная форма С на фиг. 52А, при измерении с применением параметров, описанных в таблице 26-4. Согласно одному или более вариантам осуществления хлоридная полиморфная форма С проявляет по существу такую же рентгеновскую порошковую дифрактограмму, как рентгеновская порошковая дифрактограмма на фиг. 63, при измерении с применением параметров, описанных в таблице 26-4. Согласно некоторым вариантам осуществления хлоридная полиморфная форма С проявляет двойное лучепреломление в поляризованном свете. Согласно одному или более вариантам осуществления хлоридная полиморфная форма С имеет диапазон плавления/десольватации, составляющий от около 150°C до около 210°C . Согласно одному или более вариантам осуществления хлоридная полиморфная форма С проявляет по существу такую же термограмму ДСК, как термограмма обозначенной формы С на фиг. 52Н. Согласно одному или более вариантам осуществления хлоридная полиморфная форма С по существу такую же термограмму ДСК, как одна из термограмм на фиг. 52G и фиг. 52F.

[0135] Согласно некоторым вариантам осуществления хлоридная полиморфная форма С представляет собой стабильную форму. Согласно некоторым вариантам осуществления хлоридная полиморфная форма С может содержаться в различных условиях температуры и относительной влажности. Например, хлоридная полиморфная форма С может содержаться при температуре, составляющей около -20°C , около -10°C , около 0°C , около 5°C , около 15°C , около 25°C , около 40°C , и около 60°C . В качестве следующего примера, хлоридная полиморфная форма С может содержаться при относительной влажности, составляющей 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 75% или 90%. Согласно некоторым вариантам осуществления хлоридная полиморфная форма С сохраняет стабильность при температуре, составляющей около 25°C , в течение по меньшей мере по меньшей мере, 7 суток, по меньшей мере 14 суток, по меньшей мере 21 суток, по меньшей мере 1 месяца, по меньшей мере 2 месяцев, по меньшей мере 3 месяцев, по меньшей мере 6 месяцев, по меньшей мере 9 месяцев, по меньшей мере 12 месяцев, по меньшей мере 24 месяцев, по меньшей мере 36 месяцев, по меньшей мере 48 месяцев или по меньшей мере 60 месяцев. Согласно некоторым вариантам осуществления хлоридная полиморфная форма С сохраняет стабильность при температуре, составляющей около 40°C в течение по меньшей мере 3 суток, по меньшей мере 7 суток, по меньшей мере 14 суток, по меньшей мере 21 суток, по меньшей мере 1 месяца, по меньшей мере два месяца, по меньшей мере 3 месяцев, по меньшей мере 6 месяцев, по меньшей мере 9 месяцев, по меньшей мере 12 месяцев или по меньшей мере 24 месяцев. Согласно некоторым вариантам осуществления хлоридная полиморфная форма С сохраняет стабильность при температуре, составляющей около 60°C в течение по меньшей мере 3 суток, по меньшей мере 7 суток, по меньшей мере 14 суток, по меньшей мере 21 суток, по меньшей мере 1 месяца, по меньшей мере два месяца, по меньшей мере 3 месяцев, по меньшей мере 6 месяцев, по меньшей мере 9 месяцев, по меньшей мере 12 месяцев или по меньшей мере 24 месяцев. Согласно некоторым вариантам осуществления стабильный хлоридная полиморфная форма С содержит около 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% по массе или более первоначального количества хлоридной соли после окончания данного периода выдерживания. Согласно некоторым вариантам осуществления стабильный хлоридная полиморфная форма С имеет около 20%, 15%, 10%, 5%, 2%, 1% по массе или менее суммы примесей или родственных веществ после окончания данного периода выдерживания. Согласно некоторым вариантам осуществления хлоридная полиморфная форма С имеет рентгеновская порошковая дифрактограмма остается по существу такой же после выдерживания в условиях

температуры около 40°C и относительной влажности 75% в течение по меньшей мере 3 суток, по меньшей мере 7 суток, по меньшей мере 14 суток, по меньшей мере 21 суток, по меньшей мере 1 месяца, по меньшей мере 2 месяцев, по меньшей мере 3 месяцев, по меньшей мере 6 месяцев, по меньшей мере 9 месяцев, по меньшей мере 12 месяцев, по меньшей мере 24 месяцев, по меньшей мере 36 месяцев, по меньшей мере 48 месяцев или по меньшей мере 60 месяцев. Согласно некоторым вариантам осуществления хлоридная полиморфная форма С имеет рентгеновская порошковая дифрактограмма остается по существу такой же после выдерживания в условиях температуры около 60°C и относительной влажности 75% в течение по меньшей мере 3 суток, по меньшей мере 14 суток, по меньшей мере 21 суток, по меньшей мере 1 месяца, по меньшей мере 2 месяцев, по меньшей мере 3 месяцев, по меньшей мере 6 месяцев, по меньшей мере 9 месяцев, по меньшей мере 12 месяцев, по меньшей мере 24 месяцев, по меньшей мере 36 месяцев, по меньшей мере 48 месяцев или по меньшей мере 60 месяцев.

[0136] Согласно одному или более вариантам осуществления хлоридная полиморфная форма С проявляет термограмму ДСК, содержащую эндотермический пик при температуре, составляющей около 179°C. Хлоридная полиморфная форма С может быть синтезирована с применением способа, описанного в примере 41. Согласно одному или более вариантам осуществления описаны фармацевтические композиции, содержащие хлоридную полиморфную форму С. Согласно одному или более вариантам осуществления настоящего изобретения предложены очищенные формы кристаллической хлоридной полиморфной формы С.

[0137] Согласно одному или более вариантам осуществления хлоридная полиморфная форма С, описанная в настоящем документе, имеет чистоту, составляющую по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или по меньшей мере 99,9% при измерении методом ВЭЖХ, как описано в настоящем документе. Согласно некоторому варианту осуществления хлоридная полиморфная форма С, описанная в настоящем документе, содержит примесь. Согласно некоторым вариантам осуществления примесь в хлоридной полиморфной форме С составляет не более чем 0,1%, не более чем 0,5%, не более чем 1%, не более чем 2%, не более чем 3%, не более чем 4%, не более чем 5%, не более чем 6%, не более чем 7%, не более чем 8%, не более чем 9%, не более чем 10%, не более чем 15%, не более чем 20%, не более чем 25%, не более чем 30%, не более чем 40% или не более чем 50%, при измерении методом ВЭЖХ, как описано в настоящем документе.

[0138] Хлоридные полиморфные формы, такие как форма С, могут иметь более высокую растворимость, чем свободная основная форма ТРА023В. Например, растворимость может быть определена согласно описанию в примере 15. Согласно некоторым вариантам осуществления растворимость хлоридных полиморфных форм, таких как форма С, является по меньшей мере 1,1-кратной, 1,5-кратной, 2-кратной, 3-кратной, 4-кратной, 5-кратной, 6-кратной, 7-кратной или 8-кратной по отношению к растворимости свободной основной формы А в искусственном желудочном соке (SGF). Согласно некоторым вариантам осуществления растворимость хлоридных полиморфных форм, таких как форма С, является по меньшей мере 1,1-кратной, 1,5-кратной, 2-кратной, 3-кратной, 4-кратной, 5-кратной, 6-кратной, 7-кратной или 8-кратной по отношению к растворимости свободной основной формы А в искусственном кишечном соке в состоянии натошак (FaSSIF). Согласно некоторым вариантам осуществления растворимость хлоридных полиморфных форм, таких как форма С, является по меньшей мере 1,1-кратной, 1,5-кратной, 2-кратной, 3-

кратной, 4-кратной, 5-кратной, 6-кратной, 7-кратной или 8-кратной по отношению к растворимости свободной основной формы А в искусственном кишечном соке в состоянии после еды (FeSSIF).

Безилат

[0139] Согласно одному или более вариантам осуществления также описан кристаллический полиморф соли 2',6-дифтор-5'-[3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-имидазо[1,2-*b*][1,2,4]триазин-7-ил]бифенил-2-карбонитрила с бензолсульфоновой кислотой. Этот кристаллический полиморф называется термином «безилатная полиморфная форма А» (или «безилатная форма А») и проявляет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, которая имеет положения характеристических пиков, соответствующие по меньшей мере трем, по меньшей мере шести, по меньшей мере девяти, по меньшей мере двенадцати, по меньшей мере пятнадцати или всем значениям, выбранным из группы, состоящей из: около 4,9, 9,7, 10,3, 10,6, 11,5, 13,4, 14,6, 15,0, 16,5, 16,8, 18,6, 18,9, 19,5, 20,0, 21,3, 21,9, 22,5, 23,2, 23,6, 23,9, 24,3, 25,1, 25,5, 26,0, 26,7, 27,0, 27,7, 28,4, 29,4, 30,2, 30,7, 31,3, 32,2, 33,0, 33,7, 34,4 и $37,2 \pm 0,2^\circ$ (2 θ), при измерении с применением параметров, описанных в таблице 26-4. Согласно одному или более вариантам осуществления безилатная полиморфная форма А проявляет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, которая имеет положения характеристических пиков, соответствующие по меньшей мере трем, по меньшей мере шести, по меньшей мере девяти или всем значениям, выбранным из группы, состоящей из: около 4,9, 10,3, 10,6, 11,5, 13,4, 14,6, 15,0, 16,5, 16,8, 19,5, 21,3, 21,9, 23,2, 23,6, 23,9, 27,0 и $28,4 \pm 0,2^\circ$ (2 θ), при измерении с применением параметров, описанных в таблице 26-4. Согласно одному или более вариантам осуществления безилатная полиморфная форма А проявляет по существу такую же рентгеновскую порошковую дифрактограмму, как рентгеновская порошковая дифрактограмма на фиг. 57А, при измерении с применением параметров, описанных в таблице 26-4. Согласно одному или более вариантам осуществления безилатная полиморфная форма А проявляет по существу такую же рентгеновскую порошковую дифрактограмму, как рентгеновская порошковая дифрактограмма на фиг. 60, при измерении с применением параметров, описанных в таблице 26-4. Согласно некоторым вариантам осуществления безилатная полиморфная форма А проявляет двойное лучепреломление в поляризованном свете. Согласно одному или более вариантам осуществления безилатная полиморфная форма А имеет диапазон плавления/десольватации, составляющий от около 140°C до около 160°C. Согласно одному или более вариантам осуществления безилатная полиморфная форма А имеет по существу такую же термограмму ДСК, как любая из термограмм на фиг. 57D-57F. Согласно одному или более вариантам осуществления безилатная полиморфная форма А проявляет термограмму ДСК, содержащую эндотермический пик при температуре, составляющей около 157°C. Согласно одному или более вариантам осуществления безилатная полиморфная форма А проявляет термограмму ДСК, содержащую эндотермический пик при температуре, составляющей около 148°C. Безилатная полиморфная форма А может быть синтезирована с применением способа, описанного в примере 46. Согласно одному или более вариантам осуществления описаны фармацевтические композиции, содержащие безилатную полиморфную форму А. Согласно одному или более вариантам осуществления настоящего изобретения предложены очищенные формы кристаллической безилатной полиморфной формы А.

[0140] Согласно одному или более вариантам осуществления также описаны безводные, гидратированные или сольватированные кристаллические полиморфы соли или сокристалла 2',6-дифтор-5'-[3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-имидазо[1,2-*b*][1,2,4]триазин-7-ил]бифенил-2-карбонитрила с фармацевтически приемлемой кислотой, включая, но без ограничения, следующие кислоты: уксусная кислота, бензойная кислота, бензолсульфоновая кислота, угольная кислота, камфорсульфоновая кислота, лимонная кислота, фумаровая кислота, глюконовая кислота, глюкуроновая кислота, соляная кислота, бромистоводородная

кислота, йодистоводородная кислота, изетионовая кислота, молочная кислота, лаурилсульфоновая кислота, яблочная кислота, малиновая кислота, малоновая кислота, метансульфоновая кислота, 1-нафтиленсульфоновая кислота, 2-нафтиленсульфоновая кислота, олеиновая кислота, щавелевая кислота, памоевая кислота, фосфорная кислота, янтарная кислота, серная кислота, стеариновая кислота, винная кислота или пара-толуолсульфоновая кислота в любом соотношении. Кроме того, кристаллические полиморфные формы могут быть синтезированы с применением способа, описанного в примере 19, или любого другого способа, известного специалистам в данной области техники. Согласно одному или более вариантам осуществления описаны фармацевтические композиции, содержащие полиморфную форму. Согласно одному или более вариантам осуществления настоящего изобретения предложены очищенные формы кристаллической полиморфной формы.

[0141] Согласно одному или более вариантам осуществления также описан безводный, гидратированный или сольватированный кристаллический полиморф 2',6-дифтор-5'-[3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-7-ил]бифенил-2-карбонитрила. Кроме того, кристаллические полиморфные формы могут быть синтезированы с применением способа, описанного в примере 20. Согласно одному или более вариантам осуществления описаны фармацевтические композиции, содержащие полиморфную форму. Согласно одному или более вариантам осуществления настоящего изобретения предложены очищенные формы кристаллической полиморфной формы.

Соли

[0142] Согласно одному аспекту в настоящем документе описаны соли 2',6-дифтор-5'-[3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-7-ил]бифенил-2-карбонитрила. Согласно некоторым вариантам осуществления описанные соли образованы ТРА023В и кислотой. Кислота может представлять собой органическую или неорганическую кислоту. Согласно некоторым вариантам осуществления кислота может представлять собой одну или более из следующих кислот: уксусная кислота, бензойная кислота, бензолсульфоновая кислота, угольная кислота, камфорсульфоновая кислота, лимонная кислота, фумаровая кислота, глюконовая кислота, глюкуроновая кислота, соляная кислота, бромистоводородная кислота, йодистоводородная кислота, изетионовая кислота, молочная кислота, лаурилсульфоновая кислота, яблочная кислота, малиновая кислота, малоновая кислота, метансульфоновая кислота, 1-нафтиленсульфоновая кислота, 2-нафтиленсульфоновая кислота, олеиновая кислота, щавелевая кислота, памоевая кислота, фосфорная кислота, янтарная кислота, серная кислота, стеариновая кислота, винная кислота, пара-толуолсульфоновая кислота и т. д. Согласно некоторым вариантам осуществления кислота представляет собой фармацевтически приемлемую кислоту. Согласно некоторым вариантам осуществления соль содержит свободное основание ТРА023В и кислоту в определенном соотношении, например, молярное соотношение свободного основания ТРА023В и кислоты может составлять 5:1, 4:1, 3:1, 2:1 или 1:1. Согласно некоторым вариантам осуществления соотношение между свободным основанием ТРА023В и кислотой может представлять собой любое молярное соотношение, составляющее, например, от 1:10 до 10:1. Согласно некоторым вариантам осуществления соль представляет собой ангидратную форму. Согласно некоторым вариантам осуществления соль представляет собой гидратную форму. Согласно некоторым вариантам осуществления соль представляет собой сольватную форму, например, сольват, содержащий этанол, диоксан, THF, метанол или ацетон. Согласно некоторым вариантам осуществления в соли отсутствует какой-либо растворитель. Согласно некоторым вариантам осуществления соль представляет собой кристаллическую форму. Согласно некоторым вариантам осуществления соль представляет собой частично кристаллическую форму. Согласно некоторым вариантам осуществления соль

представляет собой аморфную форму. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе описана соль ТРА023В с серной кислотой в аморфной форме. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе описана соль ТРА023В с фосфорной кислотой в аморфной форме.

[0143] Согласно некоторым вариантам осуществления соль представляет собой фосфат ТРА023В. Согласно некоторым вариантам осуществления соль представляет собой хлорид ТРА023В. Согласно некоторым вариантам осуществления соль представляет собой сульфат ТРА023В. Согласно некоторым вариантам осуществления соль представляет собой безилат ТРА023В. Согласно некоторым вариантам осуществления соль представляет собой мезилат ТРА023В. Согласно некоторым вариантам осуществления соль представляет собой тозилат ТРА023В. Согласно некоторым вариантам осуществления соль представляет собой карбоксилат ТРА023В. Согласно некоторым вариантам осуществления соль представляет собой глюконат ТРА023В. Согласно некоторым вариантам осуществления соль представляет собой малеат ТРА023В. Согласно некоторым вариантам осуществления соль представляет собой бензоат ТРА023В.

[0144] Согласно одному аспекту в настоящем документе описаны смеси, содержащие ТРА023В или соответствующую соль. Согласно некоторым вариантам осуществления описанная смесь содержит свободное основание ТРА023В. Согласно некоторым вариантам осуществления в смеси присутствуют одна или более свободных основных форм ТРА023В, например, свободная основная форма Е, свободная основная форма F или сочетание формы Е и формы F. Согласно некоторым вариантам осуществления смесь содержит соль ТРА023В, например, фосфат ТРА023В или сульфат ТРА023В. Согласно некоторым вариантам осуществления в смеси присутствуют одна или более солевых форм ТРА023В, например, фосфатная форма G ТРА023В и фосфатная форма F ТРА023В. Согласно некоторым вариантам осуществления в смеси присутствуют свободное основание ТРА023В и соль ТРА023В, например, свободная основная форма Е и фосфатная форма F.

[0145] Согласно одному или более вариантам осуществления соль ТРА023В, описанная в настоящем документе, имеет чистоту, составляющую по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или по меньшей мере 99,9% при измерении методом ВЭЖХ, как описано в настоящем документе. Согласно некоторому варианту осуществления соль ТРА023В, описанная в настоящем документе, содержит примесь. Согласно некоторым вариантам осуществления примесь в соли ТРА023В составляет не более чем 0,1%, не более чем 0,5%, не более чем 1%, не более чем 2%, не более чем 3%, не более чем 4%, не более чем 5%, не более чем 6%, не более чем 7%, не более чем 8%, не более чем 9%, не более чем 10%, не более чем 15%, не более чем 20%, не более чем 25%, не более чем 30%, не более чем 40% или не более чем 50% при измерении методом ВЭЖХ, как описано в настоящем документе.

Сокристаллы

[0146] Согласно одному аспекту в настоящем документе описаны сокристаллы 2',6-дифтор-5'-[3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-7-ил]бифенил-2-карбонитрила. Согласно некоторым вариантам осуществления описанные сокристаллы образованы ТРА023В и кислотой. Кислота может представлять собой органическую или неорганическую кислоту. Согласно некоторым вариантам осуществления кислота содержит одну или более из следующих кислот: уксусная кислота, бензойная кислота, бензолсульфоновая кислота, угольная кислота, камфорсульфоновая кислота, лимонная кислота,

фумаровая кислота, глюконовая кислота, глюкуроновая кислота, соляная кислота, бромистоводородная кислота, йодистоводородная кислота, изетионовая кислота, молочная кислота, лаурилсульфоновая кислота, яблочная кислота, малиновая кислота, малоновая кислота, метансульфоновая кислота, 1-нафтиленсульфоновая кислота, 2-нафтиленсульфоновая кислота, олеиновая кислота, щавелевая кислота, памоевая кислота, фосфорная кислота, янтарная кислота, серная кислота, стеариновая кислота, винная кислота, пара-толуолсульфоновая кислота и т. д. Согласно некоторым вариантам осуществления кислота представляет собой фармацевтически приемлемую кислоту. Согласно некоторым вариантам осуществления сокристалл содержит свободное основание ТРА023В и кислоту в определенном соотношении, например, молярное соотношение свободного основания ТРА023В и кислоты может составлять 5:1, 4:1, 3:1, 2:1 или 1:1. Согласно некоторым вариантам осуществления молярное соотношение между свободным основанием ТРА023В и кислотой может представлять собой любое соотношение, например, составляющее от 1:10 до 10:1. Согласно некоторым вариантам осуществления сокристалл представляет собой ангидратную форму. Согласно некоторым вариантам осуществления сокристалл представляет собой гидратную форму. Согласно некоторым вариантам осуществления сокристалл представляет собой сольватную форму, например, сольват, содержащий этанол, диоксан, THF, метанол, этилацетат или ацетон. Согласно некоторым вариантам осуществления в сокристалле отсутствует какой-либо растворитель. Согласно некоторым вариантам осуществления сокристалл представляет собой кристаллическую форму. Согласно некоторым вариантам осуществления сокристалл представляет собой частично кристаллическую форму.

[0147] Согласно некоторым вариантам осуществления сокристалл представляет собой фосфат ТРА023В. Согласно некоторым вариантам осуществления сокристалл представляет собой глюконат ТРА023В. Согласно некоторым вариантам осуществления сокристалл представляет собой малеат ТРА023В. Согласно некоторым вариантам осуществления сокристалл представляет собой бензоат ТРА023.

[0148] Согласно одному аспекту в настоящем документе описаны смеси, содержащие ТРА023В или соответствующие сокристаллы. Согласно некоторым вариантам осуществления описанная смесь содержит свободное основание ТРА023В. Согласно некоторым вариантам осуществления в смеси присутствуют одна или более свободных основных форм ТРА023В, например, свободная основная форма Е, свободная основная форма F или сочетание формы Е и формы F. Согласно некоторым вариантам осуществления смесь содержит сокристалл ТРА023В, например, фосфат ТРА023В. Согласно некоторым вариантам осуществления смесь содержит одну или более сокристаллических форм ТРА023. Согласно некоторым вариантам осуществления в смеси присутствуют свободное основание ТРА023В и сокристалл ТРА023В, например, свободная основная форма С и сокристалл фосфатной формы А.

[0149] Согласно одному или более вариантам осуществления сокристалл ТРА023В, описанный в настоящем документе, имеет чистоту, составляющую по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или по меньшей мере 99,9% при измерении методом ВЭЖХ, как описано в настоящем документе. Согласно некоторому варианту осуществления сокристалл ТРА023В, описанный в настоящем документе, содержит примесь. Согласно некоторым вариантам осуществления примесь в сокристалле ТРА023В составляет не более чем 0,1%, не более чем 0,5%, не более чем 1%, не более чем 2%, не более чем 3%, не более чем 4%, не более чем 5%, не более чем 6%, не более чем 7%, не более чем 8%, не более чем 9%, не более чем 10%, не более чем 15%, не более чем 20%, не более чем 25%, не более чем 30%,

не более чем 40% или не более чем 50% при измерении методом ВЭЖХ, как описано в настоящем документе.

[0150] Согласно некоторым вариантам осуществления соль или сокристалл 2',6-дифтор-5'-[3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-имидазо[L2-b][1,2,4]триазин-7-ил]бифенил-2-карбонитрила с кислотой может иметь более высокую растворимость, чем свободная основная форма ТРА023В. Например, растворимость может быть определена согласно описанию в примере 15. Согласно некоторым вариантам осуществления растворимость соли или сокристалла является по меньшей мере 1,1-кратной, 1,5-кратной, 2-кратной, 3-кратной, 4-кратной, 5-кратной, 6-кратной, 7-кратной или 8-кратной по отношению к растворимости свободной основной формы А в искусственном желудочном соке (SGF). Согласно некоторым вариантам осуществления растворимость соли или сокристалла является по меньшей мере 1,1-кратной, 1,5-кратной, 2-кратной, 3-кратной, 4-кратной, 5-кратной, 6-кратной, 7-кратной или 8-кратной по отношению к растворимости свободной основной формы А в искусственном кишечном соке в состоянии натощак (FaSSIF). Согласно некоторым вариантам осуществления растворимость соли или сокристалла является по меньшей мере 1,1-кратной, 1,5-кратной, 2-кратной, 3-кратной, 4-кратной, 5-кратной, 6-кратной, 7-кратной или 8-кратной по отношению к растворимости свободной основной формы А в искусственном кишечном соке в состоянии после еды (FeSSIF).

[0151] В контексте настоящей заявки «полиморф» представляет собой конкретную кристаллическую структуру или кристаллическую «форму» химического соединения в твердом состоянии. Кристаллическая форма или полиморф химического соединения содержит составляющие молекулы, расположенные в упорядоченной повторяющейся трехмерной конфигурации. Некоторые химические соединения способны образовывать несколько полиморфов, все из которых имеют различное расположение атомов и/или молекул в своих кристаллических структурах. Когда соединение представляет собой биологически активное соединение, такое как активный фармацевтический ингредиент, различие в кристаллических структурах может приводить к тому, что все полиморфы имеют различные химические, физические и биологические свойства. Свойства, на которые может быть произведено воздействие, представляют собой кристаллическая форма, плотность, твердость, цвет, химическая стабильность, температура плавления, гигроскопичность, суспендируемость, растворимость биологическая доступность. По существу, конкретный полиморф может иметь свойства, которые неожиданно придают ей преимущества, в частности, применения по отношению к другому полиморфу того же самого исходного соединения. В частности, физические, химические и биологические свойства, которые перечислены выше, могут производить значительное воздействие на разработку способов получения, а также на состав, качество и эффективность активных фармацевтических ингредиентов. Некоторые химические соединения и молекулярные комплексы (такие как сольваты, сокристаллы, координационные соединения) могут существовать во множестве полиморфных формах, причем все они проявляют различные физические характеристики. Кроме того, менее стабильные полиморфы могут превращаться или частично превращаться в более стабильные полиморфы в подходящих условиях. По этим причинам оказывается необходимым регулирование конкретной кристаллической формы активного фармацевтического ингредиента в целях разработки продуктов, которые могут найти применение в благоприятном терапевтическом воздействии на человека или животных. Следует отметить, что оказывается невозможным прогнозирование того, что в твердом состоянии соединение может образовывать один или более полиморфов, а также оказывается невозможным прогнозирование свойств какой-либо из указанных кристаллических форм.

[0152] Согласно одному или более вариантам осуществления кристаллический полиморф, описанный в настоящем документе, имеет чистоту, составляющую по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или по меньшей мере 99,9% при измерении методом ВЭЖХ, как описано в настоящем документе. Согласно некоторому варианту осуществления кристаллический полиморф, описанный в настоящем документе, содержит примесь. Согласно некоторым вариантам осуществления примесь в кристаллическом полиморфе составляет не более чем 0,1%, не более чем 0,5%, не более чем 1%, не более чем 2%, не более чем 3%, не более чем 4%, не более чем 5%, не более чем 6%, не более чем 7%, не более чем 8%, не более чем 9%, не более чем 10%, не более чем 15%, не более чем 20%, не более чем 25%, не более чем 30%, не более чем 40% или не более чем 50% при измерении методом ВЭЖХ, как описано в настоящем документе.

[0153] Исследование твердой фазы в отношении присутствия кристаллов может быть осуществлено традиционными способами, известными в технике. Например, оказывается удобным и стандартным применение метода порошковой рентгеновской дифрактометрии. Другие методы, которые могут находить применение, представляют собой дифференциальная сканирующая калориметрия (ДСК), термогравиметрический анализ (ТГА) и спектроскопия комбинационного рассеяния или Инфракрасная спектроскопия, ядерный магнитный резонанс (ЯМР), газовая хроматография или высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ).

[0154] Согласно одному или более вариантам осуществления настоящего изобретения предложены профилактические и/или терапевтические композиции, содержащие одно или более соединений, которые описаны в настоящем документе и диспергированы в фармацевтически приемлемом носителе. Термин «носитель» при использовании в настоящем документе означают разбавитель, вспомогательное вещество, наполнитель и подобное вещество, в котором соединение может быть диспергировано для введения. Подходящие носители должны быть фармацевтически приемлемыми. При использовании в настоящем документе термин «фармацевтически приемлемый» означает, что данное соединение не является нежелательным в биологическом или ином отношении, что оно может быть введено субъекту без чрезмерной токсичности, раздражения или аллергической реакции, и что оно не приводит к неприемлемому биологическому воздействию и не вступает во взаимодействие неблагоприятным образом с какими-либо из других компонентов композиции, в которой оно содержится. Фармацевтически приемлемый носитель должен быть, естественно, выбран таким образом, чтобы сокращать до минимума любое разложение данного соединения или других веществ, а также сокращать до минимума любые неблагоприятные побочные эффекты в отношении субъекта, что должно быть хорошо известно специалисту в данной области техники. Фармацевтически приемлемые ингредиенты представляют собой ингредиенты, которые являются приемлемыми для ветеринарного применения, а также для фармацевтического применения в отношении человека, и их выбор будет зависеть от способа введения. Например, композиции, подходящие для введения посредством инъекции, как правило, представляют собой растворы в стерильном изотоническом водном буферном растворе. Примерные носители представляют собой водные растворы, такие как нормальный физиологический раствор (~0,9% NaCl), фосфатно-солевой буферный раствор (PBS), стерильная вода/дистиллированная обработанная в автоклаве вода (DAW), другие приемлемые наполнители и т. д. Другие ингредиенты, которые могут присутствовать в композиции, представляют собой, например,

вспомогательные вещества, другие активные вещества, консерванты, буферные вещества, соли и другие фармацевтически приемлемые ингредиенты. Композиция может содержать терапевтически эффективное количество соединения, диспергированного в носителе.

[0155] Согласно одному или более вариантам осуществления настоящего изобретения предложены способы лечения состояния или расстройства нуждающегося в этом субъекта, причем способ обычно предусматривает введение терапевтически эффективного количества одного или более соединений, которые описаны в настоящем документе. При использовании в настоящем документе термин «терапевтически эффективное количество» означает количество, которое вызывает биологическую или медицинскую реакцию ткани, системы или субъекта, которую ожидает исследователь или лечащий врач, и, в частности, вызывает некоторый желательный терапевтический или профилактический эффект в отношении подлежащего излечению заболевания или состояния. Специалист в данной области техники понимает, что количество может быть рассмотрено как терапевтически «эффективное», даже если состояние не в полной мере устранено или предотвращено, но это состояние или его симптомы и/или воздействия на субъекта частично ослабляются или устраняются. В случае определенных солей или сокристаллов следует понимать, что композиции могут быть введены в таких количествах, чтобы обеспечивать достаточные уровни активного соединения.

[0156] Согласно некоторым вариантам осуществления состояние или расстройство связано с рецептором $\alpha 2/\alpha 3$ GABAA. Согласно некоторым вариантам осуществления состояние или расстройство представляет собой боль, тревогу, эпилепсию, мышечные спазмы, чесотку, зуд, когнитивное расстройство, алкогольную зависимость, наркотическую зависимость, шизофрению, депрессию аутизм, паническое расстройство, или общее тревожное расстройство.

[0157] Согласно некоторым вариантам осуществления состояние или расстройство представляет собой боль. Согласно некоторым вариантам осуществления боль представляет собой фибромиалгию, воспалительную боль, нейропатическую боль, боль в результате диабетической периферической нейропатии, индуцированная химиотерапией боль, боль в результате связанной с ВИЧ нейропатии, боль в результате постгерпетической невралгии, мышечно-скелетную боль, боль в результате ревматоидного артрита, боль в результате остеоартрита, послеоперационную боль, ожоговую боль, солнечную ожоговую боль или ощущение боли в ампутированной конечности. Согласно некоторым вариантам осуществления боль представляет собой острую боль, хроническую боль, нейропатическую боль, ноцицептивную (в том числе воспалительную) боль, соматическую боль, висцеральную боль или дисфункциональную боль. Согласно некоторым вариантам осуществления присутствует вызывающее боль состояние головного или спинного мозга. Согласно некоторым вариантам осуществления боль имеет нейропатическую, ноцицептивную и/или воспалительную природу. Согласно некоторым вариантам осуществления боль может воздействовать на соматическую или висцеральную системы, или она может воздействовать на множество систем. Согласно некоторым вариантам осуществления боль представляет собой физиологическую боль. Согласно некоторым вариантам осуществления боль представляет собой острую боль. Согласно некоторым вариантам осуществления боль связана с определенным повреждением, возникающим, например, в результате хирургической операции, стоматологической процедуры, растяжения или вывиха. Согласно некоторым вариантам осуществления боль представляет собой хроническую боль. Согласно некоторым вариантам осуществления хроническая боль представляет собой нейропатическую боль (например, болезненную диабетическую нейропатию или постгерпетическую невралгию), запястный туннельный синдром, боль в спине, остеоартрит, головную боль, боль при раке, боль при артрите или хроническую

послеоперационную боль. Согласно некоторым вариантам осуществления боль представляет собой хроническое болевое состояние, действующее на любую систему. Согласно некоторым вариантам осуществления нейропатическая боль связана с болезнью или травмой, такой как периферическая нейропатия, постгерпетическая невралгия, диабетическая нейропатия, тройничная невралгия, онкологическая нейропатия, связанная с ВИЧ нейропатия, ощущение боли в ампутированной конечности, боль в спине, запястный туннельный синдром, таламический заднелатеральный синдром и боль, причиной которой является хронический алкоголизм, гипотиреоз, уремия, повреждение спинного мозга, рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, эпилепсия и авитаминоз. Согласно некоторым вариантам осуществления состояние или расстройство представляет собой фибромиалгию или хронический региональный болевой синдром. Согласно некоторым вариантам осуществления боль представляет собой умеренную или сильную острую ноцицептивную боль, с которой может быть связана послеоперационная боль, посттравматическая боль, боль при раке, боль в спине, остеоартрит, связанная с подагрой боль или боли, причинами которых являются растяжения, вывихи, ожоги, инфаркт миокарда или острый панкреатит. Согласно некоторым вариантам осуществления боль при раке представляет собой хроническую боль, например, связанную с опухолью костную боль, головную боль, лицевую боль или висцеральную боль. Согласно некоторым вариантам осуществления боль при раке представляет собой боль, связанную с лечением рака, например, боль, причинами которой являются химиотерапия, иммунотерапия, гормональная терапия или лучевая терапия. Согласно некоторым вариантам осуществления боль представляет собой боль в спине. Согласно некоторым вариантам осуществления причиной боли является артрит, такой как ревматоидный артрит или остеоартрит.

[0158] Согласно некоторым вариантам осуществления состояние или расстройство представляет собой наркотическую зависимость или алкогольную зависимость. Согласно некоторым вариантам осуществления состояние или расстройство представляет собой паническое расстройство, общее тревожное расстройство, тревогу или шизофрению. Согласно некоторым вариантам осуществления состояние или расстройство представляет собой стрессовое расстройство, например, посттравматическое стрессовое расстройство, острое стрессовое расстройство или вызванное веществом стрессовое расстройство. Согласно некоторым вариантам осуществления состояние или расстройство представляет собой фобию, такую как агорафобия, социальная фобия, шумобоязнь или боязнь животных. Согласно некоторым вариантам осуществления состояние или расстройство представляет собой синдром навязчивых состояний. Согласно некоторым вариантам осуществления тревога представляет собой боязнь разлуки или детское тревожное расстройство.

[0159] Согласно некоторым вариантам осуществления состояние или расстройство представляет собой зуд, например, хронический или острый зуд. Согласно некоторым вариантам осуществления состояние или расстройство представляет собой хронический зуд, нейрогенный зуд, воспалительный зуд, уремический зуд, нейродерматит, атопический дерматит, парестетическую боль в спине, узловатую чесотку, псориаз, психогенный зуд или аквагенный зуд. Согласно некоторым вариантам осуществления зуд представляет собой пруритоцептивный зуд. Причиной пруритоцептивного зуда может быть аллергическая реакция, воспаление, сухость или другое поражение кожи. С пруритоцептивным зудом могут быть связаны атопический дерматит (экзема), уртикария (крапивная лихорадка), псориаз, реакции на лекарственные средства, клещи или сухость кожи. Согласно некоторым вариантам осуществления зуд представляет собой нейропатический зуд. Нейропатический зуд может быть вызван поражением нервной системы, и его часто сопровождают ощущения онемения и покалывания. Нейропатический зуд может

наблюдаться после опоясывающего герпеса, после инсульта или ожогового поражения, а также в случае парестетической боли в области спины (при этом область кожного зуда обычно находится на спине). Нейрогенный зуд может быть связан с хроническим заболеванием печени и почек в ответ на опиоидные нейропептиды. Согласно некоторым вариантам осуществления зуд представляет собой психогенный зуд. Психогенный зуд может возникать в качестве реакции на химическое воздействие серотонина или норэпинефрина, и в результате этого возникает стресс, депрессия и галлюцинаторный бред (ложное убеждение в поражении паразитами). Согласно некоторым вариантам осуществления состояние или расстройство представляет собой холестатический зуд, уремический зуд, нейродерматит, атопический дерматит, атопическую экзему, контактный дерматит, узловатую почесуху, псориаз, укусы насекомых, воздействие паразитов, грибковую инфекцию, аквагенный зуд, крапивную лихорадку, аллергический зуд, или галлюцинаторный бред.

[0160] Согласно некоторым вариантам осуществления состояние или расстройство представляет собой хронический кашель или синдром раздраженного кишечника. Согласно некоторым вариантам осуществления состояние или расстройство представляет собой эпилепсию. Согласно некоторым вариантам осуществления в качестве эпилепсии может присутствовать аутосомно-доминантная ночная лобная эпилепсия (ADNFLE), фокальная эпилепсия, общая эпилепсия, синдром Драве, детская абсансная эпилепсия (CEA), юношеская абсансная эпилепсия, юношеская миоклоническая эпилепсия (JME), синдром Веста, синдром Леннокса-Гасто (LGS), синдром подсолнечника, эпилептическое состояние, индуцированные нервно-паралитическим веществом припадки, дрожь после отказа от алкоголя, травматическое повреждение головного мозга, комплекс туберозного склероза, синдром Дуже, синдром Расмуссена, ранняя миоклоническая энцефалопатия, злокачественные мигрирующие парциальные припадки в детстве, эпилепсия с непрерывными пиками и волнами в течение медленноволнового сна, синдром Ландау-Клеффнера, доброкачественная эпилепсия с центрально-височными пиками, доброкачественный ранний эпилептический синдром новорожденных и младенцев, доброкачественная детская эпилепсия с пиками на ЭЭГ в центрально-височной области, доброкачественная затылочная эпилепсия у детей (BOEC), эпилептический синдром с фокальной кортикальной дисплазией, общая эпилепсия с фебрильными судорогами плюс (GEFS+), миоклоническая атоническая эпилепсия, злокачественные мигрирующие парциальные припадки в детстве, синдром Отахара (также известный как ранняя младенческая эпилептическая энцефалопатия), первичная эпилепсия при чтении, симптоматическая связанная с локализацией эпилепсия, височная эпилепсия (TLE), энцефалит Расмуссена, прогрессирующая миоклоническая эпилепсия или парциальная эпилепсия и фебрильные судороги плюс. Согласно некоторым вариантам осуществления состояние или расстройство представляет собой спастичность (такую как постинсультная спастичность или общая и фокальная спастичность), мышечные спазмы, конвульсии, идиопатическое дрожание, дистонию или преждевременное семяизвержение. Согласно некоторым вариантам осуществления состояние или расстройство представляет собой аутизм. Согласно некоторым вариантам осуществления состояние или расстройство представляет собой аутизм в результате мутации SCN2a, синдром ломкой X-хромосомы, или аутизм любой формы, связанный с дисфункцией ионных каналов. Согласно некоторым вариантам осуществления состояние или расстройство представляет собой депрессивное расстройство (такое как депрессия), биполярное расстройство или циклотимическое расстройство. Согласно некоторым вариантам осуществления состояние или расстройство представляет собой шизофрению, такую как шизофрения параноидного типа, беспорядочного типа, кататонического типа, недифференцированного типа, остаточного типа, постшизофреническая депрессия и простая шизофрения.

[0161] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения и композиции, которые описаны в настоящем документе, могут находить применение в качестве противорвотных средств, например, в отношении рвоты, вызываемой химиотерапией или лучевой терапией, послеоперационной тошноты и рвоты или укачивания в транспорте. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения и композиции, которые описаны в настоящем документе, могут находить применение в качестве улучшающих когнитивную функцию средств.

[0162] Согласно некоторым вариантам осуществления субъект находится под воздействием или страдает от состояния (такого как, например, инфекция, заболевание, или расстройство) перед введением данных соединений, причем способы, которые описаны в настоящем документе, находят применение для лечения состояния и/или смягчения воздействия состояния. Согласно одному или более вариантам осуществления способы находят применение для прекращения прогрессирования заболевания или состояния. Согласно другим вариантам осуществления у субъекта отсутствует данное состояние перед введением соединения, причем способы, которые описаны в настоящем документе, находят применение для предотвращения возникновения или повторения состояния и/или для предотвращения наблюдаемого воздействия состояния. Описанные варианты осуществления могут быть предназначены для разнообразных путей введения в зависимости от конкретного носителя и других используемых ингредиентов. Например, профилактические и/или терапевтические соединения или композиции могут быть введены посредством внутримышечной, подкожной, внутрикожной или внутривенной инъекции. Они также могут быть введены через слизистые оболочки, например, интраназально, интравагинально, интаректально или перорально. Соединения или композиции также могут быть введены местно через кожу с применением трансдермального пластыря, точечной обработки, орошения или микроигл. Согласно настоящему изобретению предусмотрены суспензии, растворы, порошки, таблетки, желатиновые капсулы и т. д.

[0163] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения или композиции могут быть изготовлены в единичной дозированной форме в подходящем контейнере. Термин «единичная дозированная форма» означает физически дискретную единицу, подходящую для применения в качестве единичной дозы для человека или животного. Каждая единичная дозированная форма может содержать заданное количество соединения согласно настоящему изобретению (и/или других активных веществ) в носителе, причем данное количество вычислено таким образом, чтобы производить желательный эффект. Согласно другим вариантам осуществления соединение может быть изготовлено отдельно от носителя (например, в своем собственном флаконе, ампуле, пакете или другом подходящем контейнере) и предназначено для смешивания с носителем на месте применения перед введением субъекту. Согласно настоящему изобретению также предложен набор, содержащий одно или более соединений. В наборе дополнительно содержатся инструкции для введения соединения субъекту. Возможно содержание одного или более соединений в качестве части единичной дозированной формы, когда они уже диспергированы в фармацевтически приемлемом носителе, или они могут содержаться отдельно от носителя. Набор может дополнительно содержать инструкции для приготовления соединений в целях введения субъекту, в том числе, например, инструкции для диспергирования соединений в подходящем носителе.

[0164] Следует понимать, что терапевтические и профилактические способы, которые описаны в настоящем документе, являются пригодными для применения в отношении человека, а также любого подходящего животного, в том числе, без ограничения, собак, кошек и других домашних животных, а также, грызунов, приматов, крупного рогатого скота, свиней и т. д. Эти способы также могут находить применение в клинических испытаниях и/или исследованиях.

[0165] Согласно следующему варианту осуществления, который описан в настоящем документе, предложены способы получения кристаллической формы соединения, описанного в настоящем документе. В этих способах, как правило, находят применение один или более из следующих методов: суспендирование соединения в течение некоторого периода времени в одном или более растворителях в условиях нагревания или его отсутствия, растворение соединения в одном или более растворителях в условиях нагревания или его отсутствия и последующее удаление некоторой части всей массы одного или более растворителей с применением такого способа, как испарение или дистилляция; растворение соединения в одном или более растворителях и добавление антирастворителя, сочетание антирастворителей или смесь растворителя и антирастворителя; растворение соединения в одном или более растворителях в условиях нагревания или его отсутствия и последующее выдерживание раствора для охлаждения или активное охлаждение любого раствора; нагревание соединения при отсутствии растворителя; нагревание соединения при атмосферном или пониженном давлении до сублимации соединения и его последующий сбор на охлаждаемой поверхности; плавление твердого соединения и его выдерживание для охлаждения, воздействие на соединение водяного пара или пара растворителя, добавление небольшого количества затравочного материала; любой другой метод, известный специалистам в данной области техники; а также сочетания любых или всех из перечисленных выше методов.

[0166] Согласно следующему варианту осуществления настоящего изобретения предложено применение соединения согласно разнообразным вариантам осуществления, которое описано в настоящем документе, в целях получения терапевтического или профилактического лекарственного средства для лечения или предотвращения заболевания или состояния, которое может быть вылечено с применением положительных аллостерических модуляторов рецепторов $\alpha 2/\alpha 3$ GABAA, а также расстройств, которые могут быть излечены с применением неселективных положительных аллостерических модуляторов рецепторов GABAA у млекопитающих, животных и человека.

[0167] Дополнительные преимущества разнообразных вариантов осуществления настоящего изобретения должны становиться очевидными для специалистов в данной области техники после ознакомления с представленным в настоящем документе описанием изобретения и рабочими примерами, которые приведены ниже. Следует понимать, что разнообразные варианты осуществления, которые описаны в настоящем документе, не должны обязательно быть взаимно исключающими, если иное условие не указано в настоящем документе. Например, признак, который описан или представлен в одном варианте осуществления, также может присутствовать и в других вариантах осуществления, но его присутствие в них не является обязательным. Таким образом, настоящее изобретение распространяется на разнообразные сочетания и/или комбинации конкретных вариантов осуществления, представленных в описании и формуле изобретения, которые содержатся в настоящем документе,

[0168] При использовании в настоящем документе выражение «и/или» в случае присутствия в списке, содержащем два или более объектов, означает, что может находить применение любой из присутствующих в списке объектов в индивидуальном порядке, или может находить применение любое сочетание двух или более из присутствующих в списке объектов. Например, если композиция описана как содержащая или исключаящая компоненты А, В и/или С, то композиция может содержать или исключать индивидуально компонент А; индивидуально компонент В; индивидуально компонент С; сочетание компонентов А и В; сочетание компонентов А и С; сочетание компонентов В и С; или сочетание компонентов А, В и С.

[0169] При использовании в настоящем документе термин «около», который присутствует в связи с измерением или используется для описания величины, единицы, константы или диапазона значений, означает отклонения, составляющие не более чем $\pm 3\%$.

[0170] Термин «по существу такой же» при использовании в настоящем документе для описания фигур, присутствует для обозначения того, что данная фигура считается такой же, как сравнительная фигура специалистом в данной области техники с учетом отклонений, приемлемых в технике. Такие отклонения могут быть вызваны факторами, связанными с приборами и технологическим условиями, а также человеческими факторами и другими факторами, которые известны в технике. Например, специалисты в данной области техники могут понимать, что температура начала и температура пика в случае эндотермического пика при измерении методом дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), могут значительно различаться при переходе от одного эксперимента к другому эксперименту. Согласно некоторым вариантам осуществления когда положения характеристических пиков на двух фигурах не различаются более чем на $\pm 5\%$, $\pm 4\%$, $\pm 3\%$, $\pm 2\%$ или $\pm 1\%$, считается, что эти две фигуры являются по существу одинаковыми. Например, специалист в данной области техники может легко определить, являются ли по существу одинаковыми две рентгеновские дифрактограммы или две термограммы ДСК. Согласно некоторым вариантам осуществления, когда характеристические пики на двух рентгеновских дифрактограммах не различаются более чем на $\pm 0,3^\circ (2\theta)$, $\pm 0,2^\circ (2\theta)$ или $\pm 0,1^\circ (2\theta)$, считается, что эти рентгеновские дифрактограммы являются по существу одинаковыми.

[0171] В настоящем описании также представлены численные диапазоны для количественной оценки определенных параметров, которые относятся к разнообразным вариантам осуществления настоящего изобретения. Следует понимать, что когда представлены численные диапазоны, такие диапазоны следует истолковывать как обеспечивающие буквальное подтверждение для ограничений в формуле изобретения, в которых представлено только нижнее значение диапазона, а также для ограничений в формуле изобретения, в которых представлено только верхнее значение диапазона. Например, описанный численный диапазон от около 10 до около 100 обеспечивает буквальное подтверждение для формулы изобретения, в которой указано значение, составляющее «более чем около 10» (без верхнего ограничения), и для формулы изобретения, в которой указано значение, составляющее «менее чем около 100» (без нижнего ограничения).

Примеры

[0172] В следующих примерах представлены способы в соответствии с настоящим изобретением. Однако следует понимать, что указанные примеры представлены в качестве иллюстрации, и никакая содержащаяся в них информация не может быть принята в качестве ограничения в отношении всего объема настоящего изобретения.

Пример 1. Исследование соли

[0173] Исследование соли посредством реакции кристаллизации предварительно проводили с применением пяти кислот в четырех растворителях или смесях растворителей. В случае соляной кислоты, серной кислоты, фосфорной кислоты и метансульфоновой кислоты перемешивали около 20 мг ТРА023В и около 0,5 мл растворителя и добавляли около 1,1 молярного эквивалента раствора соответствующей кислоты. В случае п-толуолсульфоновой кислоты перемешивали около 20 мг ТРА023В, около 1,1 молярного эквивалента соответствующей кислоты и около 0,5 мл каждого растворителя. Для контрольных

экспериментов перемешивали около 20 мг ТРА023В и около 0,5 мл соответствующего растворителя. Полученную в результате смесь нагревали до температуры, составляющей около 50°C, в процессе непрерывного перемешивания в течение около 4 часов и медленно охлаждали до температуры, составляющей около 20-25°C, в течение ночи.

[0174] Поскольку соединение ТРА023В содержит третичную спиртовую группу, которая также занимает альфа-положение по отношению к ароматическому кольцу, это соединение может оказаться склонным к разложению в реакции элиминирования в кислой среде. Анализ методом ВЭЖХ проводили с образцами в ацетоне для определения степени разложения, если оно происходило. Результаты продемонстрировали, что ТРА023В с H_3PO_4 в ацетоне проявляет разложение в меньшей степени, чем в случае других кислот.

Таблица 2. Анализ методом ВЭЖХ

Образец	Чистота (%)
Контрольный образец ТРА023В в ацетоне	99,33
ТРА023В с H_3PO_4 в ацетоне	98,88
ТРА023В с метансульфоновой кислотой в ацетоне	98,71
ТРА023В с п-толуолсульфоновой кислотой в ацетоне	98,65
ТРА023В с HCl в ацетоне	98,61
ТРА023В с H_2SO_4 в ацетоне	98,33

[0175] Для любого эксперимента, в котором было получено наблюдаемое твердое соединение, это твердое соединение было выделено посредством центрифугирования (при скорости, составляющей около 14000 об/мин, в течение около 5 минут) и проанализировано посредством рентгеновской порошковой дифрактометрии. Для прозрачных растворов твердое соединение было получено посредством испарения при температуре 35°C в процессе высушивания при пониженном давлении и проанализировано посредством рентгеновской порошковой дифрактометрии. Результаты исследования методами ТГА и ДСК были получены для любого твердого вещества, которое продемонстрировало новую кристалличность посредством рентгеновской порошковой дифрактометрии. Эти результаты представлены в таблице 3, а рентгеновские порошковые дифрактограммы представлены на фиг. 20-24. Данные ДСК/ТГА, полученные в результате эксперимента с твердым соединением соляной кислоты в ацетоне, проиллюстрированы на фиг. 25. Данные ДСК/ТГА, полученные в результате эксперимента с твердым соединением фосфорной кислоты в ацетонитриле, проиллюстрированы на фиг. 26.

Таблица 3. Результаты примера 1

	Система растворителей			
	Ацетон	Этилацетат	Ацетонитрил	95%IPA/H ₂ O
Кислота				
Соляная кислота	Смесь: свободная основная полиморфная форма С + хлоридная полиморфная смесь А	Свободная основная полиморфная форма А	Свободная основная полиморфная форма А	Свободная основная полиморфная форма А
Серная кислота	Аморфное вещество	Аморфное вещество	Аморфное вещество	Свободная основная

				полиморфная форма А
Фосфорная кислота	Фосфатная полиморфная форма А	Фосфатная полиморфная форма А	Фосфатная полиморфная форма А	Свободная основная полиморфная форма А
Пара-толуолсульфоновая кислота	Аморфное вещество	Аморфное вещество	Аморфное вещество	Свободная основная полиморфная форма А
Контрольный API	Свободная основная полиморфная форма С	Свободная основная полиморфная форма А	Свободная основная полиморфная форма А	Свободная основная полиморфная форма А

[0176] Было обнаружено, что фосфатная соль легко образует стабильную новую кристаллическую форму. Кроме того, наблюдались следы новой кристаллической формы, которая может представлять собой хлоридную соль или новый полиморф свободного основания. Она представляла собой обозначенную хлоридную полиморфную смесь А. Если принять во внимание значение рКа для ТРА023В (около 2,19) и высокоплоскую ароматическую структуру ТРА023В, оказывается неожиданным, что из сильных кислот, исследованных в данных условиях, только фосфорная кислота образовывала высококристаллическое твердое вещество, имеющее подходящие свойства для получения и применения в фармацевтическом производстве, в частности, если принять к сведению, что ТРА023В и фосфорная кислота имеют весьма близкие значения рКа. Относительная стабильность соединения ТРА023В с фосфорной кислотой по сравнению с солями других более сильных кислот обеспечивает значительное преимущество для возможности получения фосфатной соли или сокристалла, которые не были спрогнозированы ранее. Оказывается весьма благоприятным, что образование соли или сокристалла представляет собой заключительную стадию образования частиц, потому что любые дополнительные стадии очистки после этой стадии значительно увеличивают стоимость продукта. Таким образом, уменьшенное образование примесей, которое обеспечивает фосфатная соль или сокристалл, снижает риск необходимости дополнительной очистки и предоставляет преимущество по сравнению с другими противоионами.

Пример 2. Исследование кристаллизации аморфных солей ТРА023В

[0177] Были предприняты дополнительные попытки поиска кристаллических солевых форм ТРА023В. Аморфные соли ТРА023В, полученные в примере 1, и около 0,5 мл соответствующего растворителя, представленного в таблице 4, нагревали до температуры, составляющей около 50°C, в процессе непрерывного перемешивания в течение около 2 суток. Только в случае п-толуолсульфоната в толуоле было получено кристаллическое твердое вещество. Во всех других случаях было получено аморфное твердое вещество. Эта соль была обозначена как тозилатная полиморфная форма А.

Таблица 4. Результаты примера 2

	Система растворителей		
Кислота	Толуол	MTBE	Гептан
Серная кислота	Аморфное вещество	Аморфное вещество	Аморфное вещество

Пара-толуолсульфоновая кислота	Тозилатная полиморфная форма А	Аморфное вещество	Аморфное вещество
Метансульфоновая кислота	Аморфное вещество	Аморфное вещество	Аморфное вещество

Пример 3. Ускоренное исследование стабильности фосфатной полиморфной формы А и свободной основной полиморфной формы А

[0178] Стабильность фосфатной полиморфной формы А и свободной основной полиморфной формы А оценивали в условиях ускоренного исследования.

Таблица 5. Ускоренное исследование стабильности в течение одной (1) недели

Материал	Условия выдерживания	Момент времени	Результат анализа* (%)	Чистота (%)
Фосфатная полиморфная форма А	-	исходное состояние	104,60	98,91
	температура 80°C (открытое состояние)	1 неделя	95,99	98,94
	температура 40°C/относительная влажность 75% (открытое состояние)	1 неделя	97,12	99,02
	свет	~50 часов	95,25	97,55
Свободная основная полиморфная форма А	-	исходное состояние	105,51	98,72
	температура 80°C (открытое состояние)	1 неделя	101,60	98,62
	температура 40°C/относительная влажность 75% (открытое состояние)	1 неделя	102,35	98,64
	свет	~50 часов	104,28	98,60

* Критерий анализа: 95%-105%

Таблица 6. Параметры камеры для исследования фотостабильности

	Условия	Время
Мощность (видимый свет)	30 килолюкс	43 часа
Мощность (ультрафиолетовый свет)	200 ватт	7,92 часов

Пример 4

[0179] Гигроскопичность фосфатной полиморфной формы А измеряли методом динамической сорбции паров (ДСП). Наблюдали обратимое увеличение массы, составляющее около 1,08%. После ДСП рентгеновская порошковая дифрактометрия подтвердила сохранение кристаллической формы (фиг. 19).

Пример 5. Получение полиморфной формы А соли или сокристалла 2',6-дифтор-5'-[3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-7-ил]бифенил-2-карбонитрила с фосфорной кислотой (фосфатной полиморфной формы А)

[0180] 0,5 М раствор фосфорной кислоты в ацетонитриле (44 мл, 22 ммоль, 1,1 экв.) добавляли в раствор 2',6-дифтор-5'-[3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-7-ил]бифенил-2-карбонитрила (8,0 г, 20 ммоль, 1,0 экв.) в ацетонитриле (200 мл) и перемешивали при температуре,

составляющей около 50°C, в течение около 4 часов. Полученную в результате смесь медленно охлаждали до комнатной температуры в течение ночи. Полученное в результате твердое вещество собирали и высушивали с получением фосфатной полиморфной формы А (9,2 г, выход 92%). Рентгеновская порошковая дифрактограмма фосфатной полиморфной формы А ТРА023В проиллюстрирована на фиг. 1. Термограмма ДСК/ТГА и спектр ЯМР фосфатной полиморфной формы А ТРА023В проиллюстрированы на фиг. 2А и фиг. 2В, соответственно. Дополнительная термограмма ДСК/ТГА фосфатной полиморфной формы А ТРА023В проиллюстрирована на фиг. 2С. Образцы фосфатной полиморфной формы А для фиг. 1, 2А и 2В были отобраны из одной партии; образец для фиг. 2С был отобран из другой партии.

Пример 6. Получение полиморфной смеси В соли или сокристалла 2',6-дифтор-5'-[3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-имидазо[1,2-б][1,2,4]триазин-7-ил]бифенил-2-карбонитрила с фосфорной кислотой (фосфатной полиморфной смеси В)

[0181] Соль или сокристалл 2',6-дифтор-5'-[3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-имидазо[1,2-б][1,2,4]триазин-7-ил]бифенил-2-карбонитрила с фосфорной кислотой (20,9 мг, 0,041 ммоль) перемешивали в течение около 3 суток в метаноле (0,2 мл) при температуре, составляющей около от 20°C до 25°C. Полученное в результате твердое вещество отделяли посредством центрифугирования (в течение 5 минут при скорости 14000 об/мин) и высушивали в течение ночи в вакуумной печи при нагревании до температуры, составляющей около 30°C, с получением фосфатной полиморфной смеси В. Фосфатная смесь В ТРА023В, вероятно, представляет собой смесь фосфатной формы А и фосфатной формы G.

[0182] Рентгеновская порошковая дифрактограмма фосфатной полиморфной смеси В ТРА023В проиллюстрирована на фиг. 3. Термограмма ДСК/ТГА фосфатной полиморфной смеси В ТРА023В проиллюстрирована на фиг. 4. Как проиллюстрировано на фиг. 4, на термограмме ДСК присутствуют два эндотермических пика с температурами начала, составляющей 189°C (10,49 Дж/г) и 201°C (76,46 Дж/г). Результаты ТГА продемонстрировали, что первоначальная форма проявляет трехступенчатую потерю массы, составляющую 3,428%, в диапазоне от 30°C до 120°C, которая может быть обусловлена удалением остаточного растворителя.

Пример 7. Получение полиморфной свободной основной формы С

[0183] Соль или сокристалл 2',6-дифтор-5'-[3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-имидазо[1,2-б][1,2,4]триазин-7-ил]бифенил-2-карбонитрила с фосфорной кислотой (100 мг, 0,204 ммоль) переносили во флакон, содержащий метанол (около 1,0 мл). Смесь нагревали до температуры, составляющей около 60°C, перемешивали в течение около 4 часов, а затем охлаждали до температуры, составляющей от 20°C до 25°C. Этот цикл нагревания и охлаждения осуществляли еще два раза. Полученное в результате твердое вещество собирали посредством центрифугирования и высушивали при температуре, составляющей около 30°C, в вакуумной печи с получением свободной основной формы С.

[0184] Рентгеновская порошковая дифрактограмма свободной основной полиморфной формы С ТРА023В проиллюстрирована на фиг. 5. Термограмма ДСК/ТГА свободной основной полиморфной формы ТРА023В С проиллюстрирована на фиг. 6. Как проиллюстрировано на фиг. 6, на термограмме ДСК присутствует один эндотермический пик с температурой начала, составляющей 195°C (96,04 Дж/г). На соответствующей термограмме ТГА продемонстрирована трехступенчатая потеря массы, составляющая 0,7862%, в диапазоне от 30°C до 120°C, что может быть обусловлено удалением остаточного растворителя.

Пример 8. Получение полиморфной смеси Е соли или сокристалла 2',6-дифтор-5'-[3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-имидазо[1,2-б][1,2,4]триазин-7-ил]бифенил-2-карбонитрила с фосфорной кислотой (фосфатной полиморфной смеси Е)

[0185] Воду (около 1,0 мл) добавляли в капельном режиме во флакон, содержащий 0,2 мл концентрированного раствора 100 мг/мл соли 2',6-дифтор-5'-[3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-7-ил]бифенил-2-карбонитрила с фосфорной кислотой (150 мг, 0,307 ммоль) в диметилсульфоксиде до образования осадка. Осадок собирали посредством центрифугирования и высушивали в течение ночи при температуре, составляющей около 30°C, в вакуумной печи с получением фосфатной полиморфной смеси Е. Рентгеновская порошковая дифрактограмма фосфатной полиморфной смеси Е ТРА023В проиллюстрирована на фиг. 7. Термограмма ДСК/ТГА фосфатной полиморфной смеси Е ТРА023В проиллюстрирована на фиг. 8,

Как проиллюстрировано на фиг. 8, на термограмме ДСК присутствуют два эндотермических пика с температурами начал, составляющими 185°C (63,40 Дж/г) и 196°C (19,60 Дж/г). Сделан вывод, что фосфатная смесь Е ТРА023В, вероятно, представляет собой смесь, которая содержит фосфатную форму А и другую форму.

Пример 9. Получение полиморфной формы А соли 2',6-дифтор-5'-[3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-7-ил]бифенил-2-карбонитрила с 4-метилбензолсульфоновой кислотой (тозилатной полиморфной формы А)

[0186] 2',6-дифтор-5'-[3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-7-ил]бифенил-2-карбонитрил (100 мг, 0,256 ммоль) и толуол (1,5 мл) нагревали до температуры 110°C и интенсивно перемешивали в течение 15 минут. Смесь охлаждали до температуры 95°C и медленно добавляли 1,4-диоксан (0,8 мл). Добавляли 0,5 М раствор 4-метилбензолсульфоновой кислоты в 1,4-диоксане (0,05 мл, 0,1 экв.), а затем ~1 мг затравочного материала. После этого раствор 0,5 М 4-метилбензолсульфоновой кислоты в 1,4-диоксане (0,49 мл, 0,95 экв.) добавляли в течение 30 минут, и полученную в результате смесь перемешивали при температуре 95°C в течение 30 минут. Смесь затем выдерживали для охлаждения до комнатной температуры и твердое вещество собирали посредством центрифугирования (1000 об/мин в течение 5 минут). Выделенное твердое вещество промывали н-гептаном и высушивали в вакуумной печи при температуре, составляющей около 30°C, в течение 4 часов с получением тозилатной полиморфной формы А. Рентгеновская порошковая дифрактограмма тозилатной формы А ТРА023В проиллюстрирована на фиг. 17А, и спектр ЯМР тозилатной формы А ТРА023В проиллюстрирован на фиг. 17В. Тозилат ТРА023В проявляет двойное лучепреломление в поляризованном свете.

Пример 10. Получение полиморфной формы А 2',6-дифтор-5'-[3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-7-ил]бифенил-2-карбонитрила (свободной основной полиморфной формы А)

[0187] 2',6-дифтор-5'-[3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-7-ил]бифенил-2-карбонитрил (25 мг, 0,064 ммоль) добавляли во флакон, содержащий ацетонитрил (0,5 мл). Смесь перемешивали при температуре, составляющей около 20°C до 25°C, в течение около 4 часов, а затем нагревали до температуры, составляющей около 50°C в течение ночи. Суспензию выдерживали для охлаждения до комнатной температуры. Полученное в результате твердое вещество выделяли посредством центрифугирования при скорости 14000 об/мин в течение 5 минут и высушивали в вакуумной печи при температуре, составляющей около 35°C, с получением свободной основной полиморфной формы А. Рентгеновская порошковая дифрактограмма свободной основной полиморфной формы ТРА023В А проиллюстрированы на фиг. 9. Термограмма ДСК/ТГА и спектр ЯМР свободной основной полиморфной формы А ТРА023В проиллюстрированы на фиг.10А и фиг. 10В, соответственно.

Пример 11. Получение полиморфной формы В 2',6-дифтор-5'-[3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-имидазо[1,2-*b*][1,2,4]триазин-7-ил]бифенил-2-карбонитрила (свободной основной полиморфной формы В)

[0188] 2',6-дифтор-5'-[3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-имидазо[1,2-*b*][1,2,4]триазин-7-ил]бифенил-2-карбонитрил (25 мг, 0,064 ммоль) добавляли во флакон, содержащий этанол (0,5 мл). Смесь перемешивали при температуре, составляющей около от 20°C до 25°C, в течение около 4 часов, затем нагревали при температуре, составляющей около 50°C, в течение ночи. Если конечная смесь представляла собой прозрачный раствор, этот раствор испаряли в вакуумная сушильной печи при температуре, составляющей около 35°C, и полученное в результате твердое вещество исследовали посредством рентгеновской порошковой дифрактометрии, причем полученное в результате твердое вещество выделяли посредством центрифугирования при скорости 14000 об/мин в течение 5 минут и высушивали в вакуумной печи при температуре, составляющей около 35°C, с получением свободной основной полиморфной формы В. Предварительный анализ позволяет предположить, что получен этанольный сольват полиморфа, который удаляет Pd и представляет собой основной промежуточный продукт.

Пример 12. Получение полиморфной формы С 2',6-дифтор-5'-[3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-имидазо[1,2-*b*][1,2,4]триазин-7-ил]бифенил-2-карбонитрила (свободной основной полиморфной формы С)

[0189] 2',6-дифтор-5'-[3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-имидазо[1,2-*b*][1,2,4]триазин-7-ил]бифенил-2-карбонитрил (25 мг, 0,064 ммоль) добавляли во флакон, содержащий дихлорметан (0,5 мл), и флакон герметично закрывали. Смесь перемешивали при температуре, составляющей около от 20°C до 25°C, в течение около 4 часов, затем нагревали при температуре, составляющей около 50°C, в течение ночи. Полученную в результате суспензию выдерживали для охлаждения до комнатной температуры, и полученное в результате твердое вещество выделяли посредством центрифугирования при скорости ~14000 об/мин в течение ~5 минут и высушивали в вакуумной печи при температуре, составляющей около 35°C, с получением свободной основной полиморфной формы С.

Пример 13. Получение полиморфной смеси D 2',6-дифтор-5'-[3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-имидазо[1,2-*b*][1,2,4]триазин-7-ил]бифенил-2-карбонитрила (свободной основной полиморфной смеси D)

[0190] 2',6-дифтор-5'-[3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-имидазо[1,2-*b*][1,2,4]триазин-7-ил]бифенил-2-карбонитрил (25 мг, 0,064 ммоль) добавляли во флакон, содержащий 1,4-диоксан (0,5 мл), и флакон герметично закрывали. Смесь перемешивали при температуре, составляющей около от 20°C до 25°C в течение ~4 часов, затем нагревали при температуре, составляющей около 50°C, в течение ночи. Полученный в результате раствор охлаждали до температуры, составляющей около от 20°C до 25°C, и испаряли досуха в вакуумной печи при температуре, составляющей около 35°C, с получением свободной основной полиморфной смеси D. Свободная основная смесь D, вероятно, представляет собой смесь, которая содержит свободную основную форму А и новую форму, которая может представлять собой диоксановый сольват.

Пример 14. Эксперимент по конкурентному суспендированию

[0191] Определение полиморфной формы, которая обладает более высокой термодинамической стабильностью, может быть осуществлено экспериментально с применением традиционных способов, известных в технике. Например, может быть проведен эксперимент по конкурентному суспендированию, в котором смесь полиморфных форм в соотношении 1:1 перемешивают в течение некоторого периода времени в растворителе, в котом обе полиморфные формы являются частично растворимыми. Как признано

специалистами в данной области техники, если смесь с соотношением 1:1 полностью превращается в одну полиморфную форму, это означает, что получаемая в результате форма обладает более высокой термодинамической стабильностью из этих двух форм, в то время как другая форма является метастабильной.

Пример 15. Растворимость свободной основной полиморфной формы А и фосфатной полиморфной формы А

[0192] Около 2 мг исследуемого образца добавляли во флакон объемом 1,5 мл, который содержал ~1,0 мл одной из сред, представленных в таблице 7 и таблице 8, и который затем герметично закрывали. Смесь перемешивали при температуре, составляющей около 20-25°C в течение ~24 часов. После этого смесь фильтровали через мембранный фильтр с размером отверстий 0,45 мкм, а затем надосадочный раствор анализировали посредством ВЭЖХ. Результаты представлены в таблице 7 и таблице 8. Эти результаты продемонстрировали, что фосфатная полиморфная форма А проявляла более высокую растворимость в искусственном желудочном соке (SGF), искусственном кишечном соке в состоянии натощак (FaSSIF) и искусственном кишечном соке в состоянии после еды (FeSSIF), чем свободная основная полиморфная форма А.

Таблица 7. Результаты исследования растворимости свободной основной полиморфной формы А

Среда	Целевая концентрация (мг/мл)	Измеренная концентрация (мкг/мл)	Начальное значение pH	Значение pH надосадочного раствора
Очищенная вода	2	0,14	7,02	8,73
Солянокислый буферный раствор pH 1,2 (50 mM)		9,77	1,17	1,12
Цитратный буферный раствор pH 3,0 (100 mM)		< LOQ	3,05	3,00
Цитратный буферный раствор pH 4,5 (100 mM)		< LOQ	4,44	4,45
Фосфатно-солевой буферный раствор pH 7,4 (50 mM)		<LOQ	7,40	7,42
Буферный раствор USP pH 9,0 (50 mM)		< LOQ	8,94	8,98
SGF		1,38	1,80	1,86
FaSSIF		2,11	6,51	6,50
FeSSIF		9,63	5,00	5,02

Таблица 8. Результаты исследования растворимости фосфатной полиморфной формы А

Среда	Целевая концентрация (мг/мл)	Измеренная концентрация (мкг/мл)	Начальное значение pH	Значение pH надосадочного раствора
Очищенная вода	2	0,40	7,02	2,62
Солянокислый буферный раствор pH 1,2 (50 mM)		22,88	1,17	0,99
Цитратный буферный раствор pH 3,0 (100 mM)		0,16	3,05	2,96

Цитратный буферный раствор pH 4,5 (100 mM)		< LOQ	4,44	4,41
Фосфатно-солевой буферный раствор pH 7,4 (50 mM)		<LOQ	7,40	7,09
Буферный раствор USP pH 9,0 (50 mM)		< LOQ	8,94	8,46
SGF		3,85	1,80	1,67
FaSSIF		7,14	6,51	6,09
FeSSIF		50,68	5,00	4,94

LOQ (предел количественного определения): 0,1 мкг/мл

Пример 16. Истинная скорость растворения свободной основной полиморфной формы А и фосфатной полиморфной формы А

[0193] Около 100 мг свободной основной полиморфной формы А или фосфатной полиморфной формы А помещали в прибор для измерения истинной скорости растворения, и образец прессовали в течение одной минуты под давлением, составляющим около 4 МПа, с получением уплотненной таблетки в форме из нержавеющей стали. Весь рыхлый порошок удаляли с поверхности формы. Вал для измерения истинной скорости растворения присоединяли к форме из нержавеющей стали и затягивали таким образом, что была открыта только одна поверхность таблетки (площадь поверхности составляла 0,496 см²). Вал в шпинделе устанавливали таким образом, чтобы обеспечить открытую поверхность уплотненной таблетки около на уровне 3,8 см от дна сосуда при опускании. Температура воды в камере составляла 37°C ± 0,5°C, скорость вращения вала составляла 100 об/мин, и время отбора образцов составляло 2, 5, 10, 15, 30, 45, 60, 120 минут. В качестве среды для растворения использовали SGF (900 мл). В каждый из указанных моментов времени отобранные образцы раствора фильтровали, и надосадочный раствор анализировали методом ВЭЖХ с ультрафиолетовой спектроскопией.

[0194] Истинная скорость растворения свободной основной полиморфной формы А в SGF составляла 5×10⁻⁵ мг·см²·мин⁻¹ (линейный диапазон составлял от 2 до 120 минут). Истинная скорость растворения фосфатной полиморфной формы А в SGF составляла 0,184 мг·см²·мин⁻¹ (линейный диапазон составлял от 2 до 120 минут).

Пример 17. Эксперименты по фармакокинетике фосфатной полиморфной формы А у крыс

[0195] Для исследования фармакокинетики (РК) фосфатной полиморфной формы А применяли суспензии или растворы, осуществляя пероральное введение (0,5% метилцеллюлоза) или внутривенное введение (60% PEG400/40% физиологический раствор) нормальным здоровым самцам крыс линии Спрег-Дули с последовательным отбором крови для анализа в течение первых 48 часов после введения. Крысы получали растворитель или исследуемые соединения в дозе 1 мг/кг внутривенно или 2 мг/кг перорально. В каждый момент времени отбирали приблизительно по 0,2 мл крови. Все образцы крови получали посредством прокола яремной вены. Все образцы крови переносили в пластмассовые центрифужные микропробирки, содержащие 5 мкл К₂EDTA в качестве антикоагулянта, или в предварительно охлажденные товарные пробирки, содержащие К₂EDTA, и помещали на влажный лед до центрифугирования. В течение 30 минут после сбора собранные образцы крови центрифугировали при скорости 7000 об/мин в течение 10 минут. Концентрацию соединения в экстрактах определяли методом жидкостной хроматографии с tandemной масс-спектрометрией (ЖХ/МС/МС). Данные анализировали с применением программного обеспечения Phoenix WinNonlin 6.3 с некомпартментной моделью IV-201 (внутривенный болюсный вход) и некомпартментной моделью PO-200 (внесосудистый вход).

Таблица 9. Результаты внутривенного введения фосфатной полиморфной формы А

Фармакокинетические параметры	Среднее значение для внутривенного введения
$T_{1/2}$ (ч)	12,4
Vd_{ss} (л/кг)	1,49
Cl (мл/мин/кг)	1,41
AUC_{0-last} (нг·ч/мл)	11260
AUC_{0-inf} (нг·ч/мл)	12097

Таблица 10. Результаты перорального введения фосфатной полиморфной формы А

Фармакокинетические параметры	Среднее значение для перорального введения
C_{max} (нг/мл)	794
T_{max} (ч)	7,00
$T_{1/2}$ (ч)	11,1
AUC_{0-last} (нг·ч/мл)	14981
AUC_{0-inf} (нг·ч/мл)	15995
AUC_{Extra} (нг·ч/мл)	6,25
Биодоступность (%) ^a	66,1

[0196]

Пример 18. Эксперименты по фармакокинетике фосфатной полиморфной формы А у собак

Для исследования фармакокинетики (PK) фосфатной полиморфной формы А применяли суспензии или растворы, осуществляя пероральное введение (0,5% метилцеллюлоза) или внутривенное введение (60% PEG400/40% физиологический раствор) нормальным здоровым самцам английской гончей с последовательным отбором крови для анализа в течение первых 48 часов после введения. Собаки получали растворитель или исследуемые соединения в дозе 1 мг/кг внутривенно или 2 мг/кг перорально. В каждый момент времени отбирали приблизительно по 0,5 мл крови. Все образцы крови получали посредством прокола периферической вены. Кровь собирали в имеющиеся в продаже пробирки от компании Jiangsu Kangjian Medical Supplies Co., Ltd., содержащие $K_2EDTA \cdot 2H_2O$, и помещали на влажный лед до обработки для получения плазмы. В течение 1 часа после сбора собранные образцы крови центрифугировали при ускорении 3000 g в течение 10 минут при температуре от 2 до 8°C. Концентрацию соединения в экстрактах определяли методом жидкостной хроматографии с tandemной масс-спектрометрией (ЖХ/МС/МС). Данные анализировали с применением программного обеспечения Phoenix WinNonlin 6.3 с некомпартментной моделью IV-201 (внутривенный болюсный вход) и некомпартментной моделью PO-200 (внесосудистый вход).

Таблица 11. Результаты внутривенного введения фосфатной полиморфной формы А

Фармакокинетические параметры	Среднее значение для внутривенного введения
$T_{1/2}$ (ч)	12,8
Vd_{ss} (л/кг)	1,93
Cl (мл/мин/кг)	2,52
AUC_{0-last} (нг·ч/мл)	7846
AUC_{0-inf} (нг·ч/мл)	9167

Таблица 12. Результаты перорального введения фосфатной полиморфной формы А

Фармакокинетические параметры	Среднее значение для перорального введения
-------------------------------	--

C _{max} (нг/мл)	649
T _{max} (ч)	3,33
T _{1/2} (ч)	12,2
AUC _{0-last} (нг·ч/мл)	11725
AUC _{0-inf} (нг·ч/мл)	13943
Биодоступность (%)	74,7

[0197] Биодоступность фосфатной полиморфной формы А оказывается более чем в три раза выше, чем ранее наблюдаемая биодоступность ТРА023В для собак. Это предоставляет значительное преимущество в случае терапевтических средств для лечения собак и значительно сокращает количество активного фармацевтического ингредиента, которое должно быть получено для осуществления токсикологических исследований в соответствии с требованиями надлежащей лабораторной практики (GLP).

Пример 19. Получение полиморфных форм солей или сокристаллов ТРА023В

[0198] ТРА023В и фармацевтически приемлемую кислоту, и/или предварительно полученную соль ТРА023В или сокристалл объединяли и перемешивали в течение некоторого периода времени в одном или более растворителях с осуществлением или без осуществления стадий нагревания и/или охлаждения; и/или растворяли в одном или более растворителях с осуществлением или без осуществления нагревания, а затем удаляли некоторое или все количество одного или более растворителей; и/или растворяли, используя один или более растворителей и антирастворитель, или сочетание антирастворитель, или добавляли смесь растворителя и антирастворителя; или осуществляли любой другой способ, известный специалистам в данной области техники, или сочетания каких-либо или всех из перечисленных выше способов.

Пример 20. Получение свободных основных полиморфных форм ТРА023В

[0199] ТРА023В суспендировали в течение некоторого периода времени в одном или более растворителях с осуществлением или без осуществления стадий нагревания и/или охлаждения; и/или растворяли в одном или более растворителях с осуществлением или без осуществления нагревания, а затем удаляли некоторое или все количество одного или более растворителей таким способом, как испарение или дистилляция; и/или растворяли, используя один или более растворителей и антирастворитель, или сочетание антирастворитель, или добавляли смесь растворителя и антирастворителя; и/или растворяли в одном или более растворителях с осуществлением или без осуществления нагревания, а затем выдерживали раствор для охлаждения или осуществляли активное охлаждение; и/или осуществляли нагревание при отсутствии растворителя; и/или осуществляли нагревание при атмосферном или пониженном давлении в целях сублимации и сбора на охлаждаемой поверхности, и/или подвергали плавлению и выдерживали для охлаждения, и/или подвергали воздействию водяного пара или пара растворителем в условиях нагревания или его отсутствия; или осуществляли любой другой способ, известный специалистам в данной области техники, или сочетания каких-либо или всех из перечисленных выше способов.

Пример 21. Протоколы ВЭЖХ

В таблице 13 представлен примерный набор параметров и условий, используемых в ВЭЖХ.

Таблица 13. Условия и параметры ВЭЖХ

Колонка	Waters, Symmetry C 18, 4,6×150 мм, 3.5 мкм
Температура колонки	40°C

Скорость потока	1 мл/мин		
Длина волны детектора	266 нм		
Впрыскиваемый объем	10,0 мкл		
Продолжительность эксперимента	20 минут		
Разбавитель	50/50 ACN/H ₂ O		
Подвижная фаза А	0,1% TFA в воде		
Подвижная фаза В	ACN		
Градиентная программа	Время (минут)	Подвижная фаза А, %	Подвижная фаза В, %
	0,0	80	20
	15	10	90
	15,1	80	20
	20	10	20

Пример 22. Исследование чистоты

[0200] Точную навеску соединения, составляющую около 2 мг, помещали в стеклянный флакон, затем добавляли разбавитель (смесь ACN и воды в соотношении 50/50) и обрабатывали ультразвуком в течение 2 минут для доведения до целевой концентрации, составляющей 0,2 мг/мл. Раствор выдерживали при комнатной температуре до достижения термического равновесия, а затем чистоту соединения определяли методом ВЭЖХ.

Пример 23. Измерение рКа

Для измерения рКа использовали 10 мг ТРА023В.

Приготовление раствора

[0201] Водный раствор с регулируемой ионной силой (ISA) 0,15 М KCl: точную навеску 5,591 г KCl помещали в мерную колбу объемом 500 мл, растворяли образец в воде, доводили объем до метки и тщательно перемешивали.

Сорастворитель, содержащий 60 об.% DMSO: растворяли 2,795 г хлорида калия в 100 мл дистиллированной или деионизированной воды, доводили объем до 250 мл, используя чистый для анализа DMSO, и получали раствор DMSO с регулируемой ионной силой (ISA).

[0202] Сорастворитель, содержащий 80 об. MeOH: растворяли 2,795 г хлорида калия в дистиллированной или деионизированной воде, доводили объем до 250 мл, используя чистый для анализа MeOH, и получали раствор MeOH с регулируемой ионной силой (ISA).

Определение значения рКа рН-метрическим методом (с применением или без применения сорастворителя)

[0203] Навеску образца, составляющую около 1 мг, помещали во флакон для образцов и автоматически добавляли во флакон около 1,5 мл водного раствора или 1,5 мл раствора в сорастворителе (80% MeOH или 60% DMSO) с регулируемой ионной силой. Раствор образца предварительно подкисляли до рН 2,0, вводя с помощью автоматического прибора раствор 0,5 М HCl, после этого титровали три раза основанием для получения значения рКа в диапазоне от рН 2 до рН 12, а затем экстраполировали для вычисления значения рКа в водном растворе. С применением этого метода вычисленное значение рКа ТРА023В составило 2,19.

Пример 24. Приблизительное исследование растворимости ТРА023В в органических растворителях

[0204] Около по 25 мг соединения (ТРА023В) добавляли во флаконы объемом 2,0 мл, содержащие 0,5 мл одного из органических растворителей, представленных в таблице 14, после чего флаконы герметично закрывали. Смеси перемешивали при скорости вращения 800 об/мин и комнатной температуре (25°C) в течение 4 часов. После этого, если соединение не растворялось полностью в растворителе, смесь продолжали перемешивать при скорости вращения 800 об/мин и температуре 50°C в течение ночи. Если конечная смесь представляла собой прозрачный раствор, раствор испаряли в вакуумной сушильной печи при температуре 35°C и полученное в результате твердое вещество исследовали посредством рентгеновской порошковой дифрактометрии. Если конечная смесь представляла собой суспензию, эту суспензию центрифугировали при скорости вращения 14000 об/мин в течение 5 минут, а затем осадок высушивали в вакуумной сушильной печи при температуре 35°C и исследовали посредством рентгеновской порошковой дифрактометрии.

[0205] Форма исходного материала ТРА023В названа термином «свободная основная форма А», и ее соответствующая рентгеновская порошковая дифрактограмма названа термином «дифрактограмма А». Результаты исследования растворимости образцов ТРА023В представлены в таблице 15. Наложение профилей соответствующих рентгеновских порошковых дифрактограмм суспензии ТРА023В в растворителях проиллюстрировано на фиг. 27 и фиг. 28.

Таблица 14. Результаты приблизительного исследования растворимости ТРА023В в растворителях

Растворитель	Растворимость (мг/мл)		Растворитель	Растворимость (мг/мл)	
	Комнатная температура	50°C		Комнатная температура	50°C
Метанол	нет данных	< 50	DMF	> 50	нет данных
Этанол	нет данных	< 50	DMSO	> 50	нет данных
Изопропанол	нет данных	< 50	DCM	нет данных	< 50
Ацетонитрил (ACN)	нет данных	< 50	Толуол	нет данных	< 50
Ацетон	нет данных	< 50	Гептан	нет данных	< 50
МЕК	нет данных	< 50	Вода	нет данных	< 50
MTBE	нет данных	< 50	1,4-диоксан	< 50	> 50
EtOAc	нет данных	<50	EtOH/H ₂ O (объемное соотношение 1/1)	нет данных	<50
THF	<50	>50	Ацетон/H ₂ O (объемное соотношение 1/1)	нет данных	<50

Таблица 15. Результаты исследования растворимости образцов ТРА023В

Растворитель	Целевая концентрация (мг/мл)	Визуальное наблюдение		Способ высушивания и внешний вид	Результаты рентгеновской порошковой дифрактометрии
		Комнатная температура	50°C		

Метанол	50	нет данных	Суспензия	Центрифугирование / желтый порошок	Дифрактограмма А
Этанол		нет данных	Суспензия	Центрифугирование / желтый порошок	Дифрактограмма В
Изопропанол		нет данных	Суспензия	Центрифугирование / желтый порошок	Дифрактограмма А
Ацетонитрил		нет данных	Суспензия	Центрифугирование / желтый порошок	Дифрактограмма А
Ацетон		нет данных	Суспензия	Центрифугирование / желтый порошок	Дифрактограмма А
МЕК		нет данных	Суспензия	Центрифугирование / желтый порошок	Аналогично дифрактограмме А
MTBE		нет данных	Суспензия	Центрифугирование / желтый порошок	Дифрактограмма А
EtOAc		нет данных	Суспензия	Центрифугирование / желтый порошок	Дифрактограмма А
THF		нет данных	Прозрачный раствор	Испарение / желтый порошок	Дифрактограмма А
DCM		нет данных	Суспензия	Центрифугирование / желтый порошок	Дифрактограмма С
DMSO		Прозрачный раствор	нет данных	Испарение / желтый порошок	нет данных
DMF		Прозрачный раствор	нет данных	Испарение / желтый порошок	нет данных
Толуол		нет данных	Суспензия	Центрифугирование / желтый порошок	Дифрактограмма А
Гептан		нет данных	Суспензия	Центрифугирование / желтый порошок	Дифрактограмма А
Вода		нет данных	Суспензия	Центрифугирование / желтый порошок	Дифрактограмма А
1,4-диоксан		нет данных	Прозрачный раствор	Испарение / желтый порошок	Дифрактограмма D
EtOH/H ₂ O (объемное соотношение 1/1)		нет данных	Суспензия	Центрифугирование / желтый порошок	Дифрактограмма А
Ацетон/H ₂ O (объемное соотношение 1/1)		нет данных	Суспензия	Центрифугирование / желтый порошок	Дифрактограмма А

Пример 25. Приблизительное исследование растворимости фосфата ТРА023В

[0206] Около 2 мг фосфатной формы А ТРА023В помещали в каждый флакон объемом 1,5 мл, а затем растворитель добавляли постепенно в процессе перемешивания до тех пор, пока становилось невозможным наблюдение каких-либо частиц. Полное количество растворителя было измерено для приблизительного вычисления растворимости в указанных растворителях. Результаты определения растворимости представлены в таблице 16, и при этом фосфат ТРА023В демонстрирует относительно высокую растворимость в DMF и DMSO.

Таблица 16. Результаты приблизительного определения растворимости фосфата ТРА023В в растворителях

Растворитель	Растворимость (мг/мл)		Растворитель	Растворимость (мг/мл)	
	Комнатная температура	50°C		Комнатная температура	50°C
Метанол	8-10	10-50	DMF	> 100	нет данных
Этанол	< 8	10-50	DMSO	>100	нет данных
Изопропанол	< 8	10-50	DCM	8-10	10-50
Ацетонитрил (ACN)	< 2	2-10	Толуол	< 2	< 2
Ацетон	6-10	< 10	Гептан	< 2	< 2
МЕК	2-4	< 10	Вода	< 2	< 2
MTBE	< 2	< 2	1,4-диоксан	20-25	20-25
EtOAc	< 2	< 2	EtOH/H ₂ O (объемное соотношение 1/1)	< 2	< 2
THF	20-50	<50	Ацетон/H ₂ O (объемное соотношение 1/1)	< 2	2-10

Пример 26. Исследование полиморфов фосфата ТРА023В суспензионным методом

[0207] Фосфат ТРА023В (около 20 мг) соответственно добавляли в разнообразные подходящие растворители. Суспензию перемешивали при скорости вращения 500 об/мин в течение 3 суток при комнатной температуре. Осадок соединения (фосфат ТРА023В) отделяли посредством центрифугирования в течение 5 минут при скорости вращения 1000 об/мин и дополнительно высушивали в течение ночи в вакуумной печи при температуре 30°C. Высушенное твердое вещество анализировали посредством рентгеновской порошковой дифрактометрии. Если рентгеновская порошковая дифрактограмма изменялась, высушенное твердое вещество затем анализировали методами ПОМ, ДСК и ТГА. В таблице 17 проиллюстрированы результаты исследования суспензионными методами с применением выбранных растворителей. Например, когда форма фосфата ТРА023В называется термином «форма А», ее соответствующая рентгеновская порошковая дифрактограмма называется термином «дифрактограмма А».

Таблица 17. Исследование полиморфов фосфата ТРА023В суспензионным методом

Растворитель	Масса фосфата ТРА023В (мг)	Объем растворителя (мл)	Внешний вид	Рентгеновская порошковая дифрактограмма
--------------	----------------------------	-------------------------	-------------	---

Метанол	20,88	200	Желтый порошок	Дифрактограмма В
Этанол	20,25	200	Желтый порошок	Дифрактограмма А
Изопропанол	20,49	200	Желтый порошок	Дифрактограмма А
Ацетон	20,10	200	Желтый порошок	Дифрактограмма А
EtOAc	19,98	200	Желтый порошок	Дифрактограмма А
МЕК	20,40	200	Желтый порошок	Дифрактограмма А
ACN	20,70	200	Желтый порошок	Дифрактограмма А
Метил-трет-бутиловый эфир (MTBE)	19,95	200	Желтый порошок	Дифрактограмма А
EtOH/H ₂ O (объемное соотношение 1/1)	20,57	200	Желтый порошок	Дифрактограмма В
Ацетон/H ₂ O (объемное соотношение 1/1)	20,45	200	Желтый порошок	Дифрактограмма А

Пример 27. Исследование полиморфов фосфата ТРА023В методом нагревания-охлаждения

[0208] Навеску фосфат ТРА023В (около 20 мг) помещали во флакон, содержащий 200 мкл каждого выбранного растворителя. Суспензию перемешивали при скорости вращения 700 об/мин в течение 4 часов при температуре 60°C, а затем суспензию выдерживали для охлаждения до комнатной температуры. Этот цикл воспроизводили два раза. Все полученное в результате твердое вещество собирали посредством центрифугирования и высушивали при температуре 30°C в вакуумной печи. Образцы анализировали посредством рентгеновской порошковой дифрактометрии. Если рентгеновская порошковая дифрактограмма изменялась, образцы анализировали методами ПОМ, ДСК и ТГА. Помимо фосфатной смеси А ТРА023В, были проанализированы свободная основная смесь С и фосфатная смесь D, как представлено в таблице 18 и на фиг. 30.

[0209] Термограмма ДСК/ТГА фосфатной полиморфной смеси D ТРА023В проиллюстрирована на фиг. 31. Как проиллюстрировано на фиг. 31, термограмма ДСК продемонстрировала единственный эндотермический пик с температурой начала, составляющей 199°C (95,92 Дж/г), и результаты ТГА продемонстрировали, что первоначальная форма проявляет трехступенчатую потерю массы, составляющую 1,489% в диапазоне от 30°C до 150°C, которая может быть обусловлена удалением остаточного растворителя.

Таблица 18. Исследование полиморфов фосфата ТРА023В методом нагревания-охлаждения

Растворитель	Масса фосфата ТРА023В (мг)	Объем растворителя (мкл)	Внешний вид	Рентгеновская порошковая дифрактограмма
Метанол	20,08	200	Желтый порошок	Свободная основная форма С
Этанол	20,03	200	Желтый порошок	Фосфатная смесь А
Изопропанол	20,71	200	Желтый порошок	Смесь D* (смесь, содержащая свободную основную форму С и

				фосфатную форму А)
THF	20,77	200	Желтый порошок	Фосфатная смесь А
1,4-Диоксан	20,00	200	Желтый порошок	Фосфатная смесь А
DCM	20,00	200	Желтый порошок	фосфатная смесь А
ACN	20,20	200	Желтый порошок	Фосфатная смесь А
Ацетон/Н ₂ О (объемное соотношение 1/1)	20,40	200	Желтый порошок	Фосфатная смесь D (смесь, содержащая свободную основную форму С и фосфатную форму А)

* Свободная основная форма С получена методом увеличения масштаба, см. пример 29.

Пример 28. Исследование полиморфов фосфата ТРА023В методом антирастворителя

[0210] Фосфат ТРА023В (около 150 мг) растворяли в 1,5 мл DMSO или DMF с получением концентрированных растворов (100 мг/мл). Антирастворитель добавляли до тех пор, пока не происходило осаждение, или количество добавленного антирастворителя не достигало пятикратного количества растворителя. Осадок собирали посредством центрифугирования и высушивали в течение ночи при температуре 30°C в вакуумной печи. Полученные образцы анализировали посредством рентгеновской порошковой дифрактометрии. Если рентгеновская порошковая дифрактограмма изменялась, то высушенное твердое вещество анализировали методами ПОМ, ДСК и ТГА. Как представлено в таблице 19 и фиг. 32, были обнаружены свободная основная форма С ТРА023В и фосфатная смесь Е ТРА023В (смесь, содержащая фосфатную форму А).

Таблица 19. Исследование полиморфов фосфата ТРА023В методом антирастворителя

Концентрированный раствор	Антирастворитель	Объем антирастворителя (мл)	Рентгеновская порошковая дифрактограмма	Наблюдение
100 мг/мл фосфата ТРА023В в DMF (200 мкл концентрированного раствора для каждого антирастворителя)	ACN	1,0	Прозрачный раствор	нет данных
	Этанол	1,0	Образование осадка после выдерживания в холодильнике при температуре 5°C в течение ночи	Свободная основная форма С
	Изопропанол	1,0	Немедленное образование осадка	Свободная основная форма С
	Ацетон	1,0	Прозрачный раствор	нет данных
	Вода	1,0	Немедленное образование осадка	Смесь Е (смесь, содержащая фосфатную форму А)

	EtOAc	1,0	Прозрачный раствор	нет данных
100 мг/мл фосфата ТРА023В в DMSO (300 мкл концентрированного раствора для каждого антирастворителя)	ACN	1,5	Прозрачный раствор	нет данных
	Этанол	1,5	Образование осадка после выдерживания в холодильнике при температуре 5°C в течение ночи	Смесь D (смесь, содержащая свободную основную форму C и фосфатную форму A)
	Изопропанол	1,5	Прозрачный раствор	нет данных
	Ацетон	1,5	Прозрачный раствор	нет данных
	Вода	1,5	Немедленное образование осадка	Смесь E (смесь, содержащая фосфатную форму A)
	EtOAc	1,5	Прозрачный раствор	нет данных

Пример 29. Исследование полиморфов фосфата ТРА023В методом нагревания-охлаждения с увеличением масштаба

[0211] Фосфат ТРА023В (около 100 мг) использовали для воспроизведения с увеличением масштаба экспериментов, описанных в примере 27, с применением метанола и изопропанола в качестве растворителей, соответственно. Твердое вещество, полученное с применением метанола, проявляло рентгеновскую порошковую дифрактограмму свободной основной формы C, такую же, как дифрактограммы A, представленные в примере 27. Твердое вещество, полученное с применением изопропанола (IPA), также проявляло рентгеновскую порошковую дифрактограмму свободной основной формы C с увеличением масштаба. Рентгеновские порошковые дифрактограммы полученных твердых веществ проиллюстрированы на фиг. 33. Выход в экспериментах с увеличением масштаба представлен в таблице 20.

[0212] Как проиллюстрировано на фиг. 34, термограмма ДСК/ТГА фосфата ТРА023В, полученного с применением IPA методом нагревания-охлаждения, проявляла один эндотермический пик с температурой начала, составляющей 188°C (112,9 Дж/г), в процессе ДСК. Соответствующая термограмма ТГА проявляла трехступенчатую потерю массы, составляющую 0,32% в диапазоне от 30°C до 120°C, которая может быть обусловлено удалением остаточного растворителя.

Таблица 20. Выход фосфата ТРА023В, полученного методом нагревания-охлаждения с увеличением масштаба

Масса фосфата ТРА023В (мг)	Растворитель	Объем растворителя (мл)	Количество продукта (мг)	Выход (%)
100,39	MeOH	1,0	62,07	61,83

100,53	IPA	1,0	73,32	72,93
--------	-----	-----	-------	-------

Пример 30. Дополнительные эксперименты для получения и исследования фосфата ТРА023В

[0213] Для получения и исследования фосфата ТРА023В были проведены дополнительные эксперименты, результаты которых представлены в примерах 31-37.

[0214] Фосфат ТРА023В был получен в результате реакции свободного основания ТРА023В с фосфорной кислотой. Всего четыре кристаллических формы и смеси (фосфатная форма А, смесь F, смесь G и смесь H) были идентифицированы в течение исследования полиморфов. Фосфатная форма А ТРА023В и смесь H представляли собой ангидраты, смесь F представляла собой сольват (этанольный сольват), и смесь G представляла собой гидрат. Растворители THF, 2-Me-THF, IP AC, EA, ацетон, MTBE или ACN могут быть использованы для получения фосфатной формы А ТРА023В, которая является стабильной в указанных растворителях. Фосфатная смесь F и смесь G были получены в результате суспендирования фосфатной формы А в EtOH и смеси EtOH с водой, соответственно. В результате десольватации смеси F была получена смесь H.

[0215] Свойства формы и смесей кратко представлены ниже в таблице 21. Чисто фосфатная форма А проявляла один единственный эндотермический пик на термограмме ДСК. Конкурентное суспендирование продемонстрировано, что фосфатная форма А представляет собой наиболее стабильную форму в термодинамическом отношении. Форма А проявляла слабую гигроскопичность и отсутствие изменения после исследования методом ДСП и измельчения.

[0216] Рентгеновские порошковые дифрактограммы четырех кристаллических форм и смесей проиллюстрированы на фиг. 37А. На фиг. 37В проиллюстрированы спектры ЯМР ^{31}P формы А, смеси F и смеси G. Как проиллюстрировано на фиг. 38В, при сравнении трех спектров ЯМР фосфатная форма А проявляет пик ^{31}P с максимальной интенсивностью, причем интенсивности пиков ^{31}P для смесей F и G оказываются значительно меньшими. Можно считать, что фосфатная форма А диссоциирует в EtOH или смеси EtOH и воды, и фосфатные смеси F и G содержат, главным образом, свободное основание ТРА023В. Форма А и смесь H представляют собой игольчатые кристаллы, а смесь F и смесь G представляют собой кристаллы неправильной формы.

Таблица 21. Избранные свойства фосфатных форм ТРА023В

Образец	Рентгеновская порошковая дифрактограмма	ДСК (начало/пик; ΔH)	ТГА	Примечания
35006-011-2	Фосфатная форма А	204/206°C; 109,7 Дж/г	0,027%/175°C	ангидрат
35006-013-2	Фосфатная смесь F	множество пиков	5,57%/120°C	сольват EtOH
35006-013-3	Фосфатная смесь G	множество пиков	3,62%/115°C	гидрат
35006-016-1	Фосфатная смесь H	191,3/194,2°C; 27,8 Дж/г 201,2/205,0°C; 81,9 Дж/г	0,046%/175°C	ангидрат

Дополнительные эксперименты

30.1. Исследование полиморфов свободного основания

[0217] Около 100 мг свободного основания ТРА023В помещали в определенное количество конкретного растворителя или смеси растворителей и перемешивали при комнатной температуре или при температуре 50°C в течение 3 суток. Суспензию фильтровали и исследовали посредством рентгеновской порошковой дифрактометрии.

30.2. Получение фосфатных форм

[0218] Свободное основание ТРА023В (1000 мг) растворяли в 16 мл THF. В раствор добавляли H_3PO_4 (0,25 мл) и перемешивали в течение 1 часа при температуре 35°C. Около 10 мл растворителя удаляли с применением роторного испарителя, и в течение испарения кристаллизовалось твердое вещество. Перемешивание суспензии продолжали после испарения и получали дополнительное количество твердого вещества. Через 1 час добавляли МТВЕ (10 мл) и продолжали перемешивание суспензии в течение следующих 3 часов, а затем осуществляли фильтрацию. Полученный продукт (1,1 г, выход 88%) представлял собой фосфатную форму А ТРА023В.

30.3. Предварительное исследование растворимости

Таблица 22. Список растворителей

№	Растворитель	№	Растворитель
1	метанол (MeOH)	9	2-метилтетрагидрофуран (2-метил-THF)
2	этанол (EtOH)	10	вода (W)
3	изопропанол (IPA)	11	гептан
4	этилацетат (EA)	12	диметилформамид (DMF)
5	дихлорметан (DCM)	13	диметилсульфоксид (DMSO)
6	тетрагидрофуран (THF)	14	1,4-диоксан
7	ацетонитрил (ACN)	15	ацетон
8	метил-трет-бутиловый эфир (MTBE)		

[0219] Было осуществлено предварительное исследование растворимости фосфатной формы А ТРА023В. Твердую фосфатную форму А ТРА023В (известное количество) помещали во флакон и добавляли определенный растворитель. После этого смесь перемешивали, используя встряхивающее устройство, в течение по меньшей мере 30 минут. Дополнительный растворитель добавляли в порционном режиме до тех пор, пока не растворялось все твердое вещество. Растворение проверяли посредством визуального наблюдения и записывали количество растворителя, требуемого для растворения всего твердого вещества. Используемые растворители перечислены в таблице 22, а результаты проиллюстрированы на фиг. 42.

30.4. Суспендирование и исследование стабильности фосфата

[0220] Навеску, составляющую около 50 мг фосфатной формы А ТРА023В, помещали в заданное количество определенного растворителя и перемешивали при комнатной температуре или при температуре 50°C в течение 3 суток. Суспензии фильтровали и исследовали посредством рентгеновской порошковой дифрактометрии. Когда получались новые формы, которые не диспропорционировали, их дополнительно анализировали методами ДСК и ТГА.

30.5. Исследование конкурентного суспендирования

[0221] Фосфат ТРА023В в смешанных формах добавляли в определенные растворители и перемешивали при комнатной температуре или при температуре 50°C в течение 1 суток. Суспензии фильтровали и исследовали посредством рентгеновской порошковой дифрактометрии.

30.6. Механическая обработка

[0222] Соответствующее количество фосфатной формы А ТРА023В измельчали в течение около 3 минут с применением ступки и пестика, а затем анализировали посредством рентгеновской порошковой дифрактометрии.

30.7. Рентгеновская порошковая дифрактометрия

[0223] Твердые образцы исследовали, используя рентгеновский дифрактометр D8 Advance (Bruker) и рентгеновский порошковый дифрактометр D2 Phaser (Bruker). Дифрактометр был оборудован детектором LynxEye. Для анализа методом рентгеновской порошковой дифрактометрии образцы сканировали в диапазоне от 3 до 40° (2 θ) с шагом 0,02° (2 θ). Напряжение и сила тока рентгеновской трубки составляли 40 кВ и 40 мА, соответственно. Параметры рентгеновской порошковой дифрактометрии представлены в таблице 26-4. Используя рентгеновский порошковый дифрактометр D2 Phaser (Bruker), сканировали в диапазоне от 3 до 40° (2 θ) с шагом 0,02° (2 θ). Напряжение и сила тока рентгеновской трубки составляли 30 кВ и 10 мА, соответственно.

30.8. Поляризационная оптическая микроскопия (ПОМ)

[0224] Анализ методом ПОМ осуществляли, используя поляризационный оптический микроскоп ECLIPSE LV100POL от компании Nikon (Япония).

30.9. Термогравиметрический анализ (ТГА)

[0225] Анализ методом ТГА осуществляли, используя прибор TGA Q500 или Discovery TGA 55 от компании TA Instruments (США). Образец помещали в открытую тарированную алюминиевую кювету, автоматически взвешивали и устанавливали в печь для ТГА. Образец нагревали со скоростью 10°C/мин до конечной температуры.

30.10. Дифференциальная сканирующая калориметрия (ДСК)

[0226] Анализ методом ДСК осуществляли, используя прибор DSC Q200 или Discovery DSC 250 от компании TA Instruments (США). Навеску образца помещали в кювету с точечным отверстием для ДСК и точно измеряли ее массу. Образец нагревали со скоростью 10°C/мин до конечной температуры.

Пример 31. Исследование свободного основания ТРА023В

[0227] Как представлено ниже, были использованы две партии свободного основания ТРА023В. Партия № АН-025-9-4 представляла собой безводную форму, определенную как свободное основание А, и партия АН-025-9-10 представляла собой смесь.

Партия 1: АН-025-9-4, свободное основание, чистота 98,6%

Партия 2: АН-025-9-10, смесь А, чистота 97,8%

[0228] Рентгеновские порошковые дифрактограммы и термограммы ДСК двух партий свободного основания проиллюстрированы на фиг. 35А и фиг. 35В, соответственно. На изображениях, полученных методом ПОМ, АН-025-9-4 и АН-025-9-10 представляют собой кристаллы неправильной формы. На термограмме ДСК партии АН-025-9-4 присутствует один расщепленный пик, в то время как на термограмме ДСК партии АН-025-9-10 присутствует единственный пик. Согласно результатам рентгеновской порошковой дифрактометрии и ДСК, партия АН-025-9-4 представляет собой чистую форму (форму А) свободного основания ТРА023В, а партия АН-025-9-10 представляет собой смесь свободной основной формы А и формы С.

Пример 32. Идентификация дополнительных свободных основных форм ТРА023В

[0229] Исследование полиморфов было осуществлено для фосфатной формы А, однако ТРА023В представляет собой слабое основание, и фосфатная форма легко диссоциирует с образованием свободного основания в определенных растворителях. Всего шесть форм свободного основания ТРА023В были идентифицированы методом рентгеновской порошковой дифрактометрии, что проиллюстрировано на фиг. 36А-36Н и в таблице 23. Рентгеновские порошковые дифрактограммы свободных основных форм ТРА023В проиллюстрированы на фиг. 36А, а термограммы ДСК/ТГА свободных основных форм проиллюстрированы на фиг. 36В-36Н.

[0230] Рентгеновские порошковые дифрактограммы различных свободных оснований могут быть использованы в качестве стандартов для определения диссоциации фосфата. Свободная основная форма Е была получена в результате суспендирования свободного основания ТРА023В или фосфата в ЕtОН. Свободные основные формы С и F-Н были получены в результате диссоциации фосфата, и новая смесь (смесь I) была получена в результате нагревания формы С или формы Н до температуры 150°C со скоростью 10°C/мин в процессе ДСК. Результаты ДСК и ТГА форм А, С и Е-I кратко представлены в таблице 23. Соответствующие термограммы проиллюстрированы на фиг. 36В-36Н. Свободные основные формы А и Е были идентифицированы как ангидраты, причем форма С проявляла наиболее высокую температуру плавления, составляющую 209°C, а формы Е, F, G и Н представляют собой гидрат или сольват.

Таблица 23. Свободные основные формы ТРА023В

Свободное основание	ДСК (начало/пик; ΔH)	ТГА	Наблюдения
Форма А, ангидрат	204/206°C; 110 Дж/г	~0/комнатная температура - 185°C	нет данных
Форма Е, сольват	94/104°C; 67 Дж/г экз: 121/125°C; 44 Дж/г 191/194°C; 34 Дж/г 200/205°C; 58 Дж/г	~5,6%/комнатная температура - 115°C	Полусольват ЕtОН
Форма С, ангидрат	209/210°C; 122 Дж/г	~0/комнатная температура - 150°C	Наиболее высокая температура плавления
Форма F, сольват/гидрат	96/104°C; 81 Дж/г экз: 126/131°C; 60 Дж/г 192/195°C; 67 Дж/г 203/205°C; 21 Дж/г	~4,9%/комнатная температура - 150°C	нет данных
Форма G, сольват/гидрат	42/54°C; 14 Дж/г 209/210°C; 108 Дж/г	~1%/комнатная температура - 100°C	Превращение в форму Е при нагревании
Форма Н, гидрат	99/108°C; 61 Дж/г экз: 133/137°C; 57 Дж/г 191/194°C; 44 Дж/г 201/205°C; 54 Дж/г	~3,6%/комнатная температура - 120°C	нет данных
Смесь I (форма А + форма J)	191/194°C; 28 Дж/г 201/205°C; 82 Дж/г	~0/комнатная температура - 150°C	Получение путем нагревания свободной основной формы С или формы Н до 150°C

Пример 33. Фосфатные формы ТРА023В

[0231] Фосфатная форма А ТРА023В была получена согласно следующей процедуре: 1000 мг свободного основания растворяли в 16 мл THF, а затем добавляли 0,25 мл H₃PO₄. Раствор перемешивали в течение 1 часа при температуре 35°C. Около 10 мл растворителя удаляли с применением роторного испарителя, и в процессе испарения кристаллизовалось твердое вещество. Перемешивание суспензии продолжали после испарения и получали дополнительное количество твердого вещества. Через 1 час добавляли 10 мл МТВЕ, и после этого перемешивание суспензии продолжали еще 3 часа, а затем осуществляли фильтрацию. Фосфатная форма А ТРА023В (1,1 г) была получена с выходом 88%. Кристаллы фосфатной формы А ТРА023В представляют собой игольчатые кристаллы.

[0232] Рентгеновская порошковая дифрактограмма фосфатной формы А ТРА023В проиллюстрирована на фиг. 38А. Термические свойства фосфатной формы А ТРА023В проиллюстрированы на фиг. 38В. Никакая значительная потеря массы не наблюдалась до температуры 175°C согласно ТГА, и это дает основания предположить, что фосфатная форма А представляет собой безводную форму. Термограмма ДСК представляет один острый эндотермический пик при температуре 206°C, который обусловлен плавлением фосфатной формы А. Экзотермический пик, который наблюдался немедленно после плавления и сопровождался потерей массы на термограмме ТГА, обусловлен разложением фосфата. ДСП показывает, что форма А абсорбировала 0,68% воды в диапазоне относительной влажности от 0 до 80%, и это дает основания предположить, что фосфатная форма А может быть слегка гигроскопичной. Кристаллическая форма, оставалась неизменной после исследования методом ДСП (см. фиг. 38С и фиг. 38D). Спектр ЯМР ^{31}P фосфатной формы А ТРА023В (и других форм) проиллюстрирована на фиг. 37В. Сигнал атомов фосфора был обнаружен методом ЯМР ^{31}P , и соотношение свободного основания и фосфата согласно анализу составляло 1:1, что соответствовало результату ионной хроматографии.

[0233] Фосфатная смесь F ТРА023В была получена в результате перемешивания формы А в этаноле. Термические свойства смеси F проиллюстрированы на фиг. 39. Смесь F проявляет около 5,57% потерю массы до 115°C, что может быть вызвано разложением этанольного сольвата. На термограмме ДСК присутствуют три эндотермических пика и один экзотермический пик.

[0234] Фосфатная смесь G ТРА023В была получена в результате перемешивания формы А в смеси EtOH и воды. Термические свойства фосфатной смеси G ТРА023В проиллюстрированы на фиг. 40. Потеря массы, составляющая около 3,6%, наблюдалась для смеси G до 120°C на термограмме ТГА вместе с тремя эндотермическими пиками на термограмме ДСК (фиг. 40). Таким образом, смесь G, вероятно, представляет собой гидрат.

[0235] Согласно ТГА фосфатная смесь H ТРА023В была получена в результате нагревания фосфатной смеси F до температуры 150°C, и в результате этого происходило превращение смеси F в смесь H. Термические свойства фосфатной смеси H ТРА023В проиллюстрированы на фиг. 41. Как проиллюстрировано на фиг. 41, смесь H проявляет около 0,047% потерю массы до температуры 175°C, что может быть обусловлено удалением остаточного растворителя. На термограмме ДСК наблюдались два эндотермических пика, и температуры этих пиков составляли 194,2°C и 205,0°C.

Пример 34. Предварительное исследование растворимости фосфата ТРА023В

[0236] Растворимость фосфатной формы А ТРА023В была измерена в 16 растворителях посредством визуального наблюдения, и соответствующие кратко представлены в таблице 24 и фиг. 42. Форма А проявляет высокую растворимость в DMF (96 мг/мл), DMSO (93 мг/мл), THF (28 мг/мл), 2-Ме-THF (20 мг/мл) и 1,4-диоксане (25 мг/мл). MTBE, EA, вода и н-гептан могут быть использованы в качестве антирастворителя вследствие низкой растворимости (< 2 мг/мл) фосфатной формы А ТРА023В в указанных растворителях.

Таблица 24. Результаты исследования растворимости

№	Растворитель	Растворимость (мг/мл)	№	Растворитель	Растворимость (мг/мл)
1	Метанол	9,5	9	Ацетон	7
2	Этанол	3	10	Вода	< 2
3	IPA	2,5	11	Гептан	< 1
4	EA	< 2	12	DMF	96

5	DCM	2	13	DMSO	93
6	THF	28	14	1,4-диоксан	25
7	ACN	< 2	15	2-метил-THF	20
8	MTBE	< 1,5	16	-	-

Пример 35. Суспендирование и исследование стабильности фосфата ТРА023В

[0237] Фосфатная форма А ТРА023В (100 мг) была суспендирована в 2 мл каждого из разнообразных растворителей (см. фиг. 43-45). В THF, 2-метил-THF, IPAC, EA, ацетоне и ACN фосфатная форма А остается неизменной при комнатной температуре, как проиллюстрировано на фиг. 43, и это дает основания предполагать, что она сохраняет физическую стабильность в указанных растворителях.

[0238] В результате суспендирования фосфатной формы А в других растворителях были обнаружены новые рентгеновские порошковые дифрактограммы, которые соответствовали свободному основанию а не соли. В результате диссоциации фосфата были получены пять форм, которые представляют собой свободные основные формы С и Е-Н ТРА023В, представленные в таблице 25. Не были обнаружены сигналы атомов фосфора в спектре ЯМР ^{31}P и фосфат-ионы в результатах ионной хроматографии для форм Е-Н. Поскольку суспензия фосфата в EtOH проявляла такую же рентгеновскую порошковую дифрактограмму свободной основной формы С, как свободное основание в EtOH, было подтверждено, что фосфат в EtOH диссоциирует с образованием свободного основания. Новая смесь (смесь I) была получена в результате нагревания свободной основной формы С до температуры 150°C, и такое же наблюдение было сделано для формы Н. Согласно анализу эта смесь представляет собой смесь формы А и новой формы (формы J). Рентгеновские порошковые дифрактограммы свободного основания проиллюстрированы на фиг. 46А-46В. Было обнаружено, что в присутствии воды или спиртов может происходить диссоциация фосфата с образованием свободного основания.

Таблица 25. Свободное основание, полученное в результате диссоциации фосфата

Свободная основная форма ТРА023В	Условия экспериментов
Свободная основная форма Е	100 мг фосфата суспендировали в 2 мл EtOH при температуре 50°C в течение 3 суток. После этого суспензию фильтровали и высушивали при температуре 50°C в течение ночи.
Свободная основная форма С	100 мг фосфата суспендировали в 2 мл MeOH, IPA, смеси ацетона и воды (объемное соотношение 1:1) или смеси DMSO и воды (объемное соотношение 1:1) при комнатной температуре в течение 3 суток. После этого суспензию фильтровали и высушивали при температуре 50°C в течение ночи.
Свободная основная форма F	35 мг фосфата растворяли в 1 мл THF при температуре 50°C, а затем добавляли 0,5 мл воды. После этого 0,5 мл растворителя удаляли с применением роторного испарителя, а затем суспензию перемешивали в течение ночи и фильтровали. Полученное твердое вещество высушивали при температуре 50°C в течение ночи.
Свободная основная форма G	100 мг фосфата добавляли в 1 мл DMF, затем добавляли 1 мл воды, суспензия перемешивали при температуре 50°C в течение ночи и фильтровали.
Свободная основная форма Н	100 мг фосфата суспендировали в 2 мл смеси EtOH и воды (объемное соотношение 1:1) при температуре 50°C в течение 3 суток. После этого суспензию фильтровали, и полученное твердое вещество высушивали при температуре 50°C в течение ночи.

Смесь I (форма А + форма J)	Свободную основную форму С или форму Н нагревали до температуры 150°C со скоростью 10°C/мин в условиях ДСК.
-----------------------------	---

Пример 36. Исследование стабильности фосфатной формы А ТРА023В

[0239] Фосфатную форму А ТРА023В измельчали и анализировали посредством рентгеновской порошковой дифрактометрии, как проиллюстрировано на фиг. 47. После измельчения кристаллическая форма оставалась неизменной, но степень кристалличности уменьшалась. Стабильность фосфатной формы А в твердом состоянии исследовали в условиях температуры 40°C и относительной влажности 75%, а также температуры и 25°C относительной влажности 95% в течение вплоть до двух недель. Кристаллическая форма оставалась неизменной (см. фиг. 48).

[0240] Было осуществлено исследование посредством измельчения на струйной мельнице фосфатной формы А. Микронизация была осуществлена с применением струйной мини-мельницы в следующих условиях.

Устройство: струйная мельница (номер устройства: PPD-OAJ-1)

Скорость введения: введение в ручном режиме согласно практическому результату

Давление введения: 0,3-0,5 МПа

Давление первого измельчения: 0,4-0,6 МПа

Давление второго измельчения: 0,4-0,6 МПа

[0241] Размер частиц фосфатной формы А уменьшался после микронизации. Значения D(0,1), D(0,5) и D(0,9) фосфатной формы А до измельчения на струйной мельнице составляли 1,40 мкм, 8,05 мкм и 27,90 мкм, соответственно. Значения D(0,1), D(0,5) и D(0,9) фосфатной формы А после измельчения на струйной мельнице составляли 1,18 мкм, 4,77 мкм и 10,80 мкм, соответственно. Термограмма ТГА/ДСК продемонстрировала отсутствие значительного изменения после измельчения на струйной мельнице, например, термограмма ТГА/ДСК после измельчения на струйной мельнице не содержит большее число пиков, чем термограмма до измельчения. Чистота фосфатной формы А не изменялась после измельчения на струйной мельнице, но остаточное содержание растворителя и воды уменьшалось.

Пример 37. Материалы, используемые в дополнительном исследовании соли свободного основания ТРА023В

[0242] Для свободного основания ТРА023В были осуществлены дополнительные исследования соли, условия и результаты которых представлены в примерах 37-48. Как представлено в таблице 26-1, для исследования была использована одна партия свободного основания ТРА023В. Кислоты и растворители, используемые в исследовании соли, представлены в таблицах 26-2 и 26-3, соответственно.

Таблица 26-1. Описание свободного основания ТРА023В

Соединение	Обозначенная чистота (ВЭЖХ)	Рентгеновская дифрактография
Свободное основание ТРА023В	97,8%	Кристаллическое вещество

Таблица 26-2. Кислоты для исследования

HCl	Метансульфоновая кислота
HBr	Бензолсульфоновая кислота
H ₂ SO ₄	Малеиновая кислота
Пара-толуолсульфоновая кислота	Уксусная кислота
H ₃ PO ₄	нет данных

Таблица 26-3. Растворители для исследования

1,4-диоксан	EtOH (этанол)
IPA (изопропанол)	Изопропиловый эфир
W (вода)	ACN (ацетонитрил)
Ацетон	2-Бутанон
Толуол	EA/EtOAc (этилацетат)
MTBE (метил-трет-бутиловый эфир)	THF (тетрагидрофуран)
MeOH (метанол)	IPAc (изопропилацетат)

Пример 38. Дополнительные исследования соли свободного основания ТРА023В

[0243] Для свободного основания ТРА023В были осуществлены дополнительные исследования соли, условия и результаты которых представлены в примерах 37-48.

[0244] Исследование соли свободного основания ТРА023В осуществляли, используя восемь распространенных кислот в 96-луночных планшетах. Кристаллические образцы были получены для трех кислот, представляющих собой HCl, H₂SO₄ и бензолсульфоновую кислоту. Сульфат ТРА023В проявляет высокую степень кристалличности, низкое содержание остаточного растворителя и слабую гигроскопичность. Были оценены физическая и химическая стабильность свободного основания ТРА023В, хлорида ТРА023В, сульфата ТРА023В и безилата ТРА023В. Результаты показывают, что все образцы сохраняли химическую стабильность в условиях температуры 60°C и 40°C и относительной влажности 75% в течение 7 суток. В процессе исследования стабильности свободное основание ТРА023В, хлорид ТРА023В и сульфат ТРА023В сохраняли физическую стабильность (т. е. их соответствующие кристаллические формы не изменялись), в то время как безилат ТРА023В проявлял три дополнительных пика на рентгеновской порошковой дифрактограмме после выдерживания в условиях температуры 40°C и относительной влажности 75% в течение 7 суток.

Экспериментальные исследования соли

38.1. Получение соли в 96-луночном планшете

[0245] Кислоты (в соответствующем количестве) растворяли и разбавляли, используя MeOH (10 мл) и получая раствор 0,1 М. Свободное основание ТРА023В (около 362 мг) растворяли и разбавляли, используя THF (12 мл) и получая раствор 30 мг/мл (0,08 М).

[0246] Раствор свободного основания ТРА023В в THF распределяли в 96-луночных планшетах. Раствор свободного основания ТРА023В (100 мкл) и раствор индивидуальной кислоты (80 мкл или 40 мкл для раствора H₂SO₄) добавляли в каждую лунку. Полученный в результате раствор в каждой лунке испаряли досуха, и растворитель (200 мкл) добавляли в каждую лунку. Лунки покрывали парапленкой, содержащей одно точечное отверстие на поверхности. Планшеты выдерживали для испарения растворителей в комнатных условиях. По одному образцу в каждом ряду исследовали методом ЯМР ¹H, чтобы подтвердить образование солей. Твердые образцы, полученные в планшетах, исследовали посредством рентгеновской порошковой дифрактометрии в целях определения того, являются ли они кристаллическими. Кислоты и растворители, используемые в экспериментах, перечислены в таблице 26-2 и 26-3,

38.2. Получение соли

[0247] На основании результатов исследования в 96-луночных планшетах, которые описаны выше в разделе 38.1, образование соли воспроизводили для твердых образцов в масштабе, составляющем около от 30 до 40 мг, согласно описанным выше процедурам.

[0248] Соответствующее количество свободного основания ТРА023В растворяли в каждом растворителе и добавляли раствор кислоты (1 экв.) с образованием соли. Если не происходило осаждение, реакционный раствор концентрировали или добавляли антирастворитель, чтобы индуцировать осаждение.

38.3. Стабильность твердого свободного основания и солей

[0249] Образцы свободного основания ТРА023В, хлорид ТРА023В, безилат ТРА023В и сульфат ТРА023В выдерживали для исследования стабильности в условиях температуры 60°C и 40°C и относительной влажности 75% в течение вплоть до 7 суток. В дни 0, 3 и 7 образцы растворяли в разбавителе с получением растворов с концентрацией 0,5 мг/мл для анализа методом ВЭЖХ. Твердые образцы анализировали посредством рентгеновской порошковой дифрактометрии для определения кристаллической формы.

Методы и условия анализа

38.4. Спектроскопия ЯМР ¹H

[0250] Спектры ЯМР ¹H снимали, используя спектрометр Bruker Advance 300, оборудованный автоматизированным пробоотборным устройством (B-ACS 120).

38.5. Рентгеновская порошковая дифрактометрия

[0251] Твердые образцы исследовали, используя рентгеновский дифрактометр D8 ADVANCE (Bruker). Дифрактометр был оборудован детектором LynxEye. В процессе анализа методом рентгеновской порошковой дифрактометрии образцы сканировали в диапазоне от 3 до 40° (2θ) с шагом 0,02° (2θ). Напряжение и сила тока рентгеновской трубкой составляли 40 кВ и 40 мА, соответственно. Параметры рентгеновской порошковой дифрактометрии представлены в таблице 26-4.

Таблица 26-4. Параметры рентгеновской порошковой дифрактометрии

Параметры	Установки/значения
Длина волны рентгеновского излучения	CuKα ($\lambda = 1,54179 \text{ \AA}$)
Установки рентгеновской трубки	Напряжение: 40 кВ; сила тока: 40 мА
Диапазон сканирования	3-40°
Скорость вращения образца	30 об/мин
Скорость сканирования	4°/мин

38.6. Поляризационная оптическая микроскопия (ПОМ)

[0252] Анализ методом ПОМ осуществляли, используя поляризационный оптический микроскоп ECLIPSE LV100POL от компании Nikon (Япония).

38.7. Термогравиметрический анализ (ТГА)

[0253] Анализ методом ТГА осуществляли, используя прибор Discovery TGA 55 от компании TA Instruments (США). Образец помещали в открытую тарированную алюминиевую кювету, автоматически взвешивали и устанавливали в печь для ТГА. Образец нагревали со скоростью 10°C/мин до конечной температуры.

38.8. Дифференциальная сканирующая калориметрия (ДСК)

[0254] Анализ методом ДСК осуществляли, используя прибор Discovery DSC 250 от компании TA Instruments (США). Навеску образца помещали в кювету с точечным отверстием для ДСК и точно измеряли ее массу. Образец нагревали со скоростью 10°C/мин до конечной температуры.

38.9. Динамическая сорбция паров (ДСП)

[0255] ДСП определяли с применением прибора IGA Sorp от компании Hiden Isochema (Великобритания). Образец был исследован в целевом диапазоне относительной влажности от 0 до 90% в

течение полного цикла в ступенчатом режиме. Анализ осуществляли с инкрементом относительной влажности, составляющим 10%.

38.10. Метод ВЭЖХ

[0256] Описание метода ВЭЖХ для исследования растворимости и стабильности представлено в таблице 26-5.

Таблица 26-5. Метод ВЭЖХ

Прибор	Agilent серии 1260
Колонка	XBridge C18, 3,5 мкм, 4,6×150 мм
Впрыскиваемый объем	3 мкл
Длина волны детектора	266 нм
Впрыскиваемая концентрация	0,5 мг/мл
Подвижная фаза	А: 0,1% TFA в H ₂ O; В: ACN
Т/В%	0/20, 15/90, 15,1/20,20/20
Продолжительность восстановления колонки после анализа	3 минуты
Температура	40°C
Разбавитель	ACN:H ₂ O = 1:1

Пример 39. Исследование исходного материала (свободное основание ТРА023В)

[0257] В примерах 38-48 была использована одна партия свободного основания ТРА023В. Результаты исследования проиллюстрированы на фиг. 49 и фиг. 50. Рентгеновская порошковая дифрактограмма проиллюстрирована на фиг. 49; на полученном методом ПОМ изображении представлены кристаллы неправильной формы; на термограмме ТГА представлена потеря массы 1,06% до 200°C; на термограмме ДСК представлены два перекрывающихся эндотермических пика при температуре от 200 до 210°C; и чистота свободного основания составляет 97,8%. Эта партия ТРА023В, вероятно, представляет собой смесь свободной основной формы А и свободной основной формы С.

Пример 40. Результаты исследования соли в 96-луночных планшетах

[0258] Согласно процедуре, которая описана в примере 38,1, 1 экв., или 0,5 экв., (для кислоты H₂SO₄) 0,1 М кислоты вместе с раствором свободного основания добавляли в лунку 96-луночного планшета. Используемые растворители представлены в таблице 26-3. После высушивания в 96-луночном планшете оказалось некоторое количество твердого вещества. По одному образцу в каждом ряду 96-луночного планшета анализировали методом ЯМР ¹H, а некоторые твердые образцы были исследованы методами ПОМ и рентгеновской порошковой дифрактометрии.

[0259] Спектры ЯМР ¹H продемонстрировали, что по сравнению со свободным основанием ТРА023В наблюдались химические сдвиги протонов на ароматических кольцах в твердых образцах, полученных в результате реакции с HCl, H₂SO₄, HBr, метансульфоновой кислотой, п-толуолсульфоновой кислотой или бензолсульфоновой кислотой. Образец сульфатной соли присутствовал в кристаллической форме. Образцы хлоридной и мезилатной солей были почти аморфными. Кристаллическая форма образцов малеатной и ацетатной солей соответствовала исходному материалу, представляющему собой свободное основание ТРА023В. Другие образцы были аморфными. Результаты рентгеновской порошковой дифрактометрии проиллюстрированы на фиг. 51.

Пример 41. Получение хлорида ТРА023В

[0260] Как представлено в таблице 27, для получения хлорида ТРА023В были проведены семь экспериментов. Количество кислоты HCl, используемой во всех из семи экспериментов, составляет 1 эквивалент по отношению к свободному основанию ТРА023В. Рентгеновские порошковые дифрактограммы, спектры ЯМР, термограммы ДСК/ТГА и профили ДСП образцов проиллюстрированы на фиг. 52А-52F.

Таблица 27. Получение хлорида ТРА023В

Партия	Условия экспериментов	Результаты
1	Свободное основание ТРА023В (около 30 мг в растворе THF) вводили в реакцию с 1 экв. HCl при температуре 50°C. Ацетон добавляли в качестве антирастворителя. Продолжали перемешивание при комнатной температуре в течение ночи (объемное соотношение THF и ацетона: 1/1,5)	Отсутствие твердого вещества
2	Около 30 мг свободного основания растворяли в THF и вводили в реакцию с 1 экв. HCl при температуре 50°C. Продолжали перемешивание при комнатной температуре в течение ночи.	Почти аморфное вещество
3	Около 30 мг свободного основания растворяли в THF и вводили в реакцию с 1 экв. HCl при температуре 50°C. 1,4-диоксан добавляли в качестве антирастворителя. Продолжали перемешивание при комнатной температуре в течение ночи (объемное соотношение THF и диоксана: 2/1)	Отсутствие твердого вещества
4	Свободное основание ТРА023В (30 мг) растворяли в 600 мкл THF и вводили в реакцию с 1 экв. кислоты HCl (6,39 мкл), разбавленной 200 мкл EtOH, при температуре 50°C. 1,6 мл 1,4-диоксана добавляли в качестве антирастворителя. Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи (комнатная температура: 20°C; относительная влажность: 10%).	Рентгеновская порошковая дифрактограмма: хлоридная форма В. ЯМР: остаточный 1,4-диоксан. ТГА: 8,6%/150°C. ДСК: T _{энд} 143,62, 161,66, 193,38°C. ДСП: абсорбция 0-1,4691% в диапазоне относительной влажности от 0% до 90%. Отсутствие изменения рентгеновской порошковой дифрактограммы после ДСП.
5	Свободное основание ТРА023В (200 мг) растворяли в 3,5 мл THF и вводили в реакцию с 1 экв. кислоты HCl (42,4 мкл), разбавленной 100 мкл EtOH при температуре 50°C. 3,6 мл ацетона добавляли в качестве антирастворителя. Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи (комнатная температура: 19°C; относительная влажность: 12%).	Рентгеновская порошковая дифрактограмма: хлоридная форма С. ЯМР: остаточный THF и ацетон. ТГА: 4,6%/150°C. ДСК: T _{энд} : 178,8°C.
6	Суспендировали 30 мг хлорида (партия № 5) в ЕА при температуре 50°C в течение ночи.	Рентгеновская порошковая дифрактограмма: хлоридная форма С. ТГА: 6,0%/160°C, ДСК: T _{энд} : 182,7 и 190,1°C.

7	Суспендировали 30 мг хлорида (партия № 5) в гептане при температуре 50°C в течение ночи.	Рентгеновская порошковая дифрактограмма: хлоридная форма С. ТГА: 7,5%/160°C. ДСК: T _{эндо} : 185,0 и 199,8°C.
---	--	--

[0261] Как проиллюстрировано на рентгеновских порошковых дифрактограммах на фиг. 52А, образец хлорида ТРА023В, полученный в смеси THF, EtOH и 1,4-диоксана, проявлял рентгеновскую порошковую дифрактограмму В (т. е. образец обозначен как хлоридная форма В ТРА023В), и образец хлорида ТРА023В, полученный в смеси THF, EtOH и ацетона, проявлял рентгеновскую порошковую дифрактограмму С (т. е. образец обозначен как хлоридная форма С).

[0262] Результаты ЯМР (фиг. 52С-FIG, 52D) продемонстрировали, что хлоридная форма В и форма С ТРА023В содержали остаточный растворитель. Результаты ТГА (фиг. 52Е-52F) продемонстрировали, что хлоридная форма В и хлоридная форма С ТРА023В проявляли около 8,6% и 4,6% потерю массы до 150°C, соответственно (ДСК: до температуры плавления). Потеря массы ниже температура плавления показала, что две кристаллические формы хлорида ТРА023В могут представлять собой сольват. После суспендирования в ЕА или гептане хлоридная форма С ТРА023В оставалась неизменной (см. фиг. 52G и фиг. 52H).

Пример 42. Получение сульфата ТРА023В

[0263] Как представлено в таблице 28, были проведены пять экспериментов для получения сульфата ТРА023В. Сульфатные соли получали, используя H₂SO₄ и свободное основание ТРА023В в молярном соотношении 1:1. Рентгеновские порошковые дифрактограммы, термограммы ДСК/ТГА и профили ДСП образцов проиллюстрированы на фиг. 53А-53D.

Таблица 28. Получение сульфата ТРА023В

Партия	Условия экспериментов	Результаты
1	Свободное основание ТРА023В (30 мг) растворяли в 600 мкл THF и вводили в реакцию с 1 экв. кислоты H ₂ SO ₄ (2,08 мкл), разбавленной при температуре 50°C. 1,8 мл ацетона добавляли в качестве антирастворителя. Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 часов (комнатная температура: 19°C; относительная влажность: 12%) (объемное соотношение THF и ацетона: 1/3).	Рентгеновская порошковая дифрактограмма: форма А
2	Свободное основание ТРА023В (30 мг) растворяли в 600 мкл THF и вводили в реакцию с 1 экв. кислоты H ₂ SO ₄ (2,08 мкл), разбавленной при температуре 50°C. 300 мкл ЕА добавляли в качестве антирастворителя. Продолжали перемешивание при комнатной температуре в течение ночи (комнатная температура: 19°C; относительная влажность: 12%) (объемное соотношение THF и ЕА: 2/1).	Рентгеновская порошковая дифрактограмма: форма А. ЯМР: остаточный THF и ЕА. ТГА: 0,18%/160°C. ДСК: один эндотермический пик при температуре 192°C.
3	Около 30 мг свободного основания растворяли в THF и вводили в реакцию с 1 экв. кислоты H ₂ SO ₄ при температуре 50°C. ACN добавляли в качестве антирастворителя. Продолжали перемешивание при комнатной температуре в течение ночи (объемное соотношение THF и ACN: 1/3)	Отсутствие твердого вещества

4	Свободное основание ТРА023В (200 мг) растворяли в 3,5 мл THF и вводили в реакцию с 1 экв. кислоты H ₂ SO ₄ (13,87 мкл), разбавленной 100 мкл EtOH при температуре 50°C. 3,6 мл EA добавляли в качестве антирастворителя. Продолжали перемешивание при комнатной температуре в течение 2 часов, (комнатная температура: 19°C; относительная влажность: 32%) (объемное соотношение (THF, EtOH) и EA: 1/1).	Рентгеновская порошковая дифрактограмма: форма А. ЯМР: отсутствие остаточного растворителя. ДСП: влажность 0-1,206% в диапазоне относительной влажности от 0% до 90%. Отсутствие изменения рентгеновской порошковой дифрактограммы после исследования методом ДСП.
---	--	--

[0264] Результаты рентгеновской порошковой дифрактометрии (фиг. 53А) продемонстрировали, что сульфатная форма А ТРА023В была получена в смеси THF и ацетона, THF и EA, THF/EtOH и EA. Результаты ЯМР продемонстрировали, что сульфатная форма А ТРА023В, полученная в THF-EA содержала остаточный THF и EA, а форма А, полученная в THF/EtOH-EA, не содержала остаточные растворители. Было показано, что THF/EtOH представляет собой подходящий растворитель для кристаллизации. Результаты ТГА (фиг. 53С) продемонстрировали, что форма А проявляла небольшую потерю массы до 150°C. Результаты ДСК (фиг. 53С) продемонстрировали, что форма А проявляла один эндотермический пик при температуре 192,27°C. Было показано, что форма А может представлять собой ангидрат.

Пример 43. Получение бромид ТРА023В

[0265] Как представлено в таблице 29, были проведены три эксперимента для получения бромида ТРА023В. Соли были получены посредством присоединения 1 экв. HBr к свободному основанию ТРА023В. Рентгеновские порошковые дифрактограммы образцов проиллюстрированы на фиг. 54. Бромидные соли ТРА023В в кристаллической форме не наблюдались.

Таблица 29. Получение бромида ТРА023В

Партия	Условия экспериментов	Результаты
1	Около 30 мг свободного основания растворяли в THF и вводили в реакцию с 1 экв. HBr при температуре 50°C. Ацетон добавляли в качестве антирастворителя. Продолжали перемешивание при комнатной температуре в течение ночи (объемное соотношение THF и ацетона: 1/3).	Отсутствие твердого вещества
2	Свободное основание ТРА023В (30 мг) растворяли в 600 мкл THF и вводили в реакцию с 1 экв. кислоты HBr (11,2 мкл) при температуре 50°C. 600 мкл MTBE добавляли в качестве антирастворителя. Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи (комнатная температура: 20°C; относительная влажность: 10%) (объемное соотношение THF и MTBE: 1/1).	Почти аморфное вещество
3	Свободное основание ТРА023В (30 мг) растворяли в 600 мкл THF и вводили в реакцию с 1 экв. кислоты HBr (11,2 мкл) при температуре 50°C. 1,8 мл EA добавляли в качестве антирастворителя. Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи (комнатная температура: 20°C; относительная влажность: 10%) (объемное соотношение THF и EA: 1/3).	Почти аморфное вещество

Пример 44. Получение тозилата ТРА023В

[0266] Как представлено в таблице 30, были проведены пять экспериментов для получения тозилата ТРА023В. Тозилатные соли были получены посредством присоединения 1 экв. п-толуолсульфоновой

кислоты к свободному основанию ТРА023В. Рентгеновские порошковые дифрактограммы образцов проиллюстрированы на фиг. 55. Тозилатные соли ТРА023В в кристаллических формах не наблюдались.

Таблица 30. Получение тозилата ТРА023В

Партия	Условия экспериментов	Результаты
1	Около 30 мг свободного основания растворяли в THF вводили в реакцию с 1 экв. п-толуолсульфоновой кислоты при температуре 50°C. Ацетон добавляли в качестве антирастворителя. Продолжали перемешивание при комнатной температуре в течение ночи (объемное соотношение THF и ацетона: 1/3).	Отсутствие твердого вещества
2	Свободное основание ТРА023В (30 мг) растворяли в 600 мкл THF и вводили в реакцию с 1 экв. п-толуолсульфоновой кислоты (13,2 мг) при температуре 50°C. 900 мкл толуола добавляли в качестве антирастворителя. Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи (комнатная температура: 20°C; относительная влажность: 10%) (объемное соотношение THF и толуола: 1/1,5).	Почти аморфное вещество
3	Свободное основание ТРА023В (30 мг) растворяли в 600 мкл THF и вводили в реакцию с 1 экв. п-толуолсульфоновой кислоты (13,2 мг) при температуре 50°C. 1,8 мл IPAC добавляли в качестве антирастворителя. Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи (комнатная температура: 20°C; относительная влажность: 10%) (объемное соотношение THF и IPAC: 1/3).	Отсутствие двойного лучепреломления
4	Свободное основание ТРА023В (30 мг) растворяли в 600 мкл THF и вводили в реакцию с 1 экв. п-толуолсульфоновой кислоты (13,2 мг) при температуре 50°C. 1,8 мл MTBE добавляли в качестве антирастворителя. Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи (комнатная температура: 20°C; относительная влажность: 10%) (объемное соотношение THF и MTBE: 1/3).	Отсутствие двойного лучепреломления
5	Свободное основание ТРА023В (30 мг) растворяли в THF и вводили в реакцию с 1 экв. п-толуолсульфоновой кислоты при температуре 50°C. ACN добавляли в качестве антирастворителя. Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи (объемное соотношение THF и ACN: 1/3).	Отсутствие твердого вещества

Пример 45. Получение мезилата ТРА023В

[0267] Как представлено в таблице 31, были проведены два эксперимента для получения мезилата ТРА023В. Мезилатные соли получены посредством присоединения 1 экв. метилсульфоновой кислоты к свободному основанию ТРА023В. Рентгеновские порошковые дифрактограммы образцов проиллюстрированы на фиг. 56. Мезилатные соли ТРА023В в кристаллических формах не наблюдались.

Таблица 31. Получение мезилата ТРА023В

Партия	Условия экспериментов	Результаты
1	Около 30 мг свободного основания растворяли в THF и вводили в реакцию с 1 экв. метилсульфоновой кислоты при температуре 50°C. Ацетон добавляли в качестве антирастворителя. Продолжали перемешивание при комнатной температуре	Отсутствие твердого вещества

	течение ночи (объемное соотношение THF и ацетона: 1/3).	
2	Свободное основание ТРА023В (30 мг) растворяли в 600 мкл THF и вводили в реакцию с 1 экв. метилсульфоновой кислоты (7,37 мг) при температуре 50°C. 300 мкл толуола добавляли в качестве антирастворителя. Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи (объемное соотношение THF и толуола: 2/1).	Почти аморфное вещество

Пример 46. Получение безилата ТРА023В

[0268] Как представлено в таблице 32, были проведены пять экспериментов для получения безилата ТРА023В. Безилатные соли были получены посредством присоединения 1 экв. бензолсульфоновой кислоты к свободному основанию ТРА023В. Рентгеновские порошковые дифрактограммы, спектры ЯМР, термограммы ДСК/ТГА и профили ДСП образцов проиллюстрированы на фиг. 57А-57G.

Таблица 32. Получение безилата ТРА023В

Партия	Условия экспериментов	Результаты
1	Свободное основание ТРА023В (30 мг) растворяли в 600 мкл THF и вводили в реакцию с 1 экв. бензолсульфоновой кислоты (12,12 мг) при температуре 50°C. 1,8 мл ацетона добавляли в качестве антирастворителя. Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи (комнатная температура: 20°C; относительная влажность: 10%) (объемное соотношение THF и ацетона: 1/3).	Рентгеновская порошковая дифрактограмма: безилатная форма А. ЯМР: остаточные THF и ацетон. ТГА: 5,15%/150°C. ДСП: влажность 0-1,047% в диапазоне относительной влажности от 0% до 90%. Отсутствие изменений рентгеновской порошковой дифрактограммы после исследования методом ДСП.
2	Около 30 мг свободного основания растворяли в THF и вводили в реакцию с 1 экв. бензолсульфоновой кислоты при температуре 50°C. Толуол добавляли в качестве антирастворителя. Продолжали перемешивание при комнатной температуре в течение ночи (объемное соотношение THF и толуола: 2/1).	Почти аморфное вещество
3	Около 200 мг свободного основания растворяли в THF и вводили в реакцию с 1 экв. бензолсульфоновой кислоты при температуре 50°C. Ацетон добавляли в качестве антирастворителя. Продолжали перемешивание при комнатной температуре в течение ночи (объемное соотношение THF и ацетона: 1/3).	Рентгеновская порошковая дифрактограмма: безилатная форма А.
4	Суспендировали 30 мг безилата (партия № 3) в ЕА при температуре 50°C в течение ночи.	Рентгеновская порошковая дифрактограмма: безилатная форма А. ТГА: 5,2%/160°C. ДСК: T _{эндо} : 148,24, 156,66, 188,15°C.
5	Суспендировали 30 мг безилата (партия № 3) в гептане при температуре 50°C в течение ночи.	Рентгеновская порошковая дифрактограмма: безилатная форма А. ТГА: 5,0%/160°C. ДСК: T _{эндо} : 144,40,

	156,56, 188,25°C.
--	-------------------

[0269] Результаты рентгеновской порошковой дифрактометрии (фиг. 57 А) продемонстрировали, что кристаллические формы во всех образцах были одинаковыми, и они обозначены как безилатная форма А ТРА023В. После суспендирования в ЕА или гептане форма А оставалась неизменной. Результаты ЯМР (фиг. 57С) продемонстрировали, что форма А содержала остаточный растворитель. Результаты ТГА (фиг. 57D) продемонстрировали, что форма А проявляет около 5,15% потерю массы до температуры 150°C. Результаты ДСК (фиг. 57D) продемонстрировали, что два эндотермических пика формы А примыкают друг к другу. Показано, что была получена одна кристаллическая форма безилата ТРА023В, и она может представлять собой сольват.

Пример 47. Получение фосфата ТРА023В

[0270] Как представлено в таблице 33, были проведены пять экспериментов для получения фосфата ТРА023В. Все полученные фосфатные соли присутствовали в кристаллических формах, и на кристаллические формы фосфатных солей не повлияло увеличение молярного соотношения фосфорной кислоты и ТРА023В (см. фиг. 58).

Таблица 33. Получение фосфата ТРА023В

Партия №	Условия экспериментов	Результаты
1	Около 30 мг свободного основания растворяли в THF и вводили в реакцию с 1 экв. H_3PO_4 при комнатной температуре. MTBE добавляли в качестве антирастворителя. Продолжали перемешивание при комнатной температуре в течение ночи (объемное соотношение THF и MTBE: 1/2).	Рентгеновская порошковая дифрактограмма: фосфатная форма А.
2	Около 30 мг свободного основания растворяли в THF и вводили в реакцию с 2 экв. H_3PO_4 при комнатной температуре. MTBE добавляли в качестве антирастворителя. Продолжали перемешивание при комнатной температуре в течение ночи (объемное соотношение THF и MTBE: 1/2).	Рентгеновская порошковая дифрактограмма: фосфатная форма А.
3	Около 30 мг свободного основания растворяли в THF и вводили в реакцию с 4 экв. H_3PO_4 при комнатной температуре. MTBE добавляли в качестве антирастворителя. Продолжали перемешивание при комнатной температуре в течение ночи (объемное соотношение THF и MTBE: 1/2).	Рентгеновская порошковая дифрактограмма: фосфатная форма А.
4	Около 30 мг свободного основания растворяли в THF и MTBE добавляли в качестве антирастворителя при комнатной температуре. Продолжали перемешивание при комнатной температуре в течение ночи (объемное соотношение THF и MTBE: 1/2).	Рентгеновская порошковая дифрактограмма: свободная основная форма С.
5	Около 50 мг свободного основания растворяли в THF и MTBE добавляли в качестве антирастворителя при комнатной температуре. Продолжали перемешивание при комнатной температуре в течение ночи (объемное соотношение THF и MTBE: 1/2).	Рентгеновская порошковая дифрактограмма: свободная основная форма С.

Пример 48. Исследование стабильности в твердом состоянии

[0271] Как проиллюстрировано в таблице 34, свободное основание ТРА023В (форма А), сульфат ТРА023В (форма А), хлорид ТРА023В (форма С) и безилат ТРА023В (форма А) проявляли химическую стабильность в условиях исследования. Чистота хлорида ТРА023В улучшалась в условиях исследования, поскольку оказывалось возможным, что некоторые примеси в хлоридной солей проявляли летучесть, разлагались с образованием не поглощающих ультрафиолетовое излучение или летучих примесей в процессе исследования или не были распределены однородным образом. Результаты рентгеновской порошковой дифрактометрии (фиг. 59А-59D) продемонстрировали, что кристаллические формы свободного основания ТРА023В, хлорида ТРА023В и сульфата ТРА023В оставались неизменными в процессе исследования. Присутствовали три дополнительных пика при углах 15,8°, 17,4° и 17,8° (2θ) для безилата ТРА023В в условиях температуры 40°C и относительной влажности 75% после 7 суток, что может быть вызвано примесями. Рентгеновская порошковая дифрактограмма безилата ТРА023В с дополнительными пиками была обозначена как безилатная форма А-I ТРА023В (см. фиг. 59D).

Таблица 34. Результаты стабильности в условиях исследования

Образец	Состояние	Чистота согласно ВЭЖХ (%) День 0	Чистота согласно ВЭЖХ (%) День 3	Кристаллическая форма День 3	Чистота согласно ВЭЖХ (%) День 7	Кристаллическая форма День 7
Свободное основание (форма А)	температура 40°C / относительная влажность 75%	98,1%	98,2%	Свободная основная форма А	98,2%	Свободная основная форма А
	60°C		98,1%	Свободная основная форма А	98,3%	Свободная основная форма А
Хлорид ТРА023В (форма С)	температура 40°C / относительная влажность 75%	97,6%	98,8%	Хлоридная форма С	98,7%	Хлоридная форма С
	60°C		98,4%	Хлоридная форма С	98,4%	Хлоридная форма С
Сульфат ТРА023В (форма А)	температура 40°C / относительная влажность 75%	98,8%	98,8%	Сульфатная форма А	98,8%	Сульфатная форма А
	60°C		98,8%	Сульфатная форма А	98,8%	Сульфатная форма А
Безилат ТРА023В (форма А)	температура 40°C / относительная влажность 75%	98,8%	98,8%	Безилатная форма А-I	98,8%	Безилатная форма А-I
	60°C		98,8%	Безилатная форма А	98,8%	Безилатная форма А

Пример 49. Аннотированные рентгеновские порошковые дифрактограммы

[0272] Дополнительные аннотированные рентгеновские порошковые дифрактограммы при измерении с применением параметров, описанных в примере 38, проиллюстрированы на фиг. 60-63.

Пример 50. Процедура получения в килограммовом масштабе фосфатной формы А

[0273] 2',6-дифтор-5'-[3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-7-ил]бифенил-2-карбонитрил (2,1 кг, 5,4 моль, 1,0 экв.), ацетон (42 л, 20 об.) и воду (672 мл, 0,32 об.) нагревали в процессе перемешивания до температуры $50 \pm 5^\circ\text{C}$. Концентрированную фосфорную кислоту (85 мас.%, 310 г, 2,7 моль, 0,50 экв.) добавляли в течение около 10 минут. Дополнительную концентрированную фосфорную кислоту (85 мас.%, 495 г, 4,3 моль, 0,80 экв.) добавляли в течение около 1 часа. Полученную в результате смесь перемешивали в течение около 1 часа при температуре $50 \pm 5^\circ\text{C}$ и в результате этого получали темноокрашенный прозрачный раствор. Раствор фильтровали через диатомитовую прокладку (700 г), а затем через встроенный 0,2-микронный фильтр. Ацетон (8,5 л, 4,0 об.) удаляли посредством дистилляции и добавляли безводный ацетон (8,5 л, 4,0 об.). Этот процесс воспроизводили еще два раза и в результате этого получали суспензию желтого твердого вещества. Ацетон (8,5 л, 4,0 об.) удаляли посредством дистилляции и добавляли этилацетат (8,5 л, 4,0 об.). Этот процесс воспроизводили еще два раза и в результате этого получали суспензию, составляющую около 20 об., которую нагревали до температуры $50 \pm 5^\circ\text{C}$. Полученную в результате суспензию медленно охлаждали до температуры $20-25^\circ\text{C}$ и перемешивали в течение в течение ночи. Суспензию охлаждали до температуры $0-5^\circ\text{C}$ в течение 1 часа и перемешивали в течение 1 часа. Твердое вещество собирали посредством фильтрования, и отфильтрованный осадок промывали этилацетатом (6,5 л, 3,0 об.). Отфильтрованный осадок высушивали в условиях пониженного давления и температуры 25°C в токе азота в течение 5 часов и в условиях пониженного давления и температуры 70°C в токе азота в течение 21 часа и получали полиморфную форму А соли 2',6-дифтор-5'-[3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-7-ил]бифенил-2-карбонитрила с фосфорной кислотой (2,49 кг, выход 94,7%). Содержание фосфорной кислоты в продукте, которое определяли методом ионной хроматографии, составляло около 19,2%. Рентгеновская порошковая дифрактограмма и термограммы ДСК/ТГА при измерении с применением параметров, описанных в примере 38, проиллюстрированы на фиг. 64, фиг. 65А и фиг. 65В, соответственно.

Пример 51

51.0. Исследование фосфатных полиморфов

[0274] В исследовании полиморфов были использованы следующие примерные растворители и материалы: этанол (EtOH), изопропиловый спирт (IPA), метилацетат (MAC), бутилацетат (BAC), трифторэтанол, тетрагидрофуран (THF), ацетонитрил (ACN), метил-трет-бутиловый эфир (MTBE), диэтиловый эфир (DEE), ацетон, бутанон (MEK), вода, 1,4-диоксан (Diox), дихлорметан (DCM), этилацетат (EA), изопропилацетат (IPAC), гептан (Hept), циклогексан (CYH), диметилсульфоксид (DMSO), толуол, трет-амиловый спирт, 1-метил-2-пирролидон (NMP), 4-метил-2-пентанон (MIBK), циклогексанон, полиэтиленгликоль 200 (PEG200), полипропиленгликоль (PPG2000), полисорбат 80 (продаваемый, например, под товарным наименованием Tween™ 80), пропилацетат, N,N-диметилформамид (DMF), N-пентан, этилформиат, анизол, ксилол (смесь изомеров), петролейный эфир, диметилацетамид (DMAC), 2-метилтетрагидрофуран, метилциклогексан, бутанол, изоамиловый спирт и хлороформ.

51.1. Медленное испарение растворителя при комнатной температуре

[0275] Фосфатную форму А растворяли в выбранных растворителях. Раствор фильтровали и фильтрат испаряли досуха в работающем лабораторном вытяжном шкафу при комнатной температуре (RT).

51.2. Быстрое испарение растворителя при комнатной температуре

[0276] Фосфатную форму А растворяли в растворителе и испарительную кристаллизацию осуществляли в токе азота при комнатной температуре или растворитель удаляли с применением роторного испарителя. Твердое вещество собирали и анализировали.

51.3. Суспендирование в индивидуальном растворителе при комнатной температуре

[0277] Фосфатную форму А добавляли в индивидуальный растворитель с получением суспензии, перемешивание которой затем продолжали при комнатной температуре в течение 4-9 суток. Твердые образцы собирали посредством фильтрования и анализировали.

51.4. Суспендирование в смешанном растворителе при комнатной температуре

[0278] Фосфатную форму А добавляли в смешанный растворитель с получением суспензии. Перемешивание суспензии продолжали при комнатной температуре в течение 4-7 суток. Твердые образцы собирали посредством фильтрования и анализировали.

51.5. Суспендирование в индивидуальном растворителе при температуре 60°C

[0279] Фосфатную форму А добавляли в индивидуальный растворитель с получением суспензии. Перемешивание суспензии продолжали при температуре 60°C в течение 3-4 суток. Твердые образцы собирали посредством фильтрования и анализировали.

51.6. Суспендирование в смешанном растворителе при температуре 60°C

[0280] Фосфатную форму А добавляли в смешанный растворитель с получением суспензии. Перемешивание суспензии продолжали при температуре 60°C в течение 4-6 суток. После перемешивания твердые образцы собирали посредством фильтрования и анализировали.

51.7. Кристаллизация при быстром охлаждении

[0281] Навеску фосфатной формы А помещали во флакон, в который затем добавляли выбранный растворитель с получением почти прозрачного раствора при нагревании. Суспензии фильтровали с получением насыщенного раствора, который немедленно охлаждали до конечной температуры (4°C или -20°C) и исследовали.

51.8. Кристаллизация при медленном охлаждении

[0282] Навеску фосфатной формы А помещали во флакон, в который затем добавляли выбранный растворитель с получением почти прозрачного раствора при нагревании. Суспензии фильтровали с получением насыщенного раствора, который выдерживали в масляной ванне в процессе охлаждения до комнатной температуры. Полученное твердое вещество исследовали.

51.9. Осаждение с применением антирастворителя

[0283] Навеску фосфатной формы А помещали во флакон, в который затем добавляли выбранный растворитель с получением насыщенного раствора. После фильтрования фильтрат постепенно добавляли в антирастворитель (или наоборот) при комнатной температуре или при температуре 50°C. Если происходило осаждение, продукты исследовали.

51.10. Термическая обработка

[0284] Аморфную соль 2',6-дифтор-5'-[3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-7-ил]бифенил-2-карбонитрила с фосфорной кислотой получали посредством быстрого испарения насыщенного раствора фосфатной формы А в THF. Термическую обработку аморфной соли 2',6-дифтор-5'-[3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-7-ил]бифенил-2-карбонитрила с фосфорной кислотой осуществляли с применением ДСК при нагревании от 25°C до 160°C со скоростью 10°C/мин.

51.11. Диффузия пара в жидкой фазе

[0285] Фосфатную форму А растворяли в растворителе. После фильтрования, фильтрат в небольшом флаконе помещали в больший флакон, содержащий антирастворитель. Больший флакон выдерживали при комнатной температуре в течение суток. Если происходило осаждение, твердое вещество собирали и исследовали.

51.12. Диффузия пара в твердой фазе

[0286] Аморфную соль 2',6-дифтор-5'-[3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-7-ил]бифенил-2-карбонитрила с фосфорной кислотой получали посредством быстрого испарения, а затем помещали в небольшой флакон, который помещали в больший флакон, содержащий выбранный растворитель. Больший флакон герметично закрывали и выдерживали при комнатной температуре в течение 1 суток. Образцы анализировали.

51.13. Кристаллизация в процессе реакции с фосфорной кислотой

[0287] Около 25 мг свободной основной формы Н растворяли или суспендировали в ~1 мл выбранного растворителя. После этого добавляли 1,1 экв. фосфорной кислоты, и суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 7 часов. Твердое вещество выделяли и исследовали.

51.14. Кристаллизация в процессе реакции с избытком фосфорной кислоты

[0288] Около 30 мг свободной основной формы Н суспендировали в ~1 мл ацетона. После этого добавляли избыток фосфорной кислоты (2 экв., 3 экв. и 4 экв., соответственно), и суспензию перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре. Продукты исследовали соответствующим образом.

51.15. Индуцированная полимером кристаллизация

[0289] Около 15 мг фосфатной формы А растворяли в выбранном растворителе. После этого в прозрачный раствор добавляли около 10% полимера. Смесь испаряли досуха при комнатной температуре. Твердое вещество выделяли и исследовали.

51.16. Механическая обработка

[0290] Фосфатную форму А помещали в ступку и измельчали при комнатной температуре с получением других кристаллических форм.

[0291] Аморфную соль 2',6-дифтор-5'-[3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-7-ил]бифенил-2-карбонитрила с фосфорной кислотой измельчали вручную с небольшим количеством растворителя в течение нескольких минут, и затем образцы анализировали.

Методы и условия анализа

51.17. Динамическая сорбция паров (ДСП)

[0292] Данные по сорбции/десорбции влаги получали, используя анализатор динамической сорбции влаги Vsoip от компании ProUmid GmbH & Co. KG (Германия). Образец помещали в тарированную камеру для образцов и автоматически взвешивали.

51.18. Дифференциальная сканирующая калориметрия (ДСК)

[0293] ДСК осуществляли с применением прибора Discovery DSC 250 от компании TA Instruments (США). Образец помещали в закрытую алюминиевую кювету с точечным отверстием и точно измеряли его массу. После этого образец нагревали со скоростью 10°C/мин от 25°C до конечной температуры.

51.19. Термогравиметрический анализ (ТГА)

[0294] ТГА осуществляли с применением прибора Discovery TGA 55 от компании TA Instruments (США). Образец помещали в открытую тарированную алюминиевую кювету, автоматически взвешивали и устанавливали в печь для ТГА. Образец нагревали со скоростью 10°C/мин от комнатной температуры до конечной температуры.

51.20. Рентгеновская порошковая дифрактометрия

[0295] Твердые образцы исследовали с применением рентгеновского дифрактометра PANalytic Empyrean, оборудованного детектором PIXcel^{1D}. Напряжение и сила тока рентгеновской трубки составляли 45 кВ и 40 мА, соответственно, и образцы сканировали в диапазоне углов от 3 до 40° (2 θ) с шагом, составляющим 0,013°.

Таблица 35. Параметры рентгеновской порошковой дифрактометрии

Параметры	Установки/значения
Длина волны рентгеновского излучения	CuK α ($\lambda = 1,54179 \text{ \AA}$)
Установки рентгеновской трубки	Напряжение: 45 кВ; сила тока: 40 мА
Диапазон сканирования	3–40°
Скорость вращения образца	60 об/мин
Скорость сканирования	9,84°/мин

Пример 52. Медленное испарение растворителя при комнатной температуре

[0296] Фосфатную форму А растворяли в выбранном растворителе. Раствор фильтровали, и фильтрат испаряли досуха в работающем лабораторном вытяжном шкафу при комнатной температуре. Результаты кристаллизации посредством медленного испарения индивидуальных растворителей кратко представлены в таблице 36.

Таблица 36. Результаты кристаллизации посредством медленного испарения индивидуальных растворителей

Растворитель	Результат
DCM	Отсутствие твердого вещества
МЕК	Фосфатная форма А
Ацетон	Свободная основная форма G
ВАС (бутилацетат)	Отсутствие твердого вещества
МАС (метилацетат)	Фосфатная форма А + свободная основная форма F
ЕА	Фосфатная форма А
АСN	Фосфатная форма А
DMAC	Фосфатная форма А + свободная основная форма F
2-метилтетрагидрофуран	Фосфатная форма А + свободная основная форма F
Ксилол	Отсутствие твердого вещества

Пример 53. Кристаллизация при медленном испарении смешанного растворителя

[0297] Кристаллизацию при медленном испарении также осуществляли с применением смешанных растворителей. Никакая новая фосфатная форма не была обнаружена в твердом веществе, полученном данным способом. Фосфатная форма А диссоциировала с образованием свободной основной формы G в смеси ацетона и ВАС, диссоциировала с образованием свободной основной формы А в смеси ацетона и изопропилового эфира и в смеси ацетона и DCM и частично диссоциировала с образованием свободной основной формы F в смеси АСN-МАС. Результаты представлены в таблице 37.

Таблица 37. Результаты кристаллизации при испарении смешанного растворителя

Растворитель 1	Растворитель 2	Результат
СУН	THF	Фосфатная форма А
МЕК	МАС	Фосфатная форма А

Ацетон	ВАС	Свободная основная форма G
Ацетон	ЕА	Фосфатная форма А
Ацетон	АСN	Фосфатная форма А
АСN	МАС	Фосфатная форма А + свободная основная форма F
АСN	ТНF	Фосфатная форма А
ТНF	Трихлорметан	Фосфатная форма А
ТНF	Толуол	Фосфатная форма А
ТНF	МАС	Фосфатная форма А
ТНF	ЕА	Фосфатная форма А
ТНF	MTBE	Фосфатная форма А
ТНF	Изопропиловый эфир	Фосфатная форма А
Ацетон	Изопропиловый эфир	Свободная основная форма А
Ацетон	DCM	Свободная основная форма А
Ацетон	Diox	Фосфатная форма А
DMAC	МАС	Отсутствие твердого вещества
DMAC	АСN	Отсутствие твердого вещества
2-метилтетрагидрофуран	МЕК	Фосфатная форма А
2-метилтетрагидрофуран	MTBE	Фосфатная форма А

Пример 54. Быстрое испарение растворителя при комнатной температуре

[0298] Фосфатную форму А растворяли в растворителе, и испарительную кристаллизацию осуществляли в токе азота при комнатной температуре, или удаляли растворитель с применением роторного испарителя и собирали твердое вещество. Никакая новая фосфатная форма не была получена в результате быстрого испарения. Фосфат частично диссоциировал с образованием свободного основания в DMAC, 2-метилтетрагидрофуране и DMAC-АСN в процессе быстрого испарения растворителя. Результаты кратко представлены в таблице 38.

Таблица 38. Результаты кристаллизации при быстром испарении растворителя

Растворитель 1	Растворитель 2	Результат
DMAC	нет данных	Фосфатная форма А + свободная основная форма F
2-метилтетрагидрофуран	нет данных	Фосфатная форма А + свободная основная форма F
ксилол	нет данных	Отсутствие твердого вещества
DMAC	МАС	Отсутствие твердого вещества
DMAC	АСN	Фосфатная форма А + свободная основная форма F
2-метилтетрагидрофуран	МЕК	Фосфатная форма А
2-метилтетрагидрофуран	MTBE	Фосфатная форма А

Пример 55. Суспендирование в индивидуальном растворителе при комнатной температуре

[0299] Фосфатную форму А добавляли в индивидуальный растворитель с получением суспензии, которую перемешивали при комнатной температуре в течение 4-9 суток. Были собраны твердые образцы.

Никакая новая фосфатная форма не была обнаружена в твердом веществе, полученном данным способом. Фосфатная форма А диссоциировала с образованием свободной основной формы Е в DMSO и частично диссоциировала с образованием свободной основной формы А в трет-амиловом спирте. Фосфатная форма А и свободная основная форма Е были получены в бутаноле и изоамиловом спирте посредством суспендирования в индивидуальном растворителе при комнатной температуре. Результаты кратко представлены в таблице 39.

Таблица 39. Результаты суспендирования в индивидуальном растворителе при комнатной температуре

Растворитель	Результат
Трет-амиловый спирт	Фосфатная форма А + свободная основная форма А
МЕК	Фосфатная форма А
СУН	Фосфатная форма А
DCM	Фосфатная форма А
MAC	Фосфатная форма А
BAC	Фосфатная форма А
Трихлорметан	Фосфатная форма А
Диэтиловый эфир	Фосфатная форма А
Изопропиловый эфир	Фосфатная форма А
MTBE	Фосфатная форма А
Гептан	Фосфатная форма А
СУН	Фосфатная форма А
Диоксан	Фосфатная форма А
Толуол	Фосфатная форма А
DMSO	Свободная основная форма Е
Анизол	Фосфатная форма А
Ксилол	Фосфатная форма А
Петролейный эфир	Фосфатная форма А
2-Метилтетрагидрофуран	Фосфатная форма А
Метилциклогексан	Фосфатная форма А
Бутанол	Фосфатная форма А + свободная основная форма Е
Изоамиловый спирт	Фосфатная форма А + свободная основная форма Е
Хлороформ	Фосфатная форма А

Пример 56. Суспендирование в смешанном растворителе при комнатной температуре

[0300] Фосфатную форму А добавляли в смешанный растворитель с получением суспензии. Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 4-7 суток. Твердые образцы собирали посредством фильтрования. Никакая новая фосфатная форма не была получена с применением данного способа. Фосфатная форма А диссоциировала с образованием свободной основной формы Е в смеси NMP и этилформиата и в смеси DMAC и анизола при комнатной температуре. Свободная основная форма А была получена в смеси DMAC и метилциклогексана при комнатной температуре. Результаты кратко представлены в таблице 40.

Таблица 40. Результаты суспендирования в смешанном растворителе при комнатной температуре

Растворитель 1	Растворитель 2	Результат
МЕК	ВАС	Фосфатная форма А
МЕК	ЕА	Фосфатная форма А
МЕК	АСН	Фосфатная форма А
МЕК	ТНФ	Фосфатная форма А
МЕК	н-Пентан	Фосфатная форма А
МЕК	СНУ	Фосфатная форма А
NMP	МАС	Отсутствие твердого вещества
NMP	Этилформиат	Свободная основная форма Е
МІВК	МАС	Фосфатная форма А
МІВК	ЕА	Фосфатная форма А
МІВК	АСН	Фосфатная форма А
МІВК	МТВЕ	Фосфатная форма А
МІВК	н-Пентан	Фосфатная форма А
МІВК	Гептан	Фосфатная форма А
Анизол	2-метилтетрагидрофуран	Фосфатная форма А
Анизол	Метилциклогексан	Фосфатная форма А
Анизол	Хлороформ	Фосфатная форма А
2-метилтетрагидрофуран	Ксилол	Фосфатная форма А
2-метилтетрагидрофуран	Метилциклогексан	Фосфатная форма А
DMAC	Анизол	Свободная основная форма Е
DMAC	Метилциклогексан	Свободная основная форма А

Пример 57. Суспендирование в индивидуальном растворителе при температуре 60°C

[0301] Фосфатную форму А добавляли в различные растворители с получением суспензии. Суспензию перемешивали при температуре 60°C в течение 3-4 суток. Твердые образцы собирали посредством фильтрования. Никакие новые фосфатные формы не были получены. Фосфатная форма А диссоциировала с образованием свободной основной формы Е в трет-амиловом спирте, бутаноле, изоамиловом спирте, IPA и PEG 200 и диссоциировала с образованием свободной основной формы С в ЕтОН. Результаты кратко представлены в таблице 41.

Таблица 41. Результаты суспендирования в индивидуальном растворителе при температуре 60°C

Растворитель	Результат
Диоксан	Отсутствие твердого вещества
МЕК	Фосфатная форма А
ВАС	Фосфатная форма А
Циклогексанон	Фосфатная форма А
СУН	Фосфатная форма А
Гептан	Фосфатная форма А
Изопропиловый эфир	Фосфатная форма А
МАС	Фосфатная форма А
МТВЕ	Фосфатная форма А
Трет-амиловый спирт	Свободная основная форма Е

Толуол	Фосфатная форма А
Трихлорметан	Фосфатная форма А
ЕА	Фосфатная форма А
Ацетон	Фосфатная форма А
EtOH	Свободная основная форма С
IPA	Свободная основная форма Е
ACN	Фосфатная форма А
PEG 200	Свободная основная форма Е
PPG 2000	Фосфатная форма А
Полисорбат 80	Фосфатная форма А
Анизол	Фосфатная форма А
Ксилол	Фосфатная форма А
Петролейный эфир	Фосфатная форма А
2-метилтетрагидрофуран	Фосфатная форма А
Метилциклогексан	Фосфатная форма А
Бутанол	Фосфатная форма А + свободная основная форма Е
Изоамиловый спирт	Фосфатная форма А + свободная основная форма Е
Хлороформ	Фосфатная форма А

Пример 58. Суспендирование в смешанном растворителе при температуре 60°C

[0302] Фосфатную форму А добавляли в смешанный растворитель с получением суспензии. Суспензию перемешивали при температуре 60°C в течение 4-6 суток. Твердые образцы собирали посредством фильтрования и анализировали. Никакая новая фосфатная форма не была получена. Фосфатная форма А диссоциировала с образованием свободной основной формы Е в смеси DMAC и анизол и в смеси DMAC и метилциклогексана. Результаты кратко представлены в таблице 42.

Таблица 42. Результаты суспендирования в смешанном растворителе при температуре 60°C

Растворитель 1	Растворитель 2	Результат
МЕК	ВАС	Фосфатная форма А
МЕК	ЕА	Фосфатная форма А
МЕК	ACN	Фосфатная форма А
МЕК	МЕК	Фосфатная форма А
THF	N-Пентан	Фосфатная форма А
МЕК	СУН	Фосфатная форма А
NMP	MAC	Отсутствие твердого вещества
NMP	Этилформиат	Отсутствие твердого вещества
MIBK	MAC	Фосфатная форма А
MIBK	ЕА	Фосфатная форма А
MIBK	ACN	Фосфатная форма А
MIBK	MTBE	Фосфатная форма А
MIBK	n-Пентан	Фосфатная форма А
MIBK	Гептан	Фосфатная форма А
Анизол	2-метилтетрагидрофуран	Фосфатная форма А

Анизол	Метилциклогексан	Фосфатная форма А
Анизол	Хлороформ	Фосфатная форма А
2-Метилтетрагидрофуран	Ксилол	Фосфатная форма А
2-метилтетрагидрофуран	Метилциклогексан	Фосфатная форма А
DMAC	Анизол	Свободная основная форма Е
DMAC	Метилциклогексан	Свободная основная форма Е

Пример 59. Осаждение с применением антирастворителя при комнатной температуре

[0303] Навески фосфатной формы А помещали во флаконы и добавляли выбранные растворители с получением насыщенных растворов. После фильтрования фильтраты постепенно добавляли в соответствующие антирастворители при комнатной температуре, а затем процедуру осуществляли в обратном порядке посредством добавления антирастворителей в растворы. Если происходило осаждение, продукты были исследованы. Растворители и антирастворители были выбраны согласно результатам исследования растворимости. Никакая новая фосфатная форма не была получена посредством осаждения с применением антирастворителя. Фосфатная форма А диссоциировала с образованием свободной основной формы Е в DMF и диссоциировала с образованием свободной основной формы А в смеси NMP и MTBE (при добавлении антирастворителя). Фосфатная форма А, проявляющая дополнительные небольшие пики, была получена в смеси диоксана и СУН, что может быть обусловлено диссоциацией фосфата. Результаты представлены в таблице 43.

Таблица 43. Результаты осаждения с применением антирастворителя при комнатной температуре

Растворитель	Антирастворитель	Результат 1 добавления антирастворителя	Результат 2 обратного добавления антирастворителя
Ацетон	DCM	Отсутствие твердого вещества	Отсутствие твердого вещества
	Изопропиловый эфир	Фосфатная форма А	Фосфатная форма А
DMF	нет данных	Свободная основная форма Е	NMP
EA	Отсутствие твердого вещества	Отсутствие твердого вещества	
DCM	Фосфатная форма А	Фосфатная форма А	
	СУН	Фосфатная форма А	нет данных
	MTBE	Свободная основная форма А	Фосфатная форма А
	Гептан	Фосфатная форма А	нет данных
THF	СУН	Фосфатная форма А	Фосфатная форма А
Диоксан	DCM	Фосфатная форма А	Фосфатная форма А
	СУН	Фосфатная форма А + небольшие пики	Фосфатная форма А + небольшие пики

Пример 60. Осаждение с применением антирастворителя при температуре 50°C

[0304] Навески фосфатной формы А помещали во флаконы и добавляли выбранные растворители с получением насыщенных растворов. После фильтрования фильтраты постепенно добавляли в антирастворители при температуре 50°C, затем процедуру осуществляли в обратном порядке посредством добавления антирастворителя в растворы. Если происходило осаждение, продукты были исследованы.

Никакая новая фосфатная форма не была получена в процессе осаждения с применением антирастворителя при температуре 50°C в указанных условиях. Фосфатная форма А диссоциировала с или частично диссоциировала с образованием свободной основной формы А, свободной основной формы Е и/или свободной основной формы G в следующих системах растворителей: смесь NMP и гептана, смесь NMP и петролейного эфира, смесь THF и петролейного эфира, смесь THF и метилциклогексана в зависимости от последовательности операций, как представлено в таблице 44.

Таблица 44. Результаты осаждения с применением антирастворителя при температуре 50°C

Растворитель	Антирастворитель	Результат 1 добавления антирастворителя	Результат 2 обратного добавления антирастворителя
DMAC	DCM	Отсутствие твердого вещества	Отсутствие твердого вещества
	Анизол	Отсутствие твердого вещества	Отсутствие твердого вещества
	Ксилол	Отсутствие твердого вещества	Отсутствие твердого вещества
2-метилтетрагидрофуран	DCM	Отсутствие твердого вещества	Отсутствие твердого вещества
	Ксилол	Фосфатная форма А	Фосфатная форма А
	Метилциклогексан	Фосфатная форма А	Фосфатная форма А
NMP	Гептан	Свободная основная форма А	Свободная основная форма А + Е
	Хлороформ	Фосфатная форма А	Недостаточно
	Петролейный эфир	Свободная основная форма А	Свободная основная форма А
THF	Анизол	Отсутствие твердого вещества	Отсутствие твердого вещества
	Петролейный эфир	Фосфатная форма А+ свободная основная форма G	Фосфатная форма А+ свободная основная форма А
	Метилциклогексан	Фосфатная форма А+ свободная основная форма G	Фосфатная форма А+ свободная основная форма А

Пример 61. Диффузия пара в жидкой фазе

[0305] Фосфатная форма А растворяли в растворителе. После фильтрования фильтрат переносили в небольшой флакон, который затем помещали внутрь большего флакона, в котором содержался антирастворитель. Большой флакон выдерживали при комнатной температуре в течение 6 суток. Если происходило осаждение, твердое вещество собирали и исследовали. Никакая новая фосфатная форма не была получена. Результаты кратко представлены в таблице 45.

Таблица 45. Результаты диффузии пара в жидкой фазе

Растворитель	Антирастворитель	Результат
МЕК	Циклогексанон	Фосфатная форма А
	МАС	Отсутствие твердого вещества
	МТВЕ	Отсутствие твердого вещества
	ДСМ	Фосфатная форма А
	Трихлорметан	Фосфатная форма А
Диоксан	АСН	Отсутствие твердого вещества
	Гептан	Фосфатная форма А
	ВАС	Фосфатная форма А
	Изопропиловый эфир	Фосфатная форма А
	ДСМ	Фосфатная форма А
THF	ЕА	Фосфатная форма А
	АСН	Отсутствие твердого вещества
	Трихлорметан	Отсутствие твердого вещества
	Толуол	Фосфатная форма А
	н-Пентан	Фосфатная форма А
2-Метилтетрагидрофуран	Ксилол	Фосфатная форма А
	Метилциклогексан	Фосфатная форма А
	Хлороформ	Фосфатная форма А
NMP	МЕК	Отсутствие твердого вещества
	Хлороформ	Отсутствие твердого вещества
	Изопропиловый эфир	Отсутствие твердого вещества
DMAC	ДСМ	Отсутствие твердого вещества
	Изопропиловый эфир	Отсутствие твердого вещества
	ЕА	Отсутствие твердого вещества

Пример 62. Диффузия в системе твердого вещества и пара

[0306] Аморфная соль 2',6-дифтор-5'-[3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-7-ил]бифенил-2-карбонитрила с фосфорной кислотой была получена посредством быстрого испарения, а затем помещена в небольшой флакон, который помещали внутрь большего флакона, в котором содержался выбранный растворитель. Большой флакон герметично закрывали и выдерживали в состоянии покоя при комнатной температуре в течение 1 суток. Образцы анализировали. Фосфатная форма J была идентифицирована, когда растворитель IPAC или ЕА был использован в процессе диффузии в системе твердого вещества и пара, как проиллюстрировано на фиг. 71. Результаты представлены в таблице 46.

Таблица 46. Диффузия паров аморфной соли 2',6-дифтор-5'-[3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-7-ил]бифенил-2-карбонитрила с фосфорной кислотой

Растворитель	Результат
IPAC	Фосфатная форма J
ЕА	Фосфатная форма J
Вода	Фосфатные формы J + A
Ацетон	Фосфатная форма A

Пример 63. Кристаллизация при быстром охлаждении

[0307] Фосфатную форму А добавляли во флаконы и нагревали до тех пор, пока не происходило по существу полное растворение. Суспензии фильтровали с получением насыщенных растворов, которые немедленно охлаждали до конечной температуры (4°C или -20°C). Любое полученное твердое вещество было исследовано. В результате кристаллизации при охлаждении получали фосфатную форму А или прозрачный раствор. Фосфатная форма А диссоциировала в бутаноле и изоамиловом спирте в процессе кристаллизации при охлаждении. Новая свободная основная смесь К была обнаружена в процессе кристаллизации при быстром охлаждении в изоамиловом спирте. Результаты кратко представлены в таблице 47.

Таблица 47. Результаты кристаллизация при быстром охлаждении

Растворитель	Результат
4-Метил-2-пентанон	Фосфатная форма А
Пропилацетат	Фосфатная форма А
DMSO	Отсутствие твердого вещества
1,4-диоксан	Отсутствие твердого вещества
ВАС	Фосфатная форма А
ЕА	Фосфатная форма А
АСН	Фосфатная форма А
МЕК	Фосфатная форма А
МАС	Фосфатная форма А
Ацетон	Фосфатная форма А
ТНФ	Отсутствие твердого вещества
DMF	Отсутствие твердого вещества
1-Метил-2-пирролидон	Отсутствие твердого вещества
Этилформиат	Фосфатная форма А
Анизол	Отсутствие твердого вещества
2-метилтетрагидрофуран	Отсутствие твердого вещества
Бутанол	Свободная основная форма А
Изоамиловый спирт	Новая свободная основная смесь К
2-Бутанон	Фосфатная форма А

Пример 64. Кристаллизация при медленном охлаждении

[0308] Навески фосфатной формы А помещали во флаконы и добавляли выбранные растворители с получением почти прозрачного раствора при нагревании. Суспензии фильтровали с получением насыщенного раствора, который выдерживали в масляной ванне для естественного охлаждения до комнатной температуры. Любое полученное твердое вещество было исследовано. Фосфатная форма А диссоциировала в бутаноле и изоамиловом спирте в процессе кристаллизации при медленном охлаждении. Никакая новая фосфатная форма не была получена. Результаты кратко представлены в таблице 48.

Таблица 48. Результаты кристаллизации при медленном охлаждении

Растворитель	Результат
Анизол	Отсутствие твердого вещества
2-Метилтетрагидрофуран	Отсутствие твердого вещества
Бутанол	Свободная основная форма Е

Изоамиловый спирт	Свободная основная форма Е
EA	Отсутствие твердого вещества
ACN	Фосфатная форма А
2-бутанон	Фосфатная форма А
BAC	Фосфатная форма А
MAC	Отсутствие твердого вещества
TNF	Отсутствие твердого вещества

Пример 65. Кристаллизация в процессе реакции с 1,1 экв. фосфорной кислоты

[0309] Свободную основную форму Н растворяли или суспендировали, используя около 1 мл выбранного растворителя. После этого добавляли 1,1 экв. фосфорной кислоты, и суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 7 часов. Твердое вещество выделяли и исследовали. Никакая новая фосфатная форма не была получена в результате кристаллизации в процессе реакции этим способом. Смесь свободной основной формы Н и фосфатной формы А была получена в СУН и гептане, что, вероятно, было обусловлено очень низкой растворимостью свободной основной формы Н и фосфорной кислоты в СУН и гептане. Результаты кратко представлены в таблице 49.

Таблица 49. Результаты кристаллизация в процессе реакции с 1,1 экв. фосфорной кислоты

Растворитель	Результат
1,4-Дюоксан	Фосфатная форма А
МЕК	Фосфатная форма А
Ацетон	Фосфатная форма А
Циклогексанон	Фосфатная форма А
СУН	Фосфатная форма А + свободная основная форма Е
Гептан	Фосфатная форма А + свободная основная форма Е
н-Пентан	Фосфатная форма А
DEE	Фосфатная форма А
MTBE	Фосфатная форма А
DCM	Фосфатная форма А
Трихлорметан	Фосфатная форма А
IPAC	Фосфатная форма А
EA	Фосфатная форма А
BAC	Фосфатная форма А
ACN	Фосфатная форма А
Полисорбат 80	Фосфатная форма А
PPG 2000	Фосфатная форма А

Пример 66. Кристаллизация в процессе реакции с избытком фосфорной кислоты

[0310] Свободную основную форму Н суспендировали, используя около 1 мл ацетона. После этого добавляли избыточное количество фосфорной кислоты, и суспензию перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре. Продукты были исследованы. Была получена только фосфатная форма А. Результаты представлены в таблице 50.

Таблица 50. Результаты кристаллизация в процессе реакции с избытком фосфорной кислоты

Количество кислоты	Результат
--------------------	-----------

2 экв.	Фосфатная форма А
3 экв.	Фосфатная форма А
4 экв.	Фосфатная форма А

Пример 67. Индуцированная полимером кристаллизация

[0311] Фосфатную форму А растворяли в выбранном растворителе и добавляли около 10% полимера, в затем осуществляли кристаллизацию в процессе испарения при комнатной температуре. Никакая новая фосфатная форма не была получена. Фосфатная форма А диссоциировала в МЕК, что может быть вызвано адсорбцией влаги в процессе испарения. Результаты представлены в таблице 51.

Таблица 51. Результаты индуцированной полимером кристаллизации

Растворитель	Полимер	Результат
МЕК	ЕС (этилцеллюлоза)	Фосфатная форма А
	РАА (полиакриловая кислота)	Фосфатная форма А
	PEG4000	Фосфатная форма А + свободная основная форма F
	PVP-K30 (поливинилпирролидон)	Фосфатная форма А+ свободная основная форма F
THF	ЕС	Фосфатная форма А
	РАА	Фосфатная форма А
	PEG4000	Фосфатная форма А
	PVP-K30	Фосфатная форма 1А

Пример 68. Суспендирование фосфатной формы А при различном содержании воды

[0312] Фосфатную форму А суспендировали в ацетоне при различном содержанием воды. Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение нескольких часов. Твердое вещество выделяли и анализировали. Фосфатная форма А оставалась неизменной, когда содержание воды составляло не более чем 3,5 мас.%. Фосфат диссоциировал, когда содержание воды составляло не менее чем 4 мас.% в ацетоне при комнатной температуре. Результаты кратко представлены в таблице 52.

Таблица 52. Результаты суспендирования фосфатной формы А при различном содержании воды

Содержание воды (мас.%)	Результат
3	Фосфатная форма А
3,5	Фосфатная форма А
4	Фосфатная форма А + свободная основная форма Е
4,5	Фосфатная форма А+ свободная основная форма Е
5	Фосфатная форма А+ свободная основная форма 11
5,5	Фосфатная форма А+ свободная основная форма Е
6	Фосфатная форма А+ свободная основная форма Е

Пример 69. Механическая обработка

[0313] Фосфатную форму А измельчали вручную в течение 5 минут, и образец исследовали посредством рентгеновской порошковой дифрактометрии. Кристаллическая форма оставалась неизменной после измельчения.

[0314] Аморфную соль 2',6-дифтор-5'-[3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-7-ил]бифенил-2-карбонитрила с фосфорной кислотой получали посредством быстрого испарения и

измельчали вручную в течение нескольких минут с небольшим количеством растворителя. Полученная в результате рентгеновская порошковая дифрактограмма проиллюстрирована на фиг. 72. Фосфатная форма J с низкой степенью кристалличности была отдельно получена посредством измельчения аморфного образца с небольшим количеством ACN и EA.

Пример 70. Термическая обработка

[0315] Аморфную соль 2',6-дифтор-5'-[3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-7-ил]бифенил-2-карбонитрила с фосфорной кислотой получали посредством быстрого испарения для термической обработки. Образец аморфную соль 2',6-дифтор-5'-[3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-7-ил]бифенил-2-карбонитрила с фосфорной кислотой нагревали до температуры 160°C в процессе ДСК. Никакое очевидное стеклование не наблюдалось, и пик перекристаллизации наблюдался при температуре, составляющей около 120°C. Образец анализировали и обнаруживали образование фосфатной формы A. Таким образом, аморфная соль 2',6-дифтор-5'-[3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-7-ил]бифенил-2-карбонитрила с фосфорной кислотой кристаллизовалась с образованием фосфатной формы A после термической обработки.

Пример 71

[0316] Фосфатную соль ТРА023В растворяли в THF, после этого растворитель испаряли с применением роторного испарителя и в результате этого получали аморфную соль ТРА023В с фосфорной кислотой. Аморфную соль перекристаллизовывали комнатной температуре в эксикаторе и в результате этого получали фосфатную форму J.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Кристаллическая форма соединения 2',6-дифтор-5'-[3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-имидазо [1,2-b][1,2,4]триазин-7-ил]бифенил-2-карбонитрила с серной кислотой, причем кристаллическая форма имеет по меньшей мере одно из следующих свойств:

(а) рентгеновская порошковая дифрактограмма является по существу такой же, как проиллюстрировано на фиг. 61, при измерении с применением параметров, описанных в таблице 26-4;

(b) рентгеновская порошковая дифрактограмма имеет положения характеристических пиков, соответствующие по меньшей мере трем значениям, выбранным из группы, состоящей из: около 6,1, 10,9, 11,3, 11,8, 12,2, 13,8, 14,8, 16,1, 16,8, 17,3, 17,9, 18,3, 19,2, 19,6, 21,4, 21,8, 22,8, 23,6, 24,4, 25,4, 27,2, 29,9, 30,5, 31,5, 32,6, 33,9 и $39,1 \pm 0,2^\circ$ (2 θ), при измерении с применением параметров, описанных в таблице 26-4;

(с) термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) является по существу такой же, как проиллюстрировано на фиг. 53С;

(d) термограмма ДСК имеет эндотермический пик при температуре, составляющей около 192°C;

(е) стабильность сохраняется в течение по меньшей мере 3 суток при температуре, составляющей около 40°C; и

(f) стабильность сохраняется в течение по меньшей мере 3 суток при температуре, составляющей около 60°C.

2. Кристаллическая форма по п. 1, причем кристаллическую форму характеризует рентгеновская порошковая дифрактограмма, которая является по существу такой же, как проиллюстрировано на фиг. 61, при измерении с применением параметров, описанных в таблице 26-4.

3. Кристаллическая форма по п. 1, причем кристаллическую форму характеризует рентгеновская порошковая дифрактограмма, которая имеет положения характеристических пиков, соответствующие по меньшей мере трем, по меньшей мере шести, по меньшей мере девяти или всем значениям, выбранным из группы, состоящей из: около 6,1, 10,9, 11,3, 11,8, 12,2, 13,8, 14,8, 16,1, 16,8, 17,3, 17,9, 18,3, 19,2, 19,6, 21,4, 21,8, 22,8, 23,6, 24,4, 25,4, 27,2, 29,9, 30,5, 31,5, 32,6, 33,9 и $39,1 \pm 0,2^\circ$ (2 θ), при измерении с применением параметров, описанных в таблице 26-4.

4. Кристаллическая форма по п. 1, причем кристаллическую форму характеризует рентгеновская порошковая дифрактограмма, которая имеет положения характеристических пиков, соответствующие по меньшей мере шести значениям, выбранным из группы, состоящей из: около 6,1, 10,9, 11,3, 11,8, 12,2, 13,8, 14,8, 16,1, 16,8, 17,3, 17,9, 18,3, 19,2, 19,6, 21,4, 21,8, 22,8, 23,6, 24,4, 25,4, 27,2, 29,9, 30,5, 31,5, 32,6, 33,9 и $39,1 \pm 0,2^\circ$ (2 θ), при измерении с применением параметров, описанных в таблице 26-4.

5. Кристаллическая форма по п. 1, причем кристаллическую форму характеризует рентгеновская порошковая дифрактограмма, которая имеет положения характеристических пиков, соответствующие по меньшей мере трем значениям, выбранным из группы, состоящей из: около 6,1, 10,9, 12,2, 16,1, 16,8, 21,4, 21,8, 25,4 и $27,2 \pm 0,2^\circ$ (2 θ), при измерении с применением параметров, описанных в таблице 26-4.

6. Кристаллическая форма по п. 1, причем кристаллическую форму характеризует рентгеновская порошковая дифрактограмма, которая имеет положения характеристических пиков, соответствующие по меньшей мере трем значениям, выбранным из группы, состоящей из: около 6,1, 12,2, 16,1, 21,8, 24,4 и $25,4 \pm 0,2^\circ$ (2 θ), при измерении с применением параметров, описанных в таблице 26-4.

7. Кристаллическая форма по п. 1, причем кристаллическую форму характеризует рентгеновская порошковая дифрактограмма, которая имеет положения характеристических пиков, соответствующие всем значениям, выбранным из группы, состоящей из: около $6,1$, $12,2$ и $21,8 \pm 0,2^\circ$ (2θ), при измерении с применением параметров, описанных в таблице 26-4.

8. Кристаллическая форма по п. 1, причем кристаллическую форму характеризует термограмма ДСК, которая является по существу такой же, как проиллюстрировано на фиг. 53С.

9. Кристаллическая форма по п. 1, причем кристаллическую форму характеризует термограмма ДСК, которая имеет эндотермический пик при температуре, составляющей около 192°C .

10. Кристаллическая форма по п. 1, причем кристаллическая форма сохраняет стабильность в течение по меньшей мере одного месяца при температуре, составляющей около 40°C .

11. Кристаллическая форма по п. 1, причем кристаллическую форму характеризует по существу неизменная рентгеновская порошковая дифрактограмма после выдерживания в условиях температуры 40°C и относительной влажности 75% в течение по меньшей мере 3 суток.

12. Кристаллическая форма по п. 1, причем которой кристаллическая форма представляет собой соль.

13. Кристаллическая форма по п. 1, причем которой кристаллическая форма представляет собой сокристалл.

14. Кристаллическая форма соединения 2',6-дифтор-5'-[3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-7-ил]бифенил-2-карбонитрила с соляной кислотой, причем кристаллическая форма имеет по меньшей мере одно из следующих свойств:

(а) рентгеновская порошковая дифрактограмма по существу такая же, как проиллюстрировано на фиг. 63, при измерении с применением параметров, описанных в таблице 26-4;

(б) рентгеновская порошковая дифрактограмма, имеющая положения характеристических пиков, соответствующие по меньшей мере трем, по меньшей мере шести, по меньшей мере девяти или всем значениям, выбранным из группы, состоящей из: около $6,3$, $11,7$, $12,8$, $14,1$, $15,1$, $16,5$, $17,6$, $18,8$, $19,3$, $20,6$, $21,8$, $23,2$, $24,3$, $25,7$, $26,5$, $26,9$, $28,5$, $30,3$, $32,2$, $32,7$ и $33,5 \pm 0,2^\circ$ (2θ), при измерении с применением параметров, описанных в таблице 26-4;

(с) термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) по существу такая же, как термограмма обозначенной хлоридной формы С на фиг. 52F;

(d) термограмма ДСК с эндотермическим пиком при температуре, составляющей около 179°C ,

(е) по существу такая же рентгеновская порошковая дифрактограмма после выдерживания в условиях температуры 40°C и относительной влажности 75% в течение по меньшей мере 3 суток; и

(f) по существу такая же рентгеновская порошковая дифрактограмма после выдерживания в условиях температуры 60°C и относительной влажности 75% в течение по меньшей мере 3 суток.

15. Кристаллическая форма по п. 14, причем кристаллическую форму характеризует рентгеновская порошковая дифрактограмма, которая имеет положения характеристических пиков, соответствующие по меньшей мере трем значениям, выбранным из группы, состоящей из: около $6,3$, $11,7$, $12,8$, $16,5$, $17,6$ и $21,8 \pm 0,2^\circ$ (2θ), при измерении с применением параметров, описанных в таблице 26-4.

16. Кристаллическая форма по п. 14, причем кристаллическую форму характеризует рентгеновская порошковая дифрактограмма, которая имеет положения характеристических пиков, соответствующие всем значениям, выбранным из группы, состоящей из: около $11,7$, $12,8$ и $21,8 \pm 0,2^\circ$ (2θ), при измерении с применением параметров, описанных в таблице 26-4.

17. Кристаллический полиморф 2',6-дифтор-5'-[3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-7-ил]бифенил-2-карбонитрила формы Е, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой, имеющей положения характеристических пиков, соответствующие по меньшей мере трем значениям, выбранным из группы, состоящей из: около 6,6, 7,5, 9,6, 10,3, 13,3, 13,8, 14,5, 15,4, 15,9, 16,5, 17,3, 17,8, 19,5, 20,3, 22,3, 23,2, 23,7, 26,1, 26,9, 27,9, 29,0, 31,1 и $35,8 \pm 0,2^\circ$ (2 θ), при измерении с применением параметров, описанных в таблице 26-4.

18. Кристаллическая форма по п. 17, причем кристаллическая форма характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, которая имеет положения характеристических пиков, соответствующие всем значениям, выбранным из группы, состоящей из: около 7,5, 9,6 и $10,3 \pm 0,2^\circ$ (2 θ), при измерении с применением параметров, описанных в таблице 26-4.

19. Кристаллический полиморф 2',6-дифтор-5'-[3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-7-ил]бифенил-2-карбонитрила формы F, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой, имеющей положения характеристических пиков, соответствующие по меньшей мере трем значениям, выбранным из группы, состоящей из: около 7,0, 7,7, 8,1, 9,2, 10,9, 12,3, 13,1, 14,0, 14,2, 15,2, 15,4, 15,7, 16,3, 17,2, 17,8, 19,4, 19,9, 21,0, 22,9, 26,7 и $27,6 \pm 0,2^\circ$ (2 θ), при измерении с применением параметров, описанных в таблице 26-4.

20. Кристаллическая форма по п. 19, причем кристаллическая форма характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, которая имеет положения характеристических пиков, соответствующие по меньшей мере трем значениям, выбранным из группы, состоящей из: около 7,7, 8,1 и $13,1 \pm 0,2^\circ$ (2 θ), при измерении с применением параметров, описанных в таблице 26-4.

21. Кристаллический полиморф 2',6-дифтор-5'-[3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-7-ил]бифенил-2-карбонитрила формы G, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой, имеющей положения характеристических пиков, соответствующие по меньшей мере трем значениям, выбранным из группы, состоящей из: около 6,3, 7,5, 8,0, 11,7, 12,0, 12,8, 13,3, 14,1, 14,8, 15,3, 17,2, 18,0, 19,2, 19,6, 21,5, 23,2, 23,8, 25,9, 26,6, 27,7 и $32,4 \pm 0,2^\circ$ (2 θ), при измерении с применением параметров, описанных в таблице 26-4.

22. Кристаллическая форма по п. 21, причем кристаллическая форма характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, которая имеет положения характеристических пиков, соответствующие по меньшей мере трем значениям, выбранным из группы, состоящей из: около 6,3, 8,0 и $13,3 \pm 0,2^\circ$ (2 θ), при измерении с применением параметров, описанных в таблице 26-4.

23. Кристаллический полиморф 2',6-дифтор-5'-[3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-7-ил]бифенил-2-карбонитрила формы H, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой, имеющей положения характеристических пиков, соответствующие по меньшей мере трем значениям, выбранным из группы, состоящей из: около 7,0, 7,9, 9,4, 10,9, 12,7, 13,4, 14,0, 14,3, 14,6, 16,0, 16,3, 18,0, 19,2, 19,7, 20,1, 21,2, 24,1, 25,7, 26,9 и $28,0 \pm 0,2^\circ$ (2 θ), при измерении с применением параметров, описанных в таблице 26-4.

24. Кристаллическая форма по п. 23, причем кристаллическая форма характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, которая имеет положения характеристических пиков, соответствующие по меньшей мере трем, по меньшей мере шести, по меньшей мере девяти или всем значениям, выбранным из группы, состоящей из: около 7,9, 12,7 и $14,0 \pm 0,2^\circ$ (2 θ), при измерении с применением параметров, описанных в таблице 26-4.

25. Кристаллическая форма соединения 2',6-дифтор-5'-[3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-7-ил]бифенил-2-карбонитрила, выбранного из группы, состоящей из:

(а) хлоридная соль, которую характеризует по существу такая же рентгеновская порошковая дифрактограмма, как проиллюстрировано на фиг. 62; и

(б) безилатная соль, которую характеризует по существу такая же рентгеновская порошковая дифрактограмма, как рентгеновская порошковая дифрактограмма обозначенной безилатной формы А, проиллюстрированная на фиг. 57А.

26. Кристаллическая форма соединения 2',6-дифтор-5'-[3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-7-ил]бифенил-2-карбонитрила с фосфорной кислотой, причем кристаллическая форма имеет по меньшей мере одно из следующих свойств:

(а) рентгеновская порошковая дифрактограмма, по существу такая же, как проиллюстрировано на фиг. 67, при измерении с применением параметров, описанных в таблице 35;

(б) рентгеновская порошковая дифрактограмма, имеющая положения характеристических пиков, соответствующие по меньшей мере трем значениям, выбранным из группы, состоящей из: около 6,3, 7,4, 10,1, 12,6, 13,2, 14,0, 15,7, 17,0, 17,3, 18,0, 19,0, 20,2, 20,7, 26,4, 27,2 и $27,5 \pm 0,2^\circ$ (2 θ), при измерении с применением параметров, описанных в таблице 35;

(с) термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), по существу такая же, как проиллюстрировано на фиг. 69;

(d) термограмма ДСК с эндотермическим пиком при температуре, составляющей около 200°C; и

(е) термограмма ДСК с эндотермическим пиком, имеющим температуру начала, составляющую около 197°C.

27. Кристаллическая форма по п. 26, причем кристаллическую форму характеризует рентгеновская порошковая дифрактограмма, которая имеет положения характеристических пиков, соответствующие по меньшей мере три по меньшей мере шести или всем значениям, выбранным из группы, состоящей из: около 6,3, 13,2, 14,0, 15,7, 17,0, 17,3, 18,0, 19,0, 20,2, 20,7 и $26,4 \pm 0,2^\circ$ (2 θ), при измерении с применением параметров, описанных в таблице 35.

28. Кристаллическая форма по п. 26, причем кристаллическую форму характеризует рентгеновская порошковая дифрактограмма, которая имеет положения характеристических пиков, соответствующие по меньшей мере трем значениям, выбранным из группы, состоящей из: около 6,3, 17,0 и $19,0 \pm 0,2^\circ$ (2 θ), при измерении с применением параметров, описанных в таблице 35.

29. Кристаллическая форма по п. 26, причем котором кристаллическая форма представляет собой соль или сокристалл.

х . Терапевтическая или профилактическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-29.

31. Способ лечения состояния или расстройства нуждающегося в этом субъекта, причем способ предусматривает введение терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-29 или композиции по п. 30 указанному субъекту.

32. Способ по п. 31, в котором состояние или расстройство связано с рецептором $\alpha 2/\alpha 3$ гамма-аминомасляной кислоты семейства А (GABAA).

33. Способ по п. 31, в котором состояние или расстройство выбрано из следующих: боль, тревога, эпилепсия, мышечные спазмы, чесотка, зуд, когнитивное расстройство, алкогольная зависимость,

наркотическая зависимость, шизофрения, депрессия, аутизм, паническое расстройство и общее тревожное расстройство.

34. Соединение для применения в лечении состояния или расстройства нуждающегося в этом субъекта, причем соединение представляет собой соединение по любому из пп. 1-29.

35. Способ получения кристаллической формы соединения 2',6-дифтор-5'-[3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-7-ил]бифенил-2-карбонитрила с фосфорной кислотой, причем способ предусматривает кристаллизацию фосфата 2',6-дифтор-5'-[3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-7-ил]бифенил-2-карбонитрила из раствора, содержащего одно или более из следующих веществ: этилацетат, метилэтилкетон, 2-метилбутанон, диметилсульфоксид, диметилформамид, диметилацетамид, ацетон, вода, тетрагидрофуран (THF), 2-метил-THF, изопропилацетат (IPAC), ацетонитрил и дихлорметан, причем кристаллическую форму характеризует рентгеновская порошковая дифрактограмма, которая является по существу такой же, как проиллюстрировано на фиг. 64, при измерении с применением параметров, описанных в таблице 26-4.

36. Способ по п. 35, в котором кристаллическую форму характеризует рентгеновская порошковая дифрактограмма, которая имеет положения характеристических пиков, соответствующие по меньшей мере трем значениям, выбранным из группы, состоящей из: около 6,5, 7,6, 10,2, 13,4, 14,0, 14,4, 15,4, 16,0, 16,2, 17,2, 17,5, 17,8, 18,6, 19,2, 19,8, 20,4, 20,9, 21,6, 23,5, 26,2, 26,6, 27,4, 28,3, 29,0, 30,2 и $32,7 \pm 0,2^\circ$ (2 θ), при измерении с применением параметров, описанных в таблице 26-4,

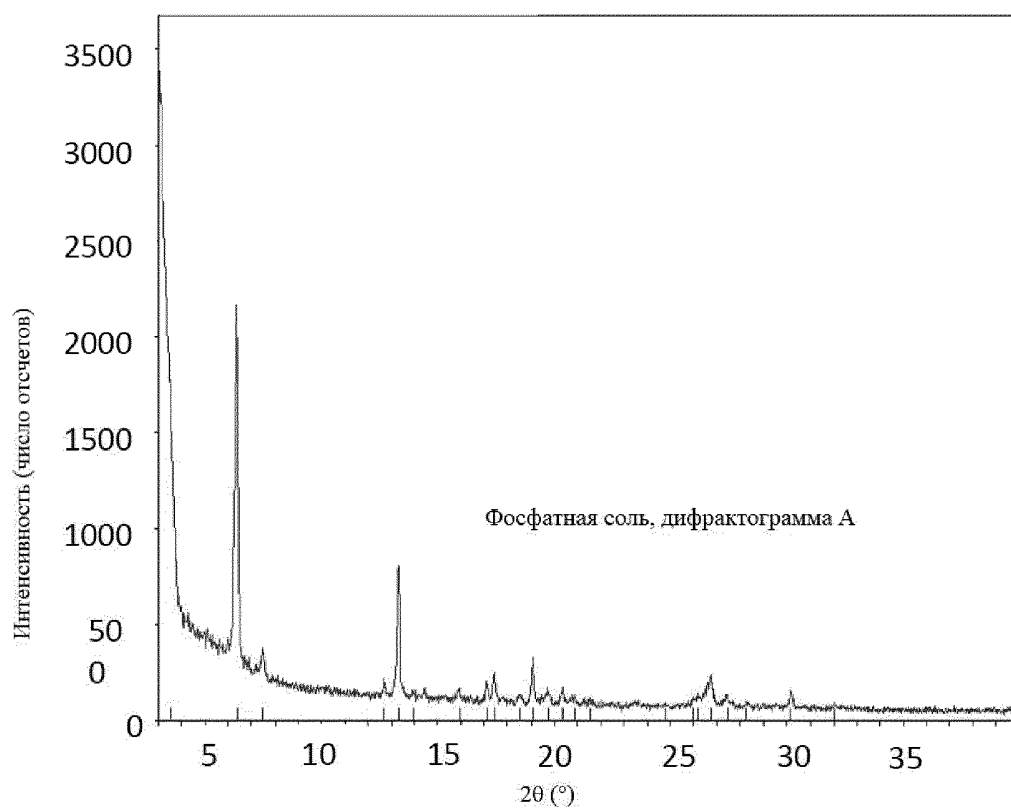
37. Способ по п. 35, в котором кристаллическую форму характеризует рентгеновская порошковая дифрактограмма, которая имеет положения характеристических пиков, соответствующие по меньшей мере трем значениям, выбранным из группы, состоящей из: около 6,5, 13,4, 14,0, 15,4, 17,2, 17,5 и $26,6 \pm 0,2^\circ$ (2 θ), при измерении с применением параметров, описанных в таблице 26-4.

38. Способ по п. 35, в котором кристаллическую форму характеризует рентгеновская порошковая дифрактограмма, которая имеет положения характеристических пиков, соответствующие всем значениям, выбранным из группы, состоящей из: около 6,5, 14,4, 16,0, 18,6, 19,2, 21,6 и $26,6 \pm 0,2^\circ$ (2 θ), при измерении с применением параметров, описанных в таблице 26-4.

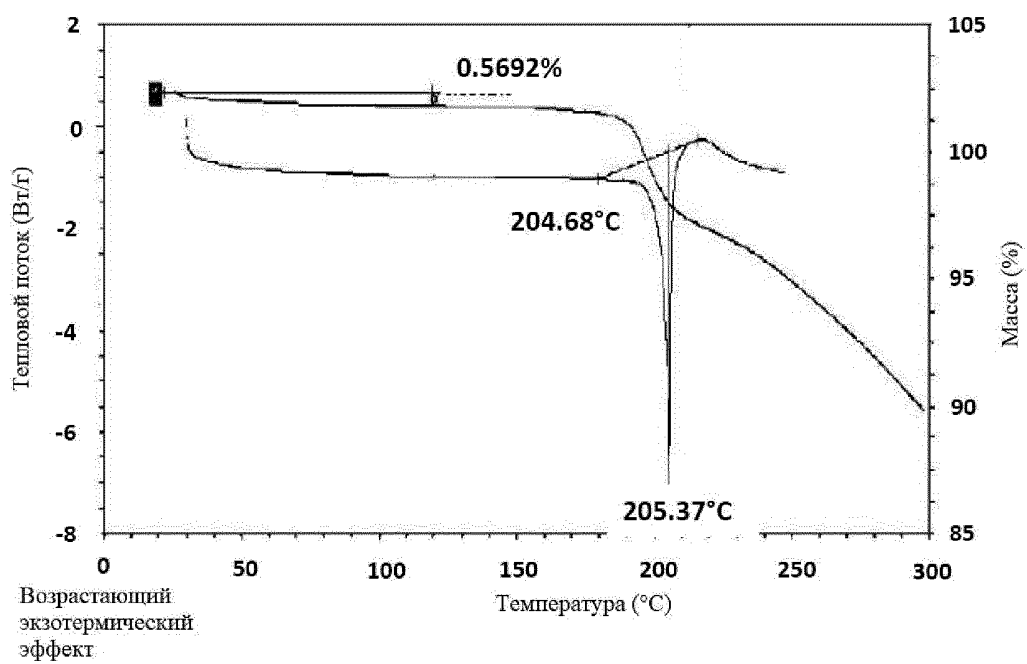
39. Способ по п. 35 или 36, в котором получают по меньшей мере 500 граммов кристаллической формы.

40. Способ по п. 35 или 36, в котором раствор содержит этилацетат, ацетон, воду или любую их смесь.

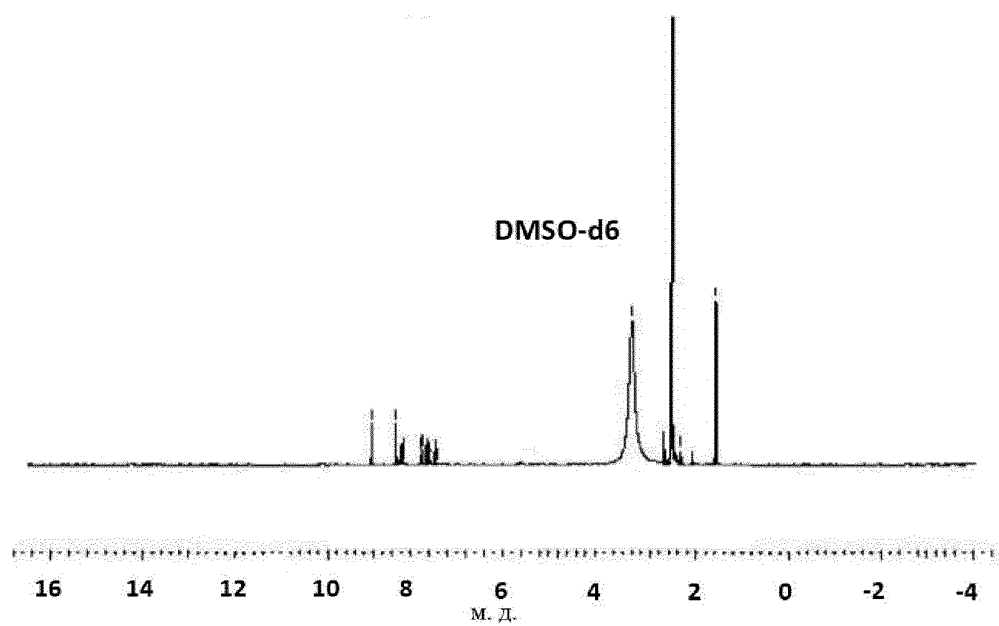
41. Способ по п. 35 или 36, причем способ предусматривает удаление воды.



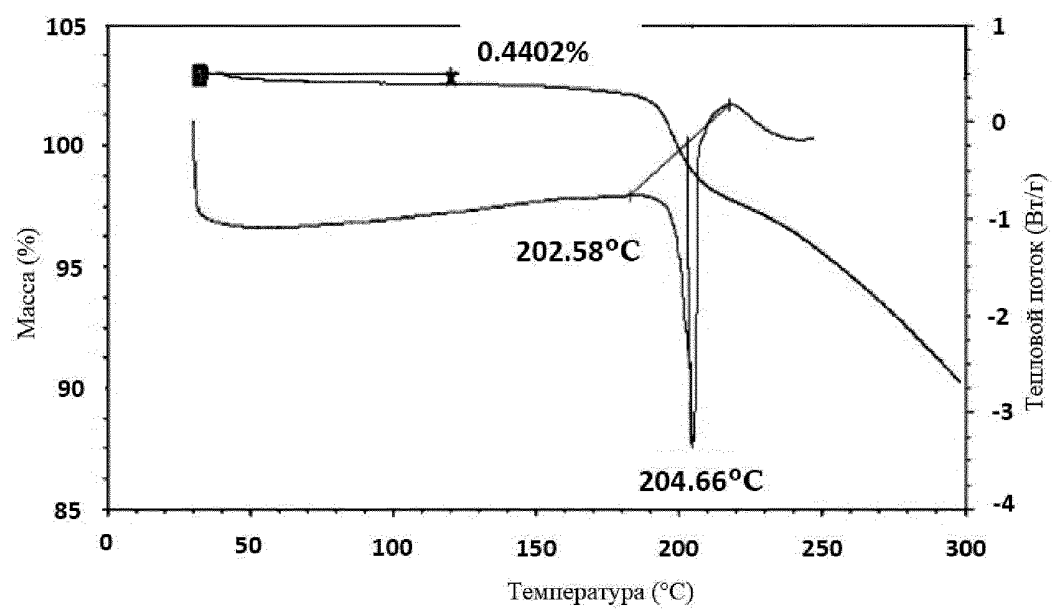
Фиг. 1



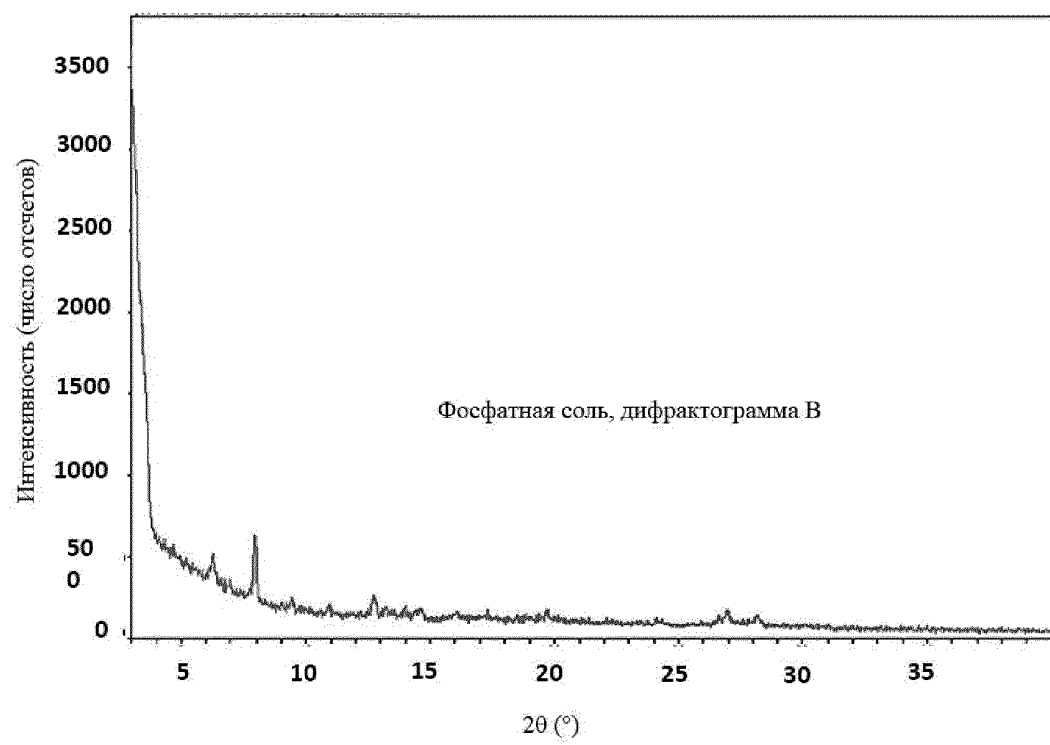
Фиг. 2А



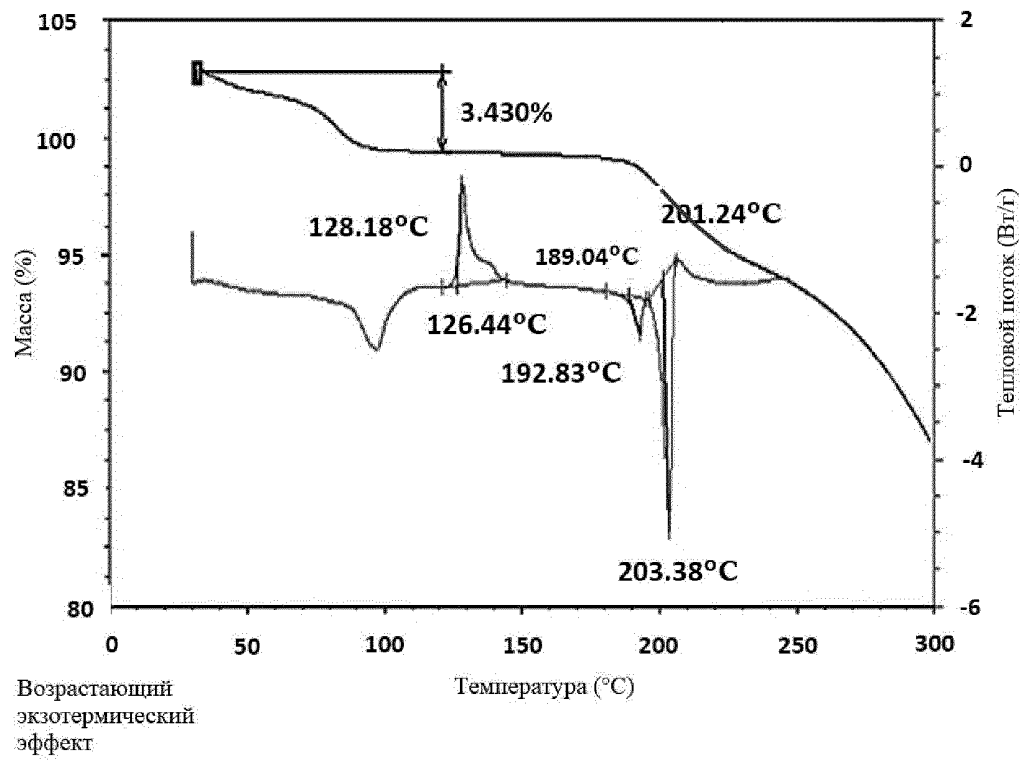
Фиг. 2В



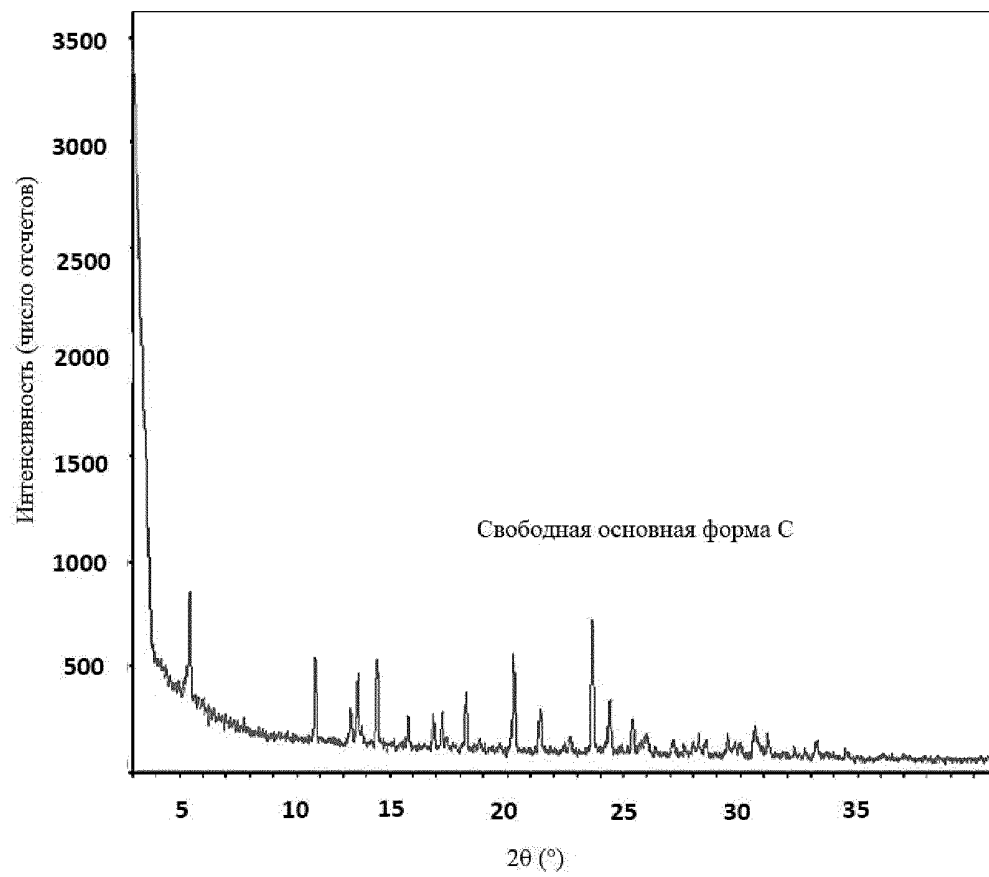
Фиг. 2С



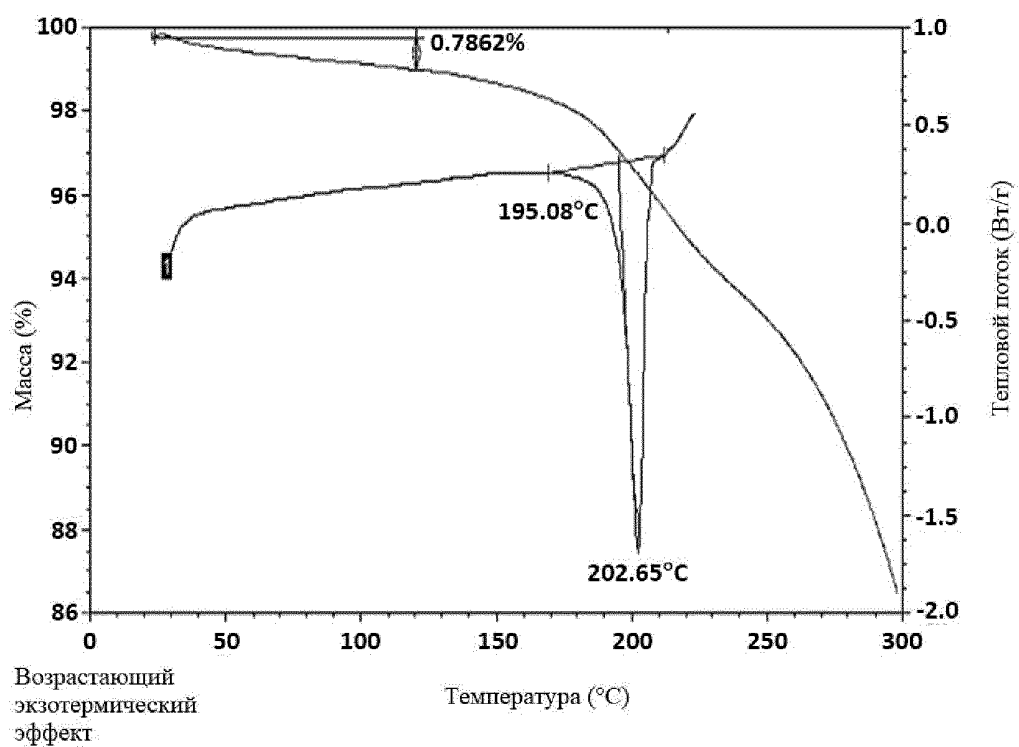
Фиг. 3



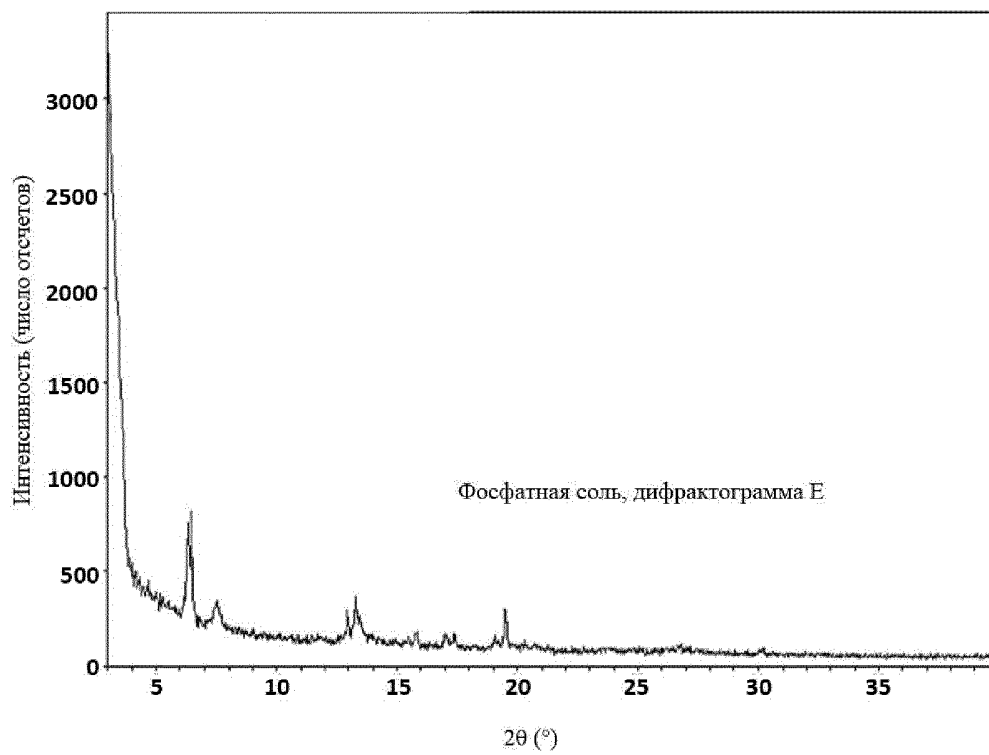
Фиг. 4



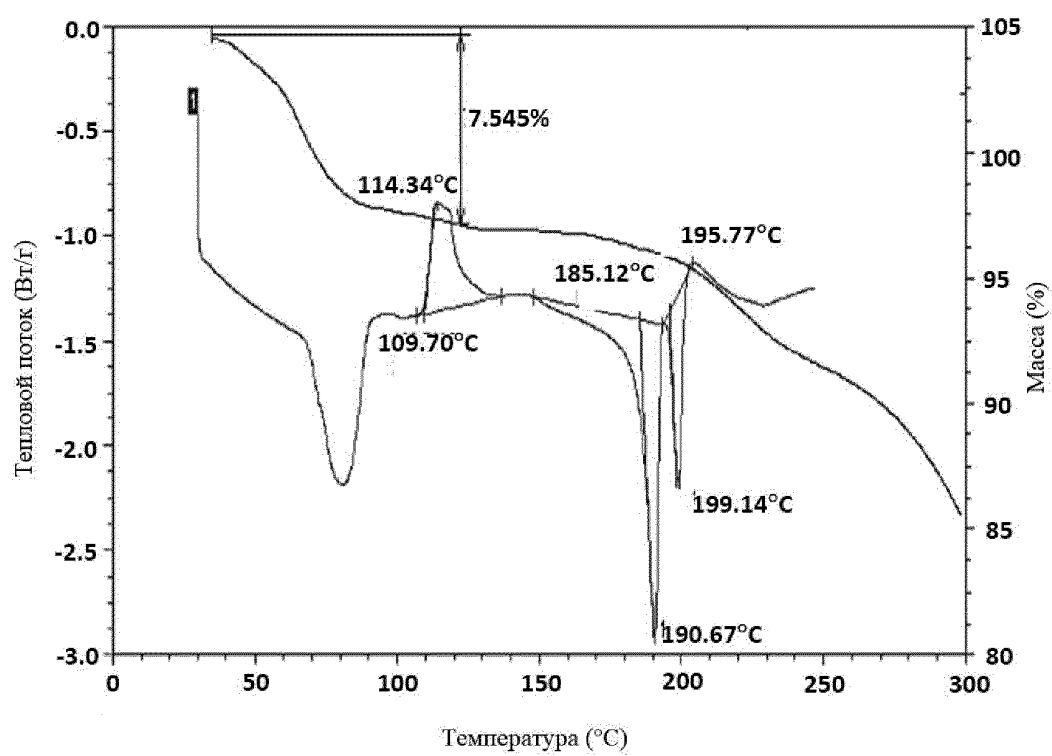
Фиг. 5



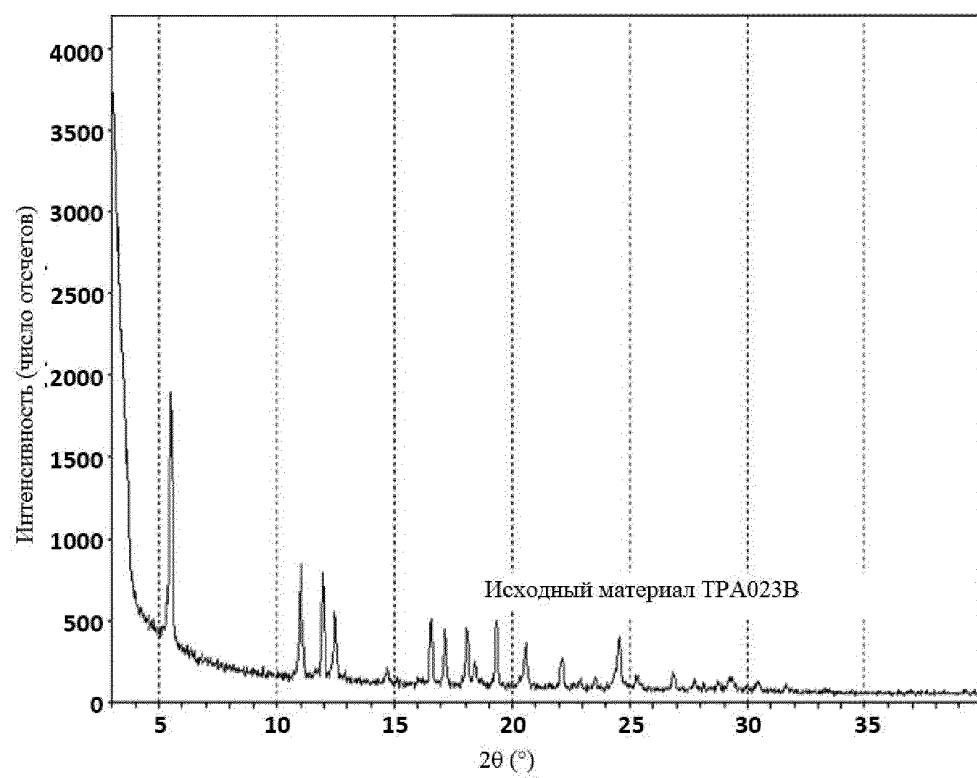
Фиг. 6



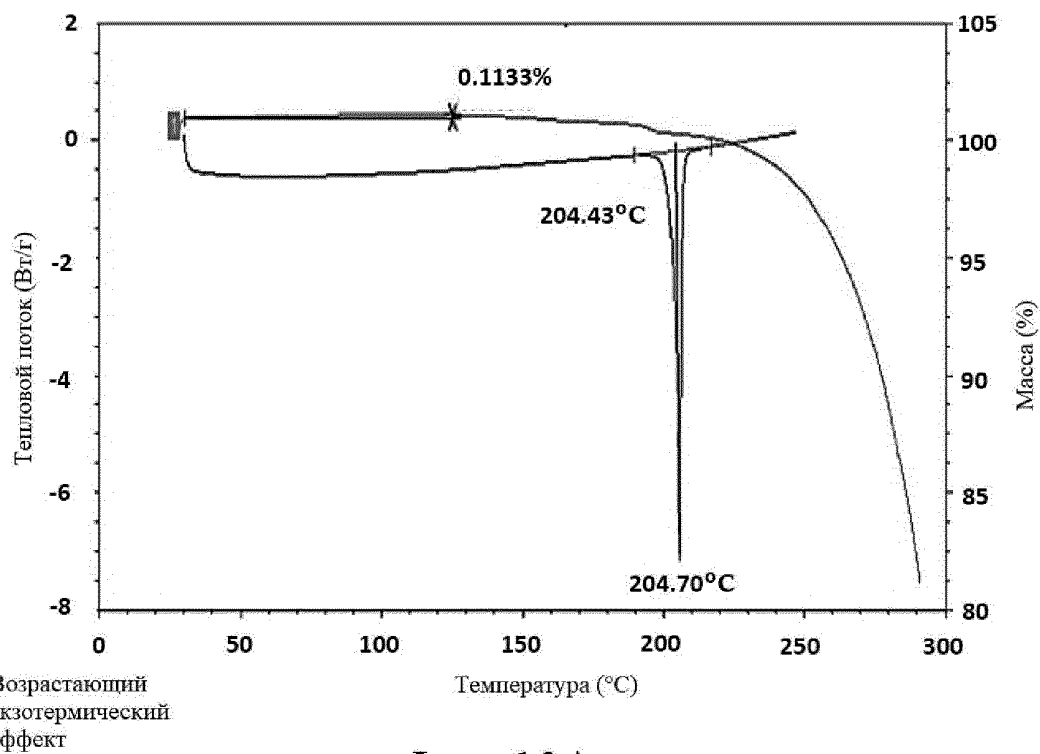
Фиг. 7



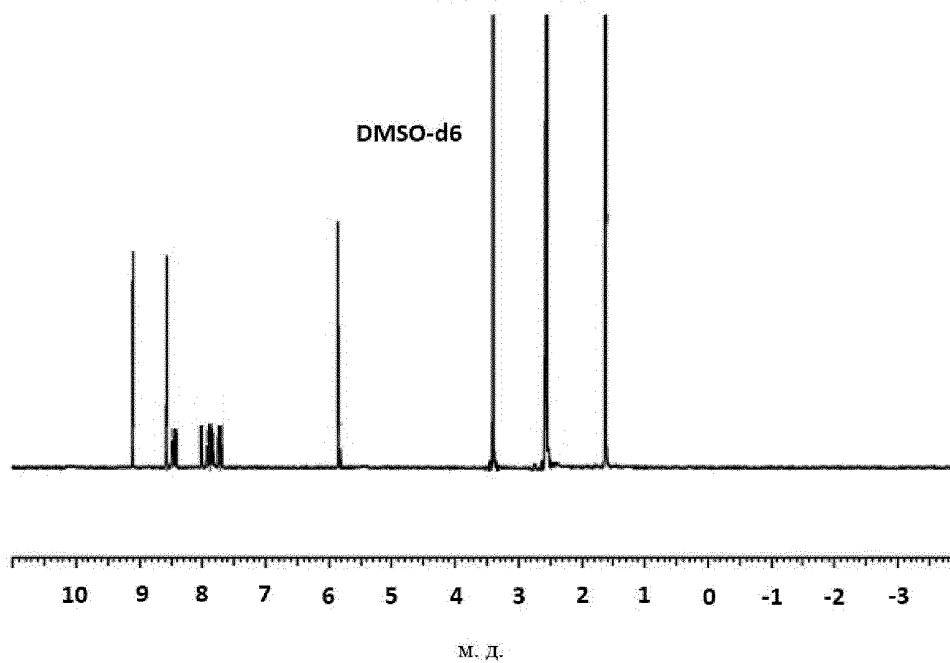
Фиг. 8



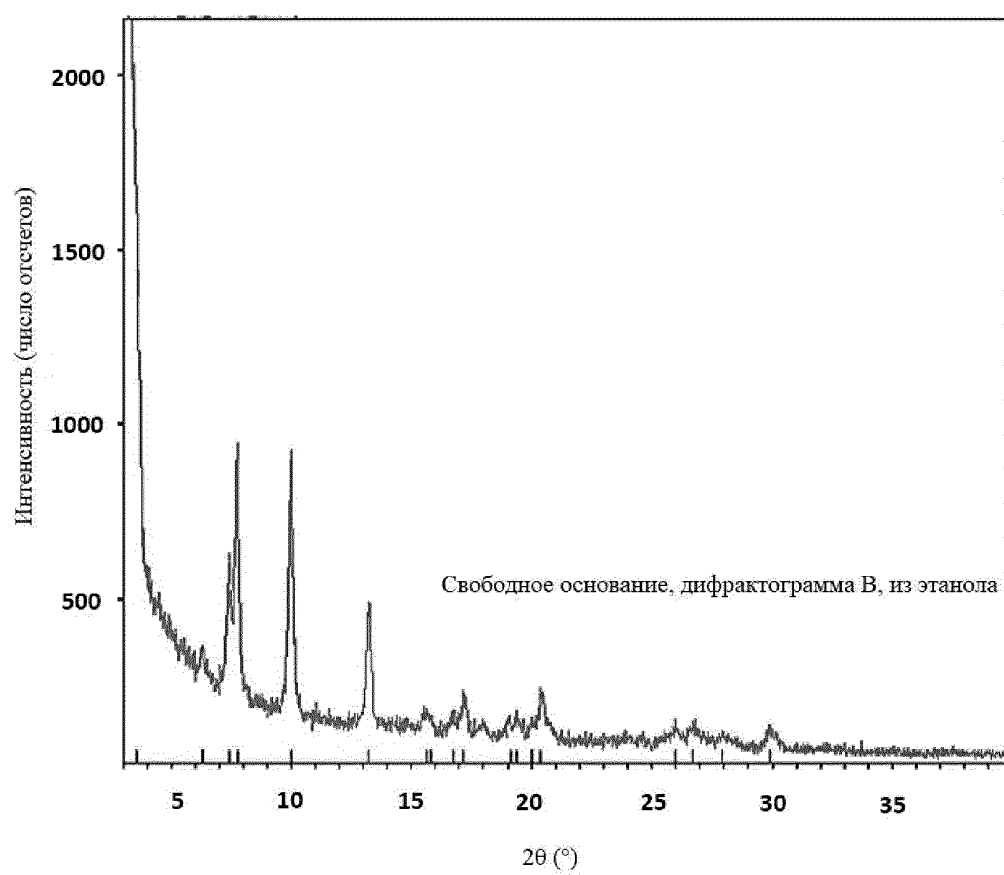
Фиг. 9



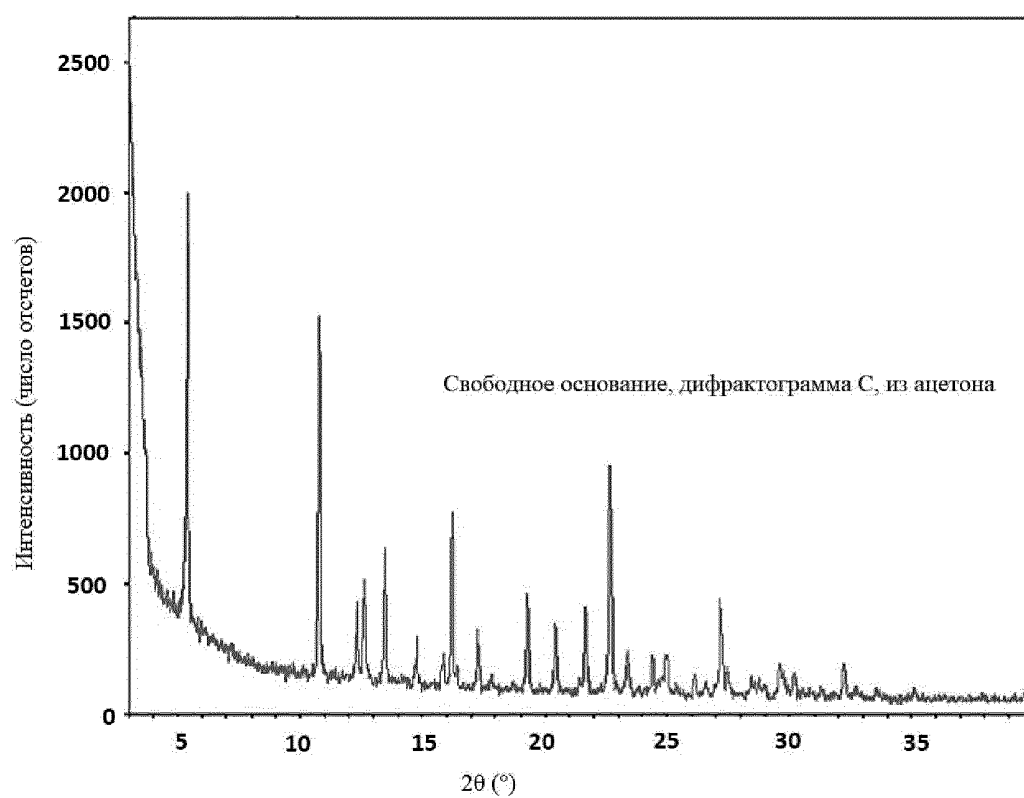
Фиг. 10А



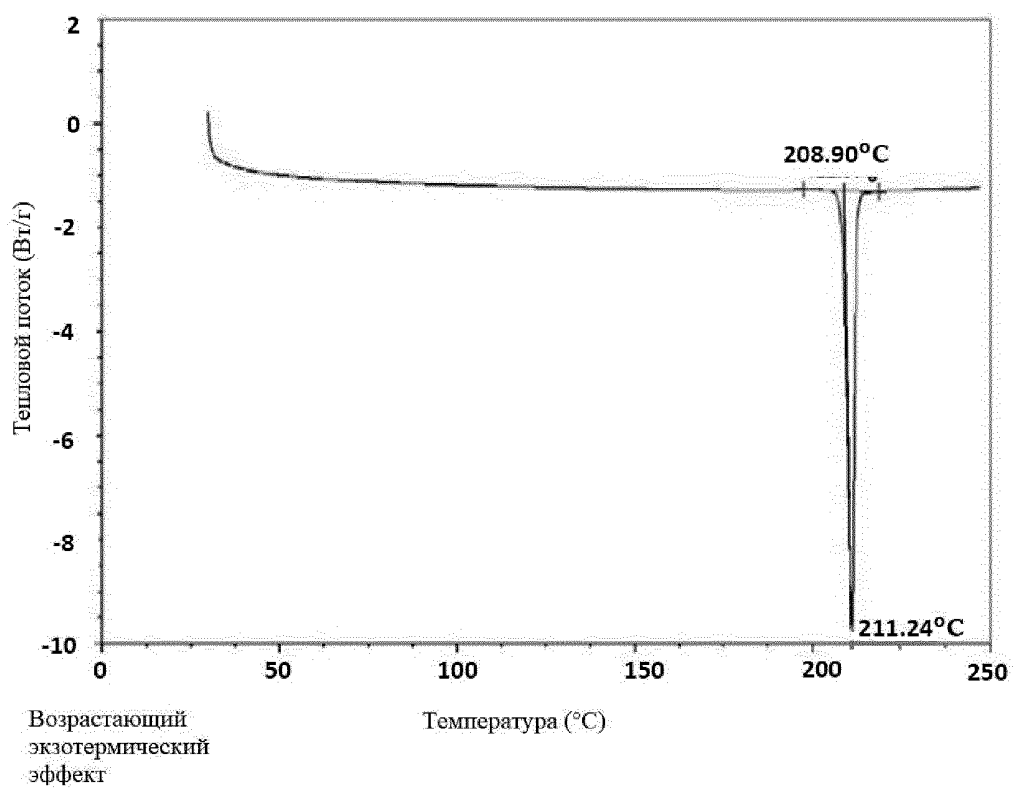
Фиг. 10В



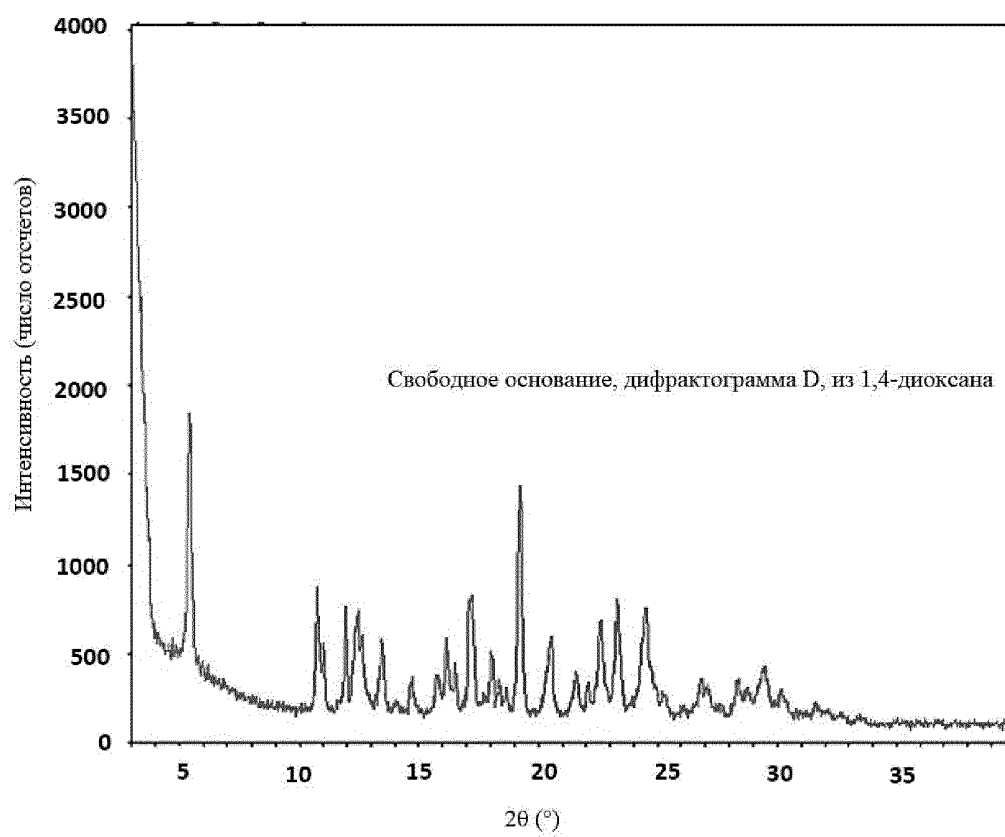
Фиг. 11



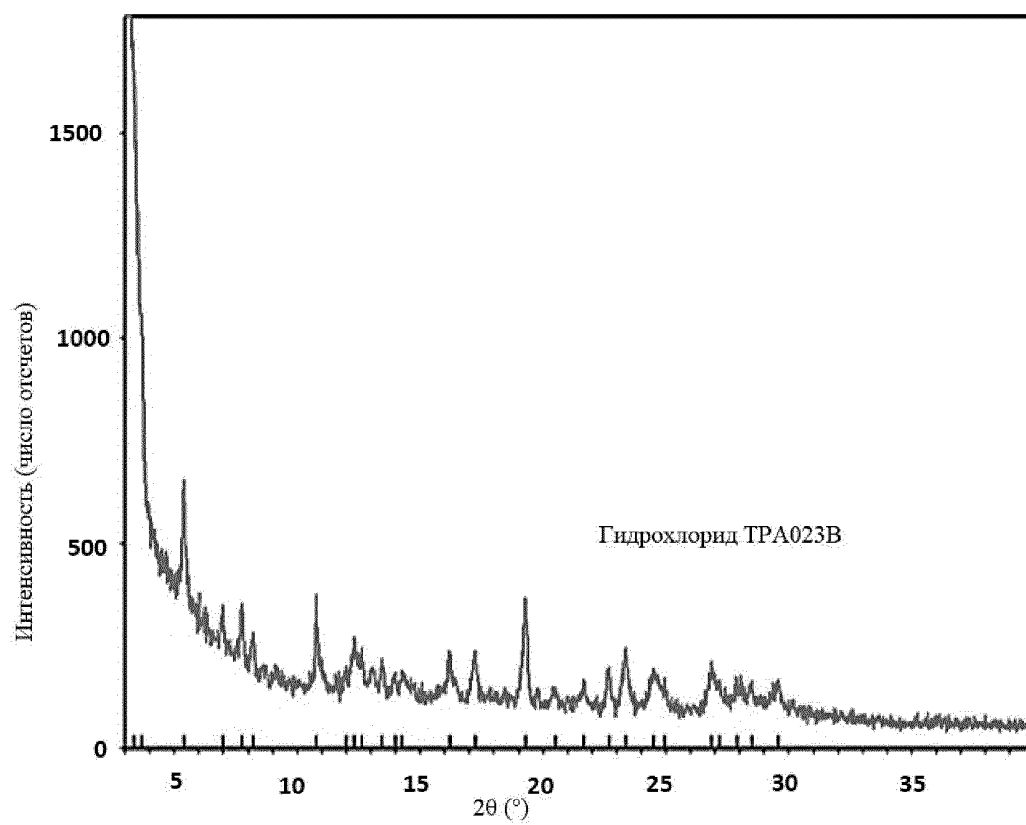
Фиг. 12



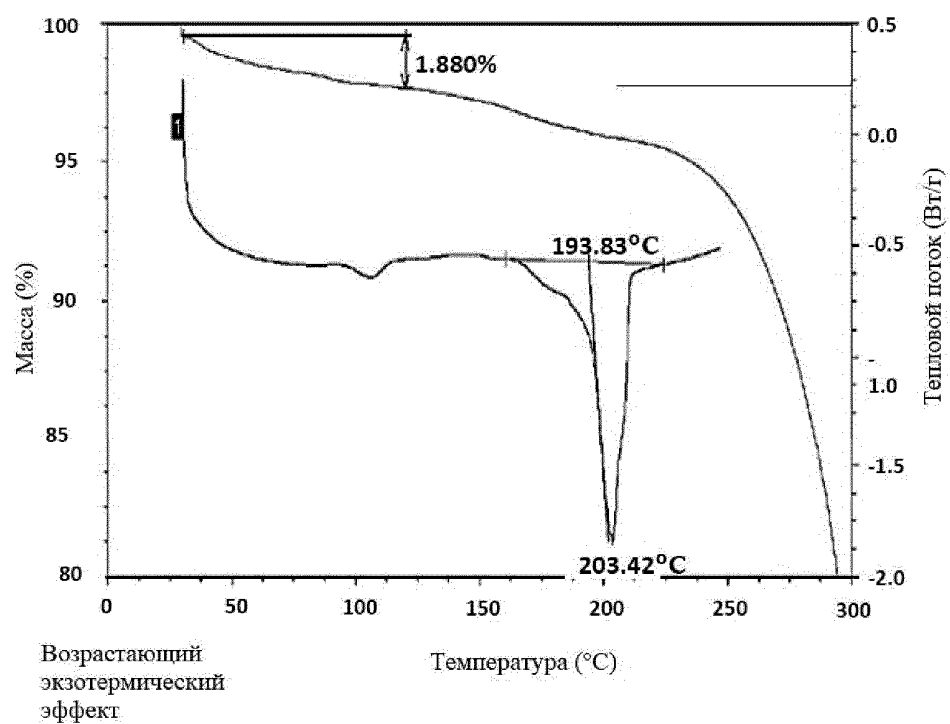
Фиг. 13



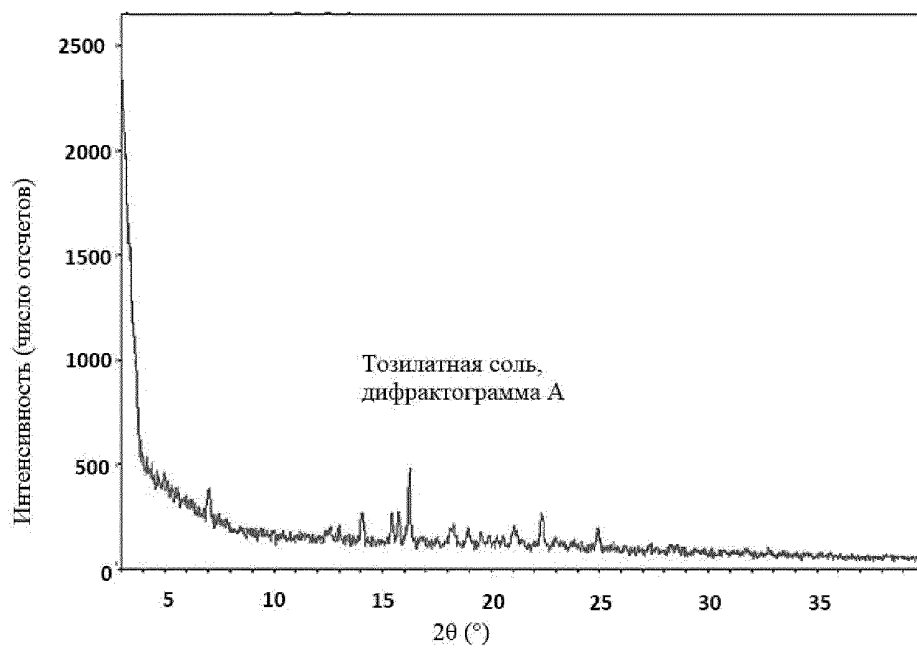
Фиг. 14



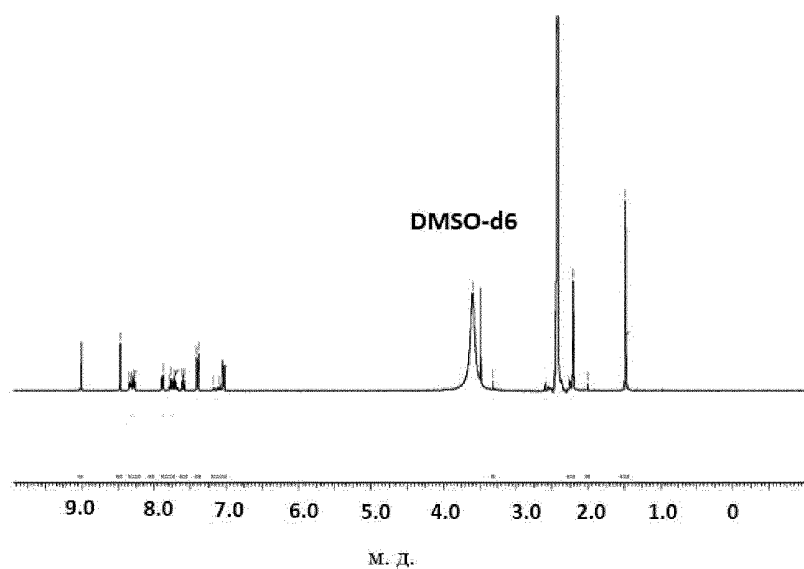
Фиг. 15



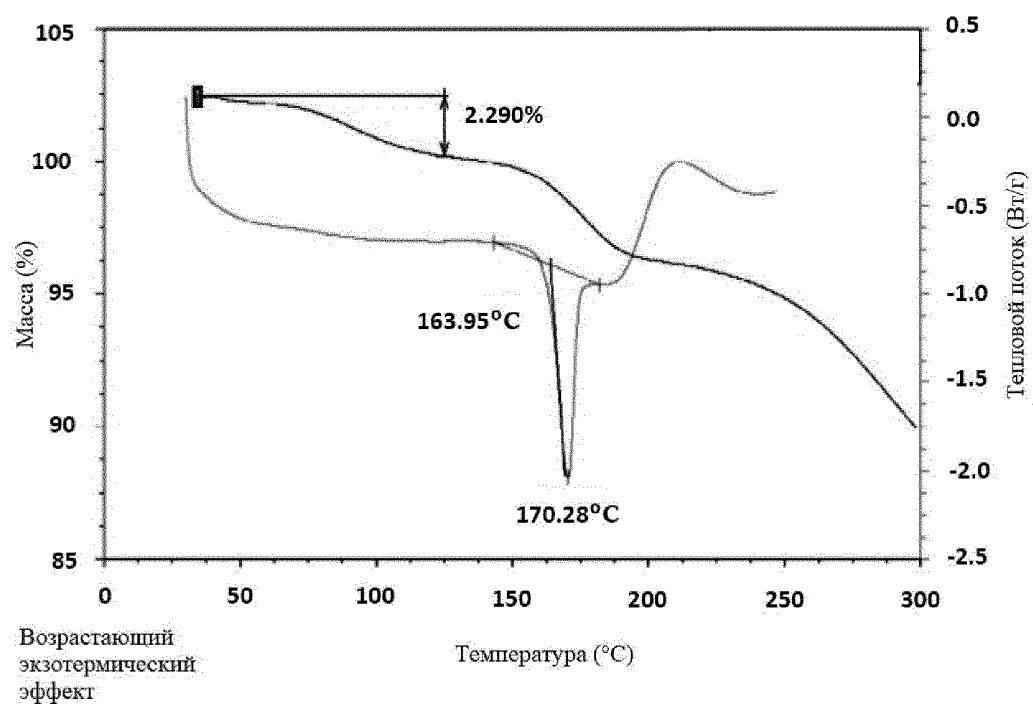
Фиг. 16



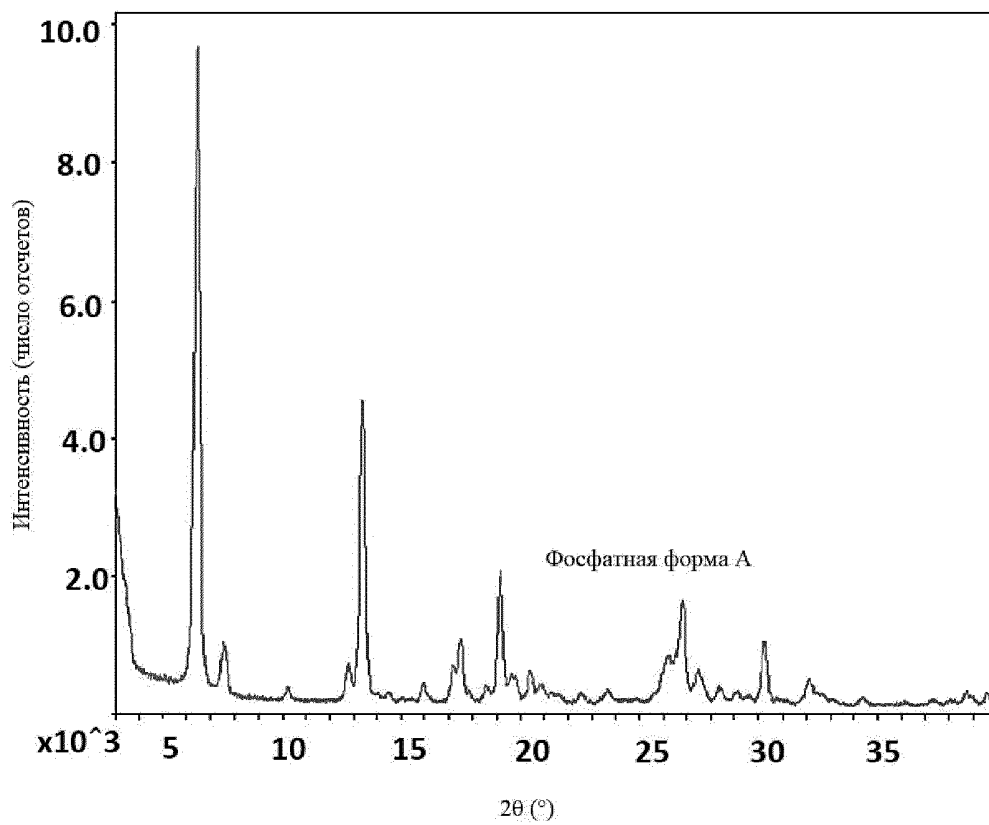
Фиг. 17А



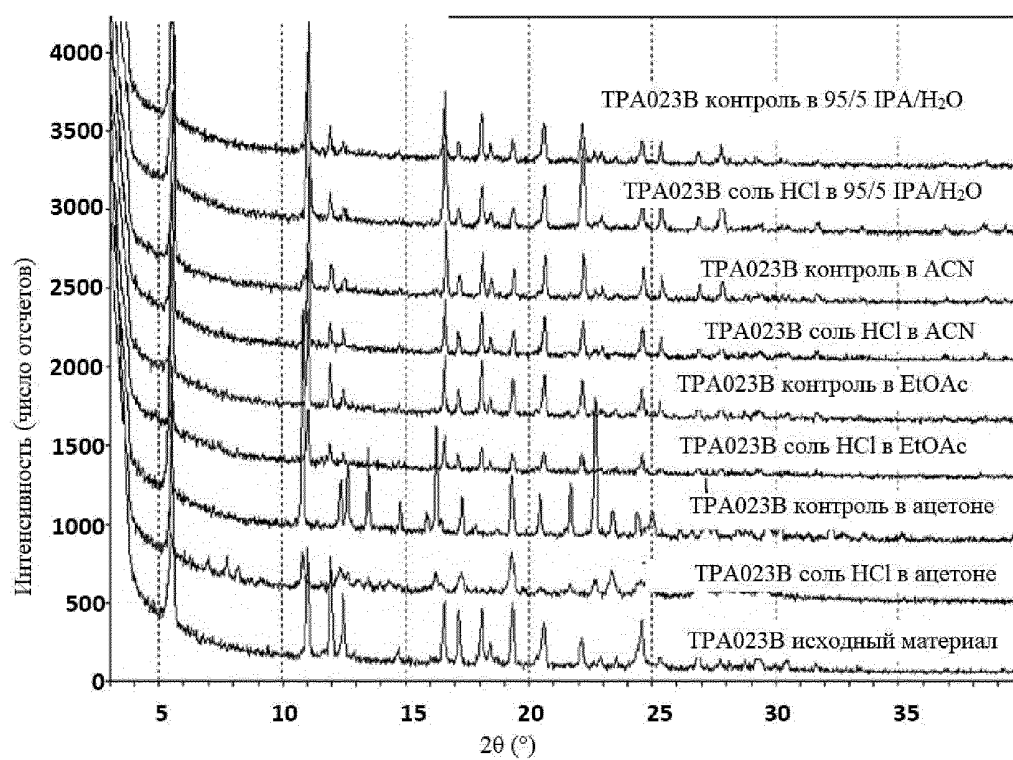
Фиг. 17В



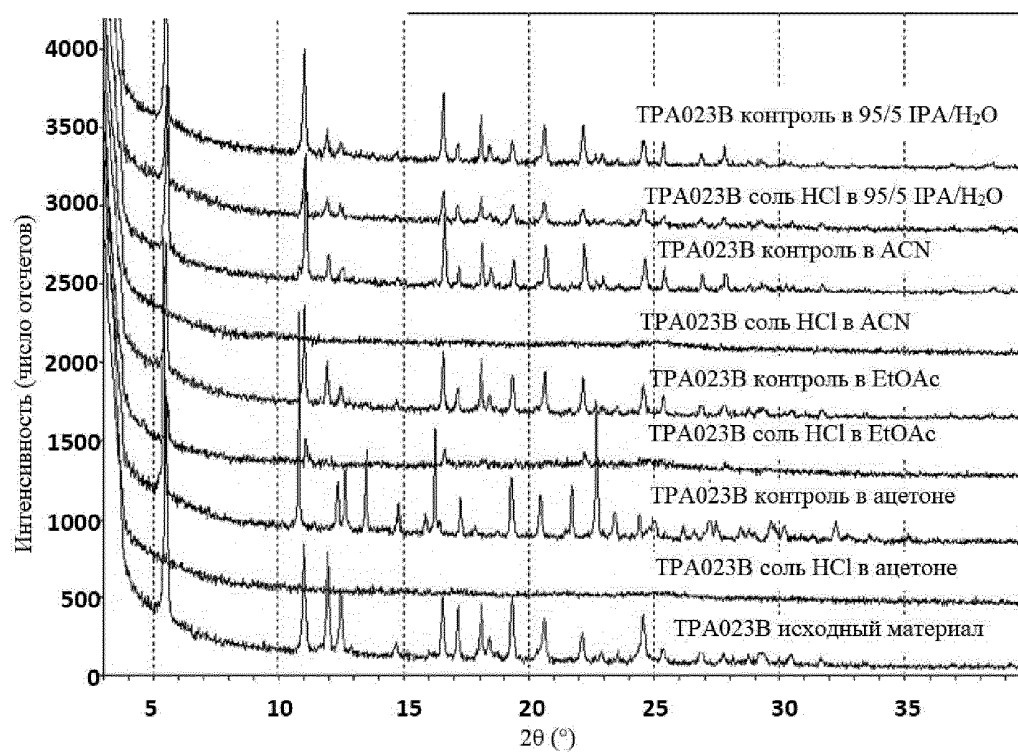
Фиг. 18



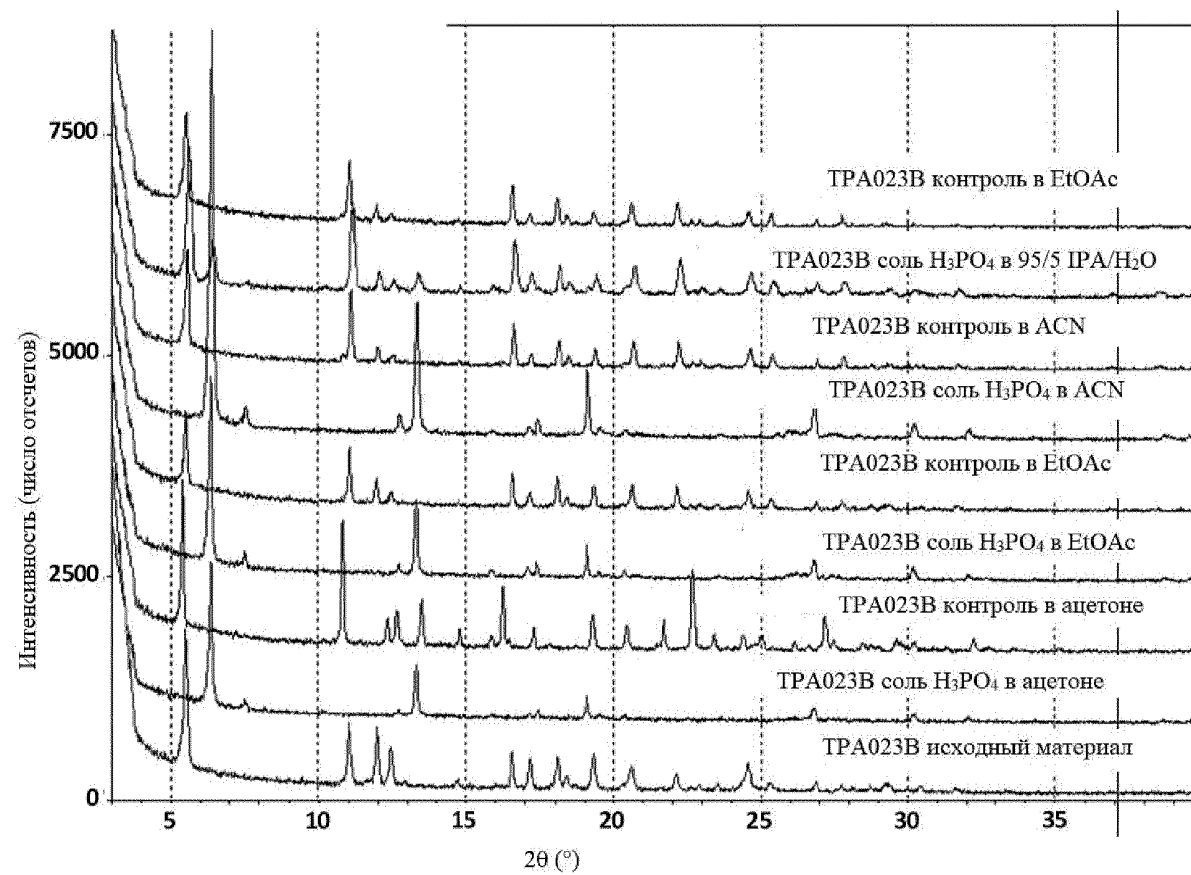
Фиг. 19



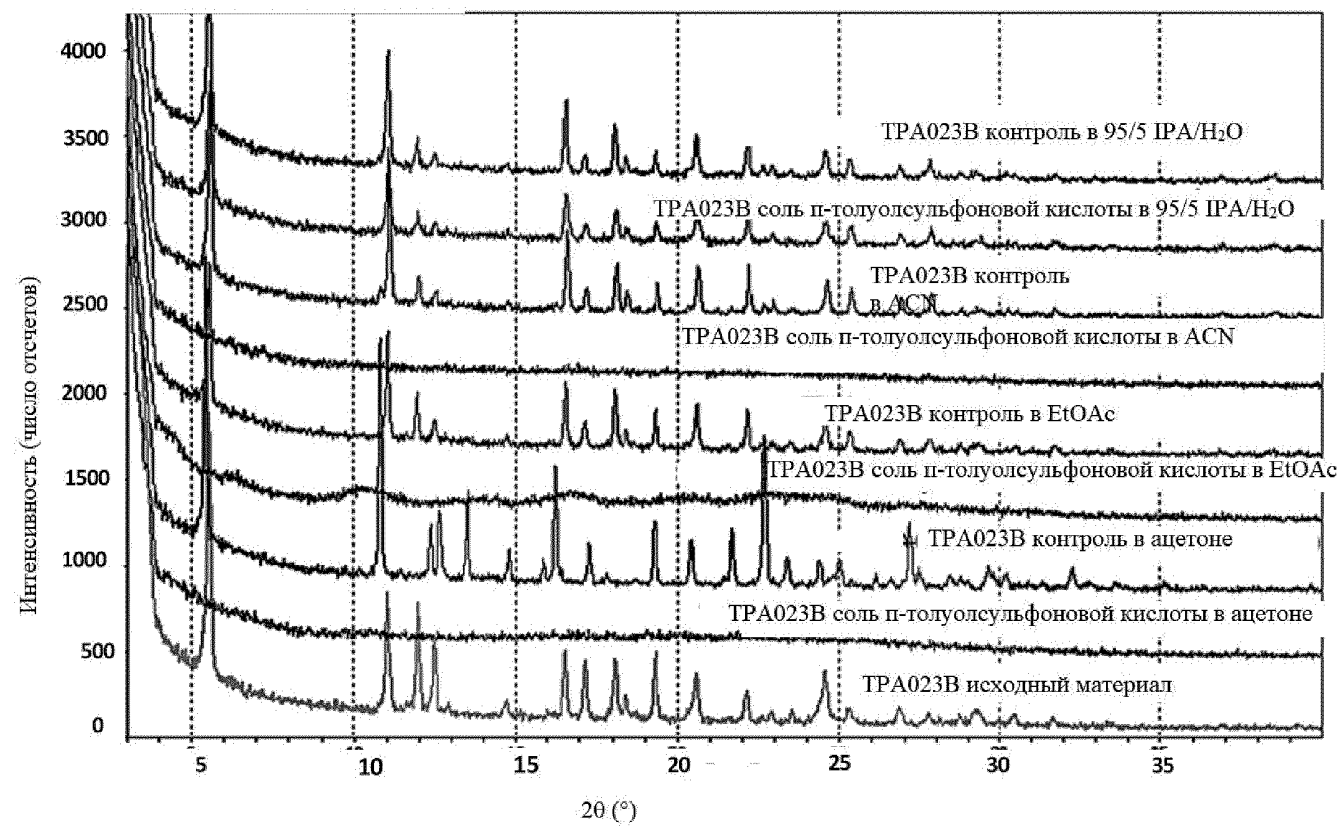
Фиг. 20



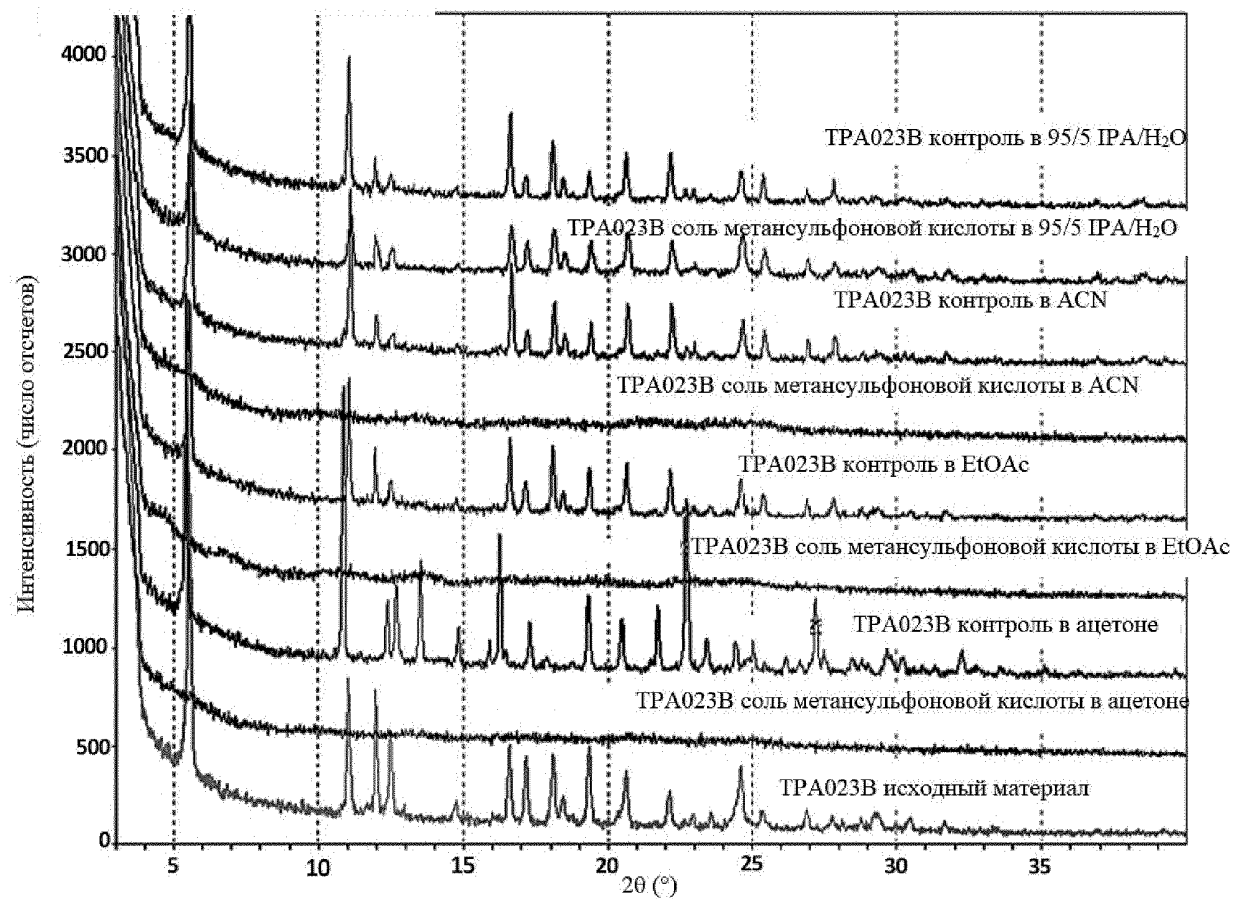
Фиг. 21



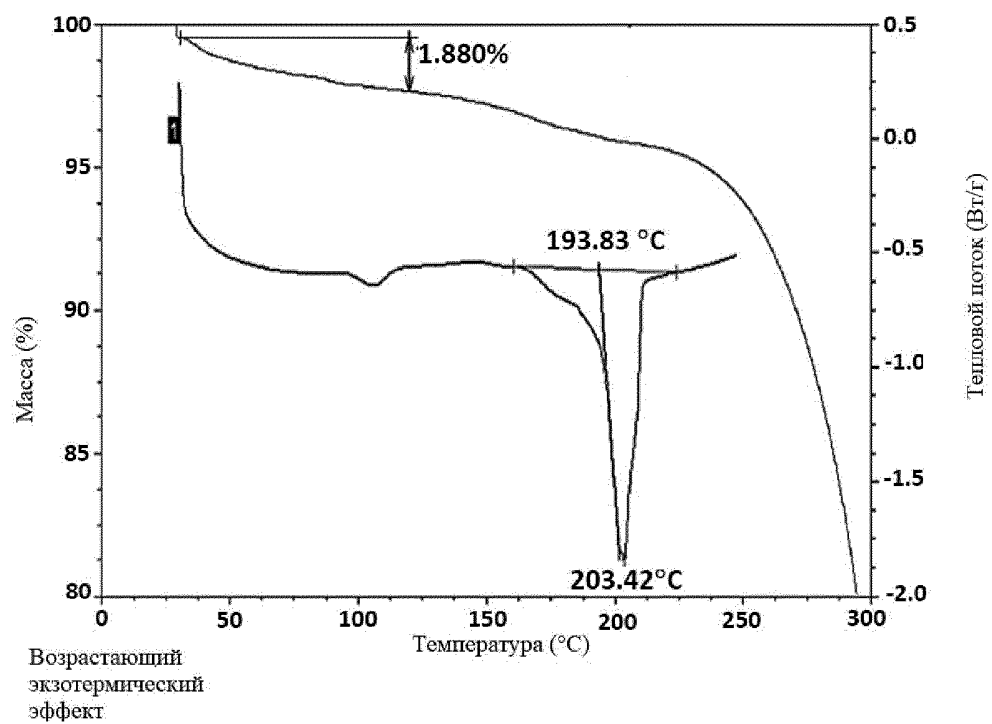
Фиг. 22



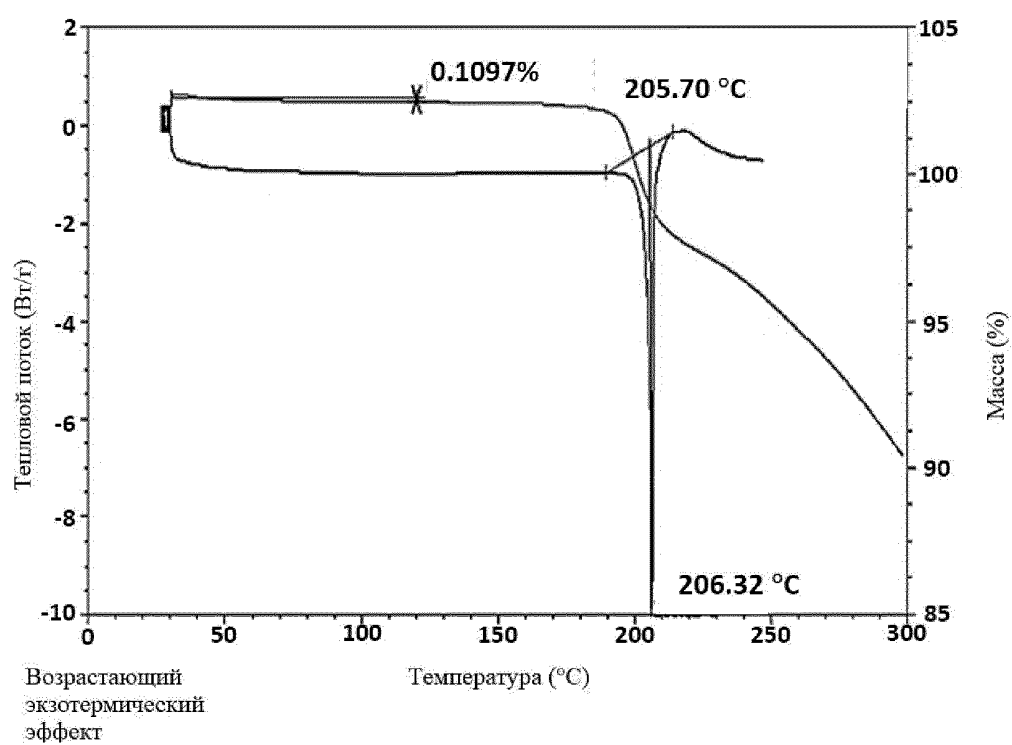
Фиг. 23



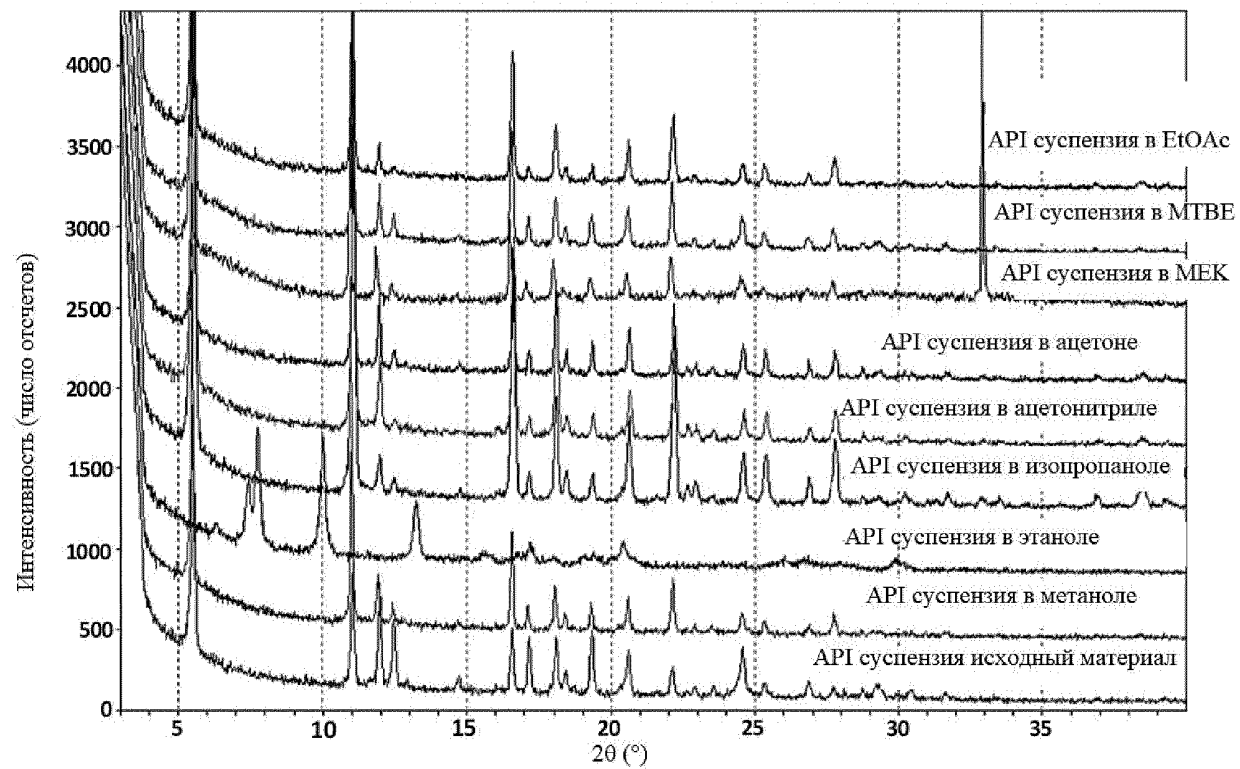
Фиг. 24



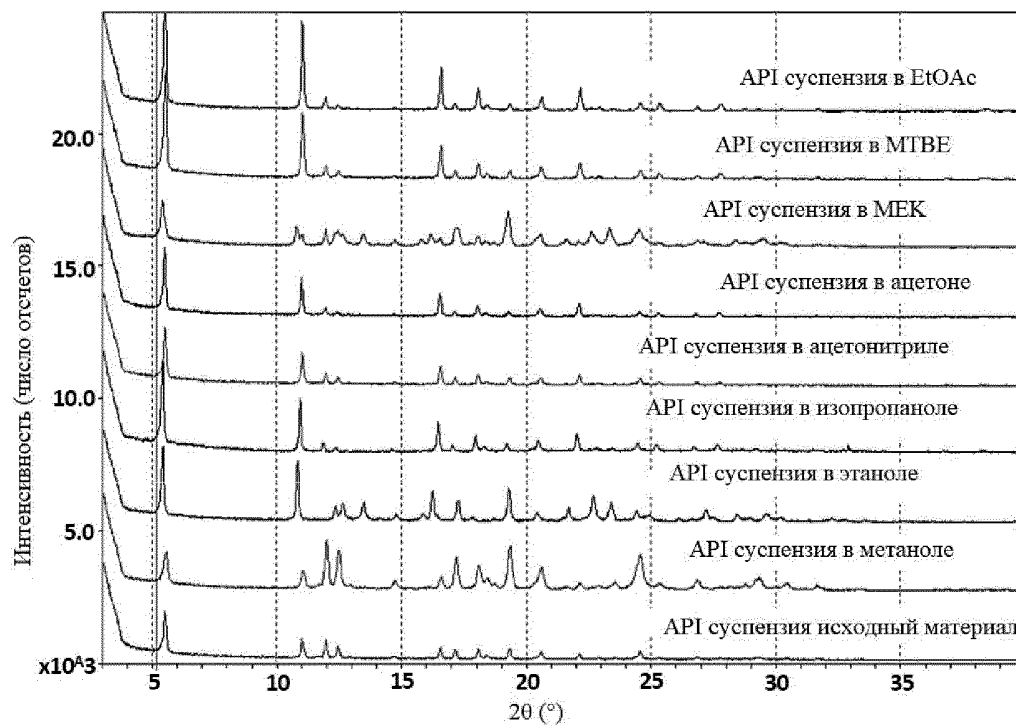
Фиг. 25



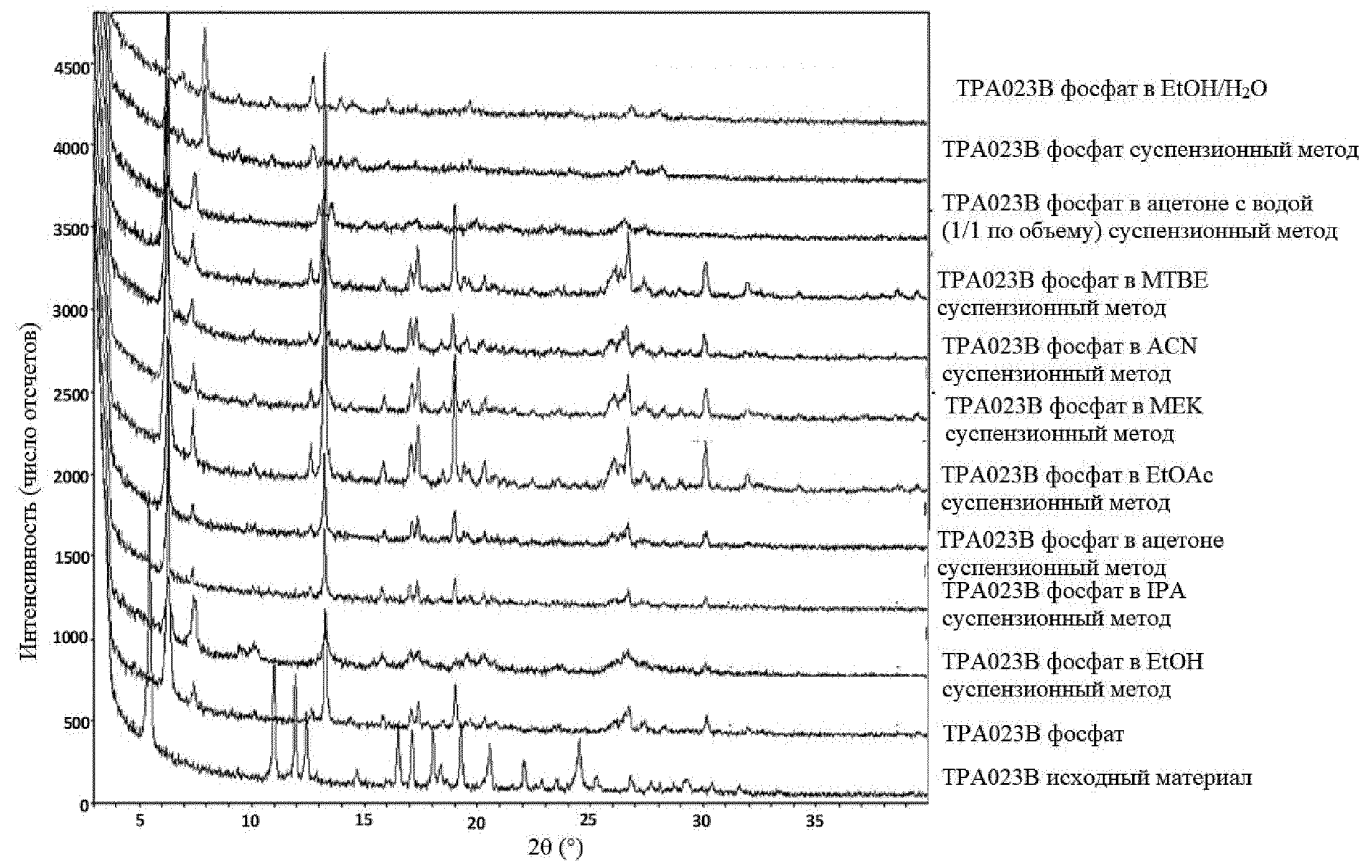
Фиг. 26



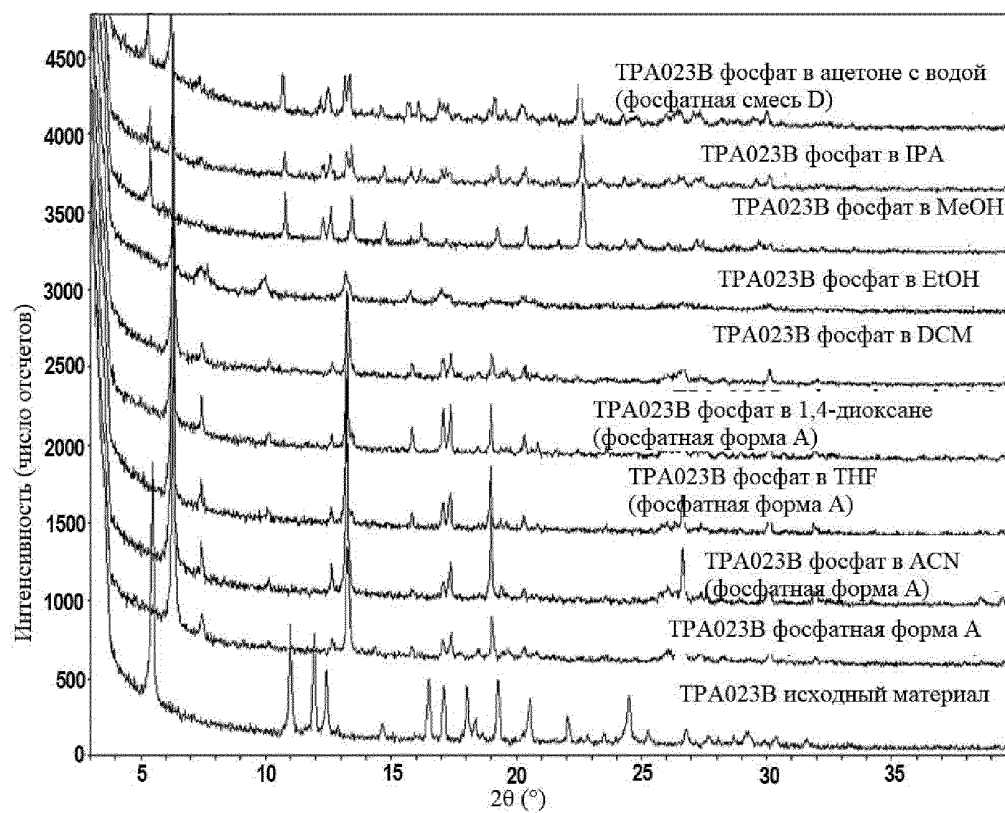
Фиг. 27



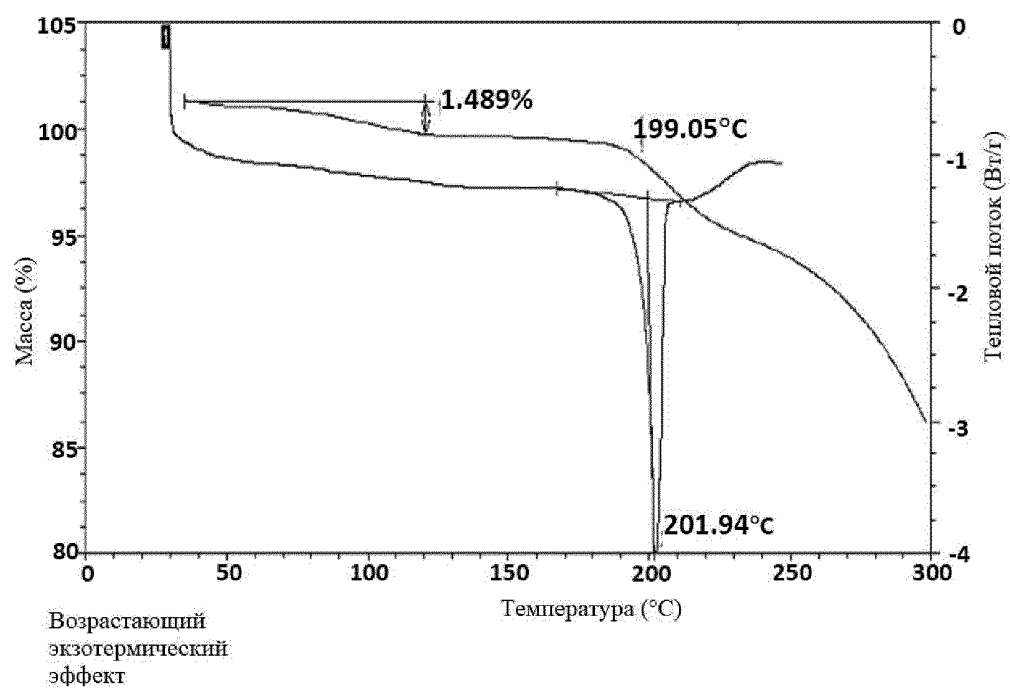
Фиг. 28



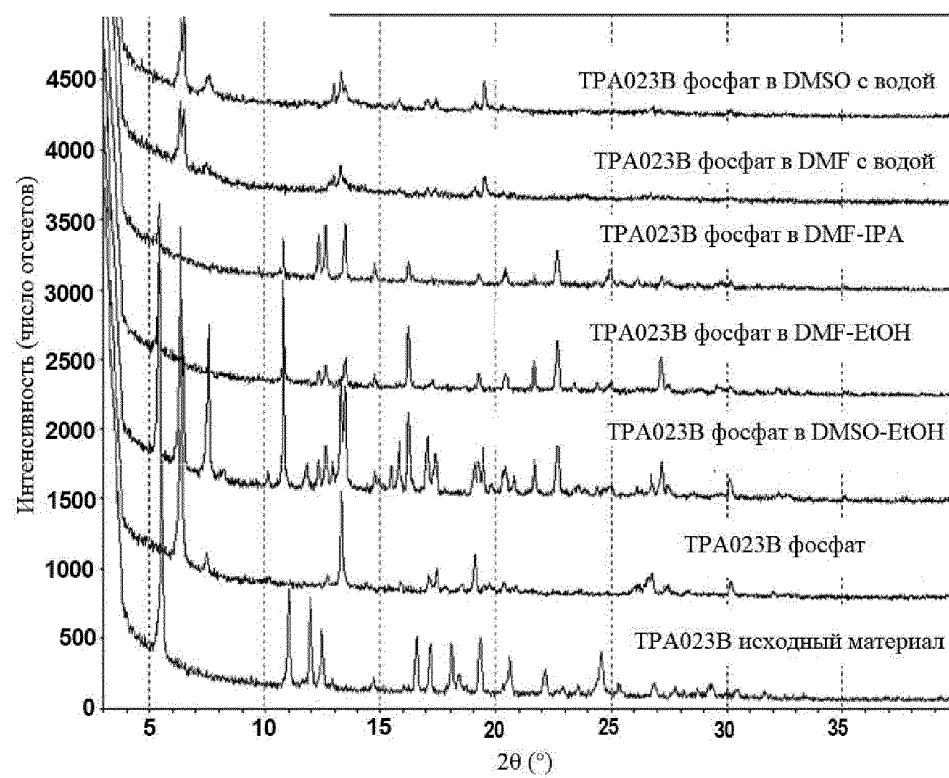
Фиг. 29



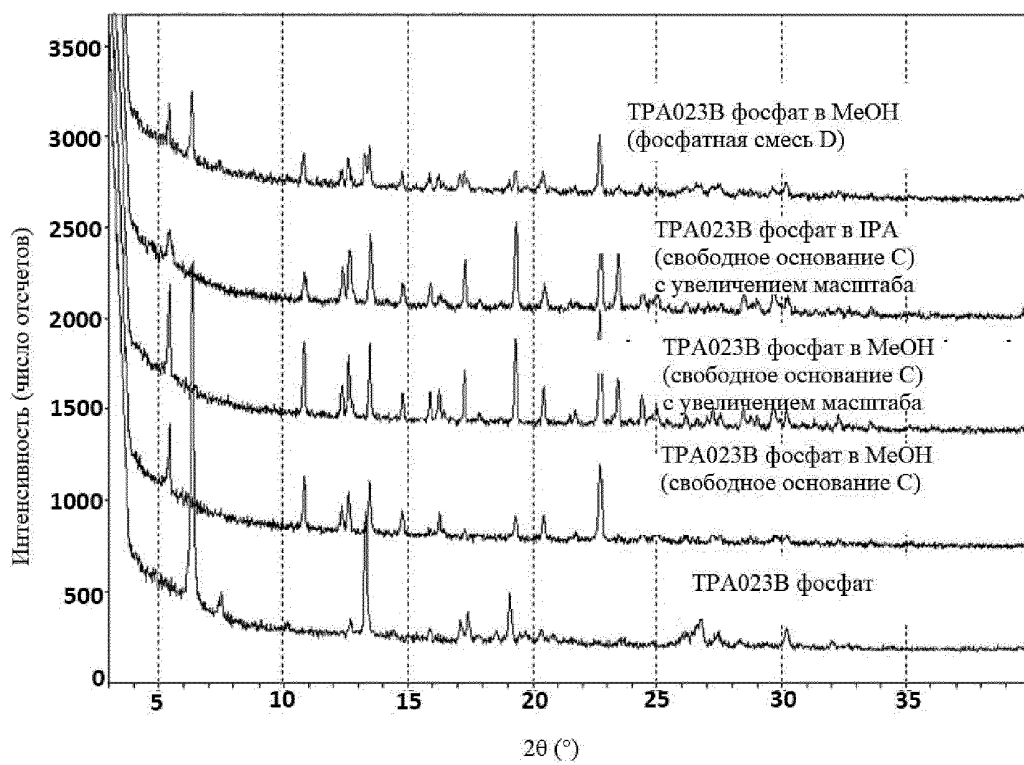
Фиг. 30



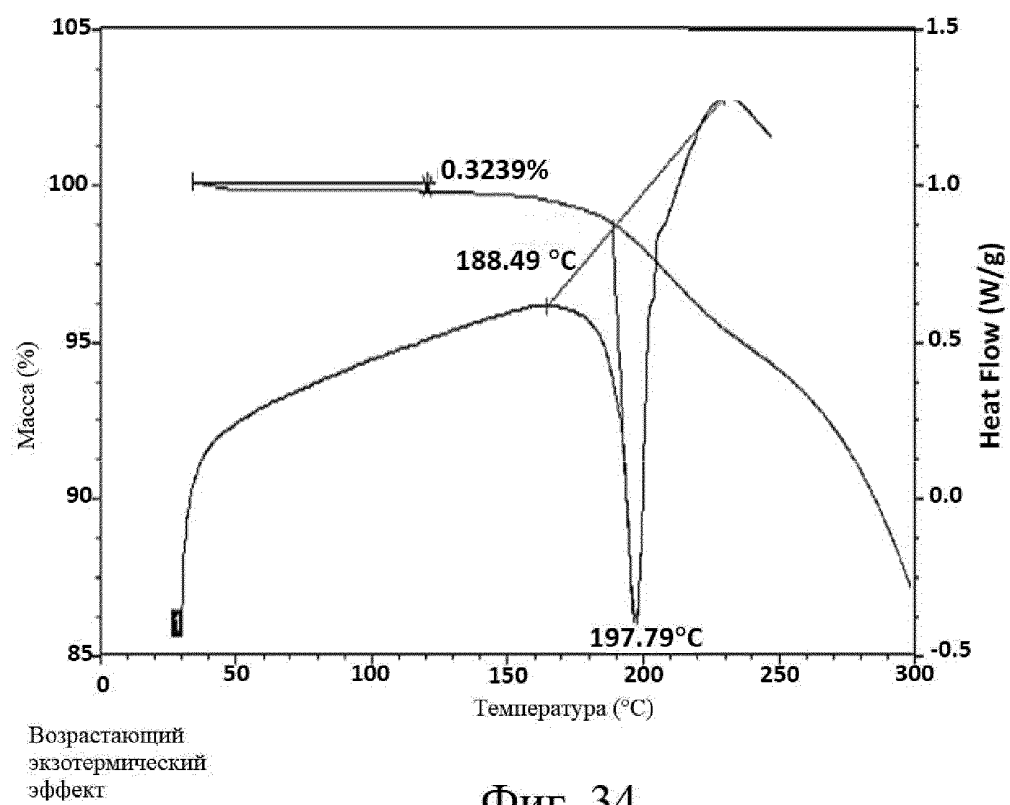
Фиг. 31



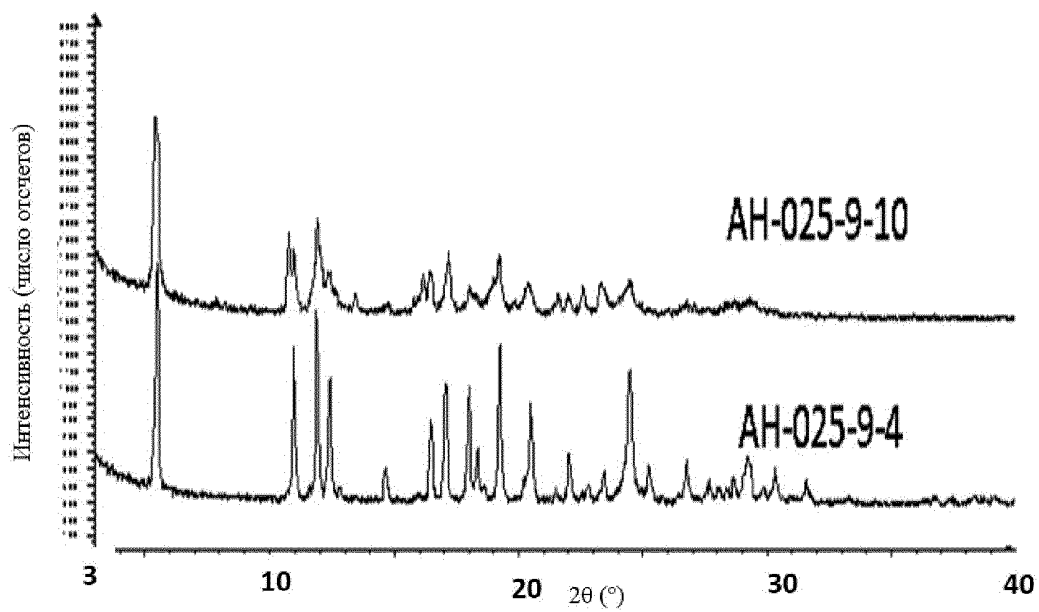
Фиг. 32



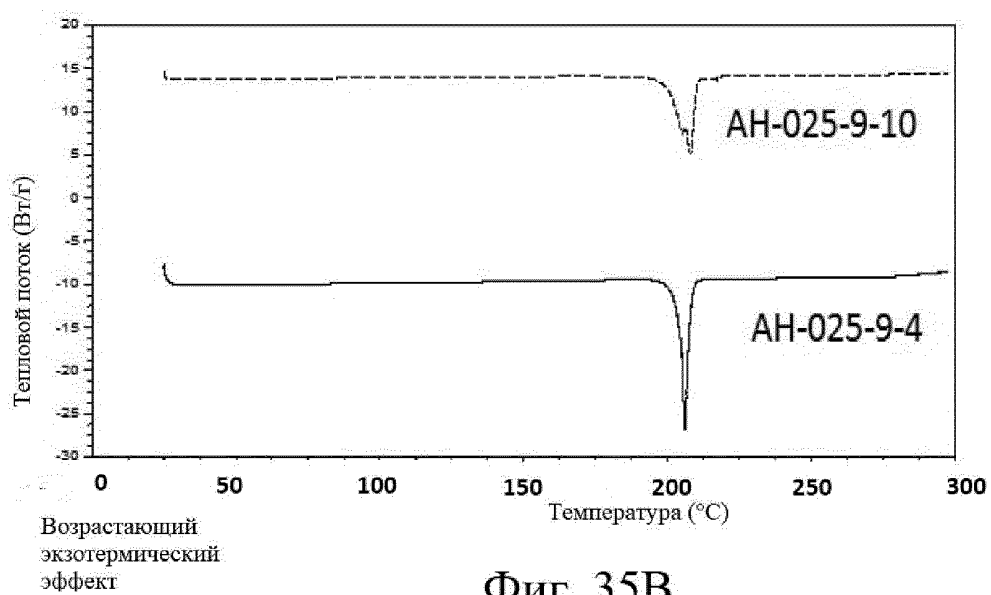
Фиг. 33



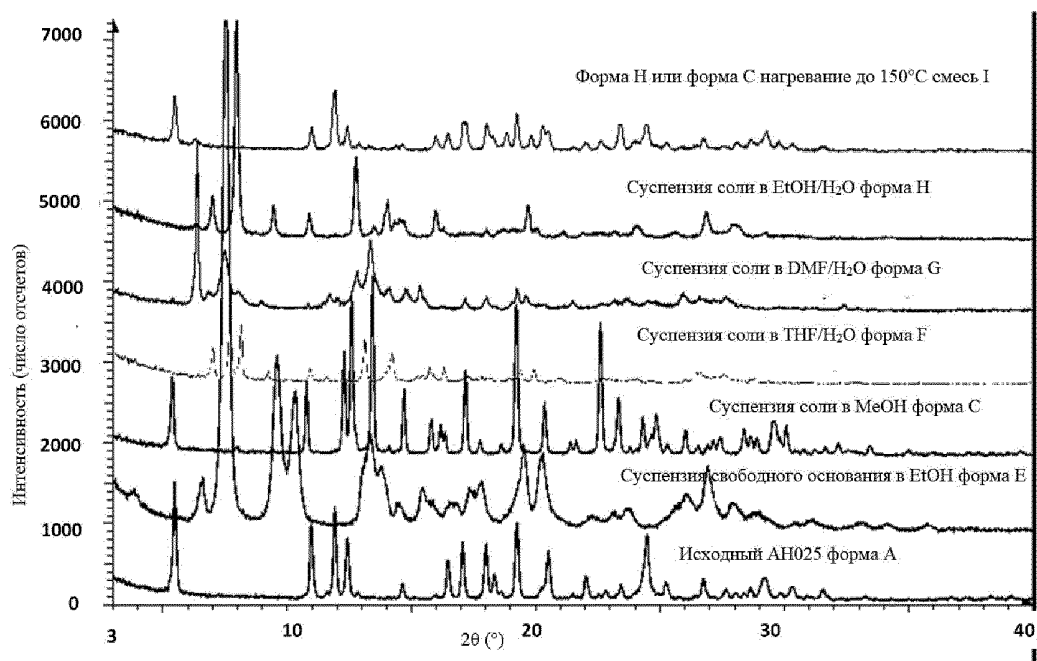
Фиг. 34



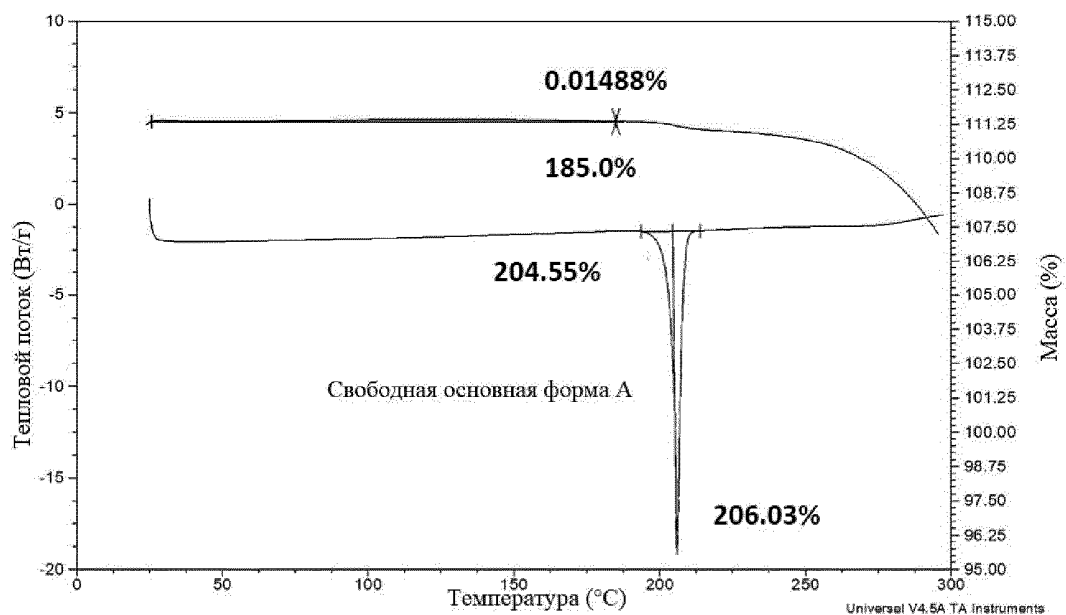
Фиг. 35А



Фиг. 35В

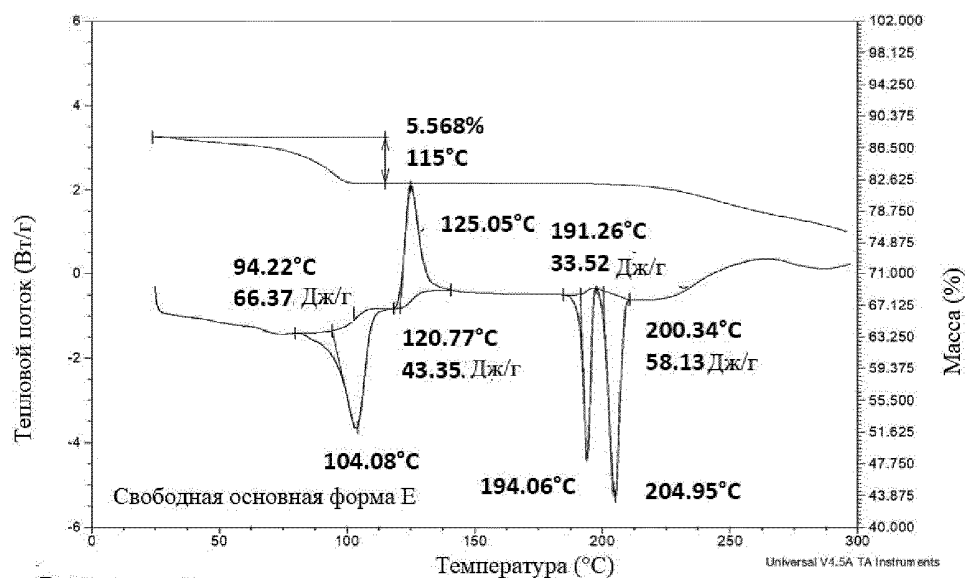


Фиг. 36А



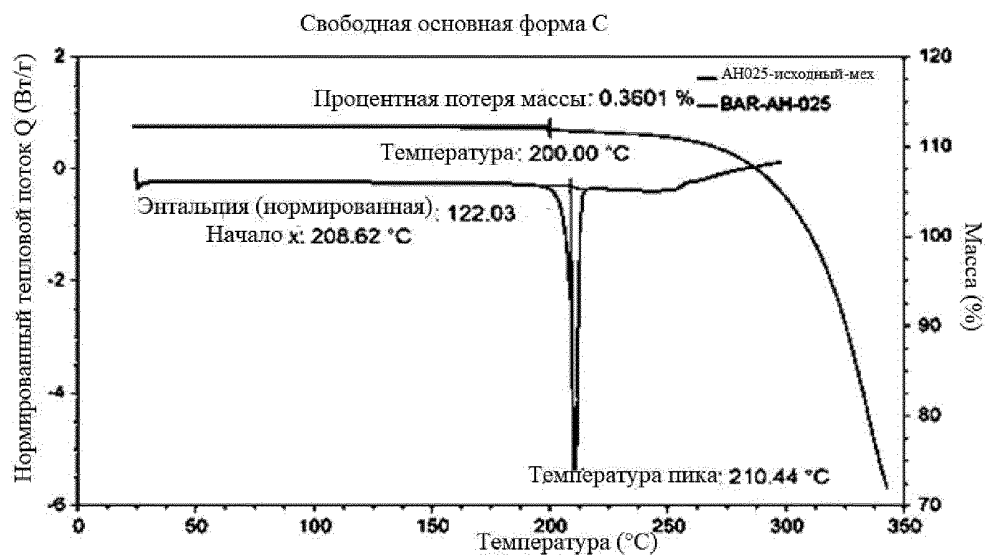
Возрастающий
экзотермический
эффект

Фиг. 36В

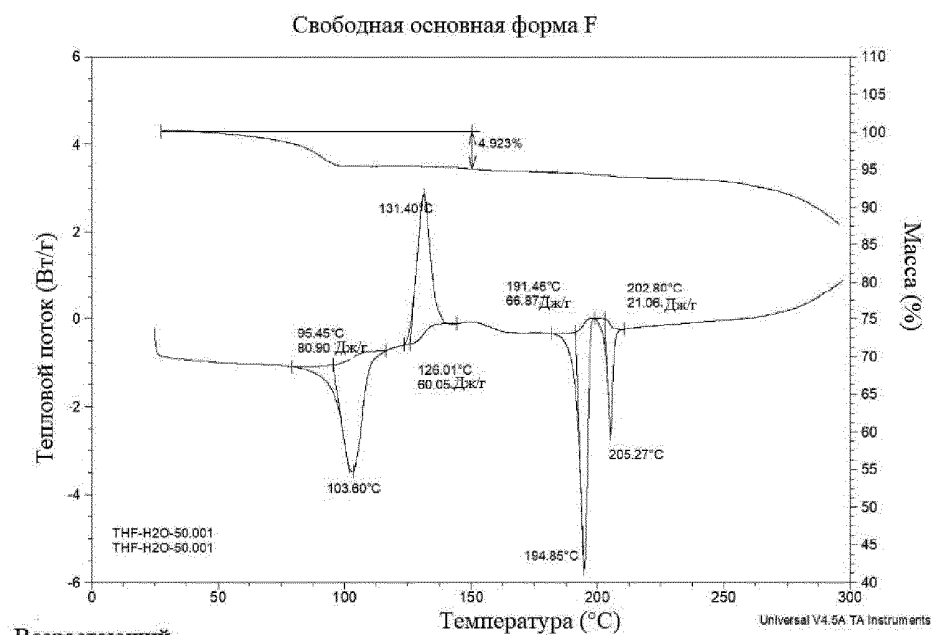


Возрастающий
экзотермический
эффект

Фиг. 36С

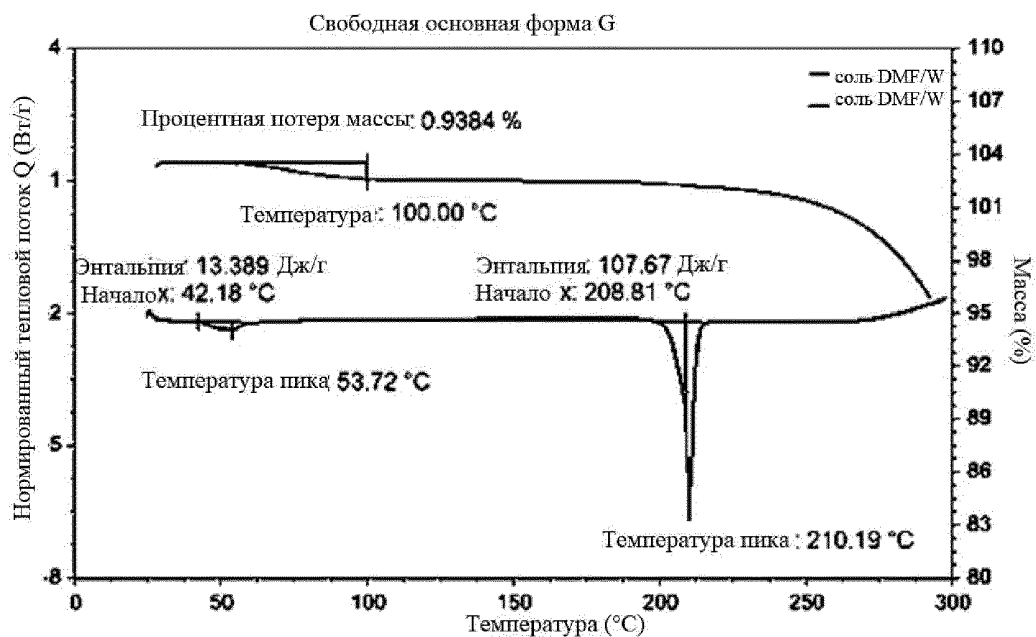


Фиг. 36D

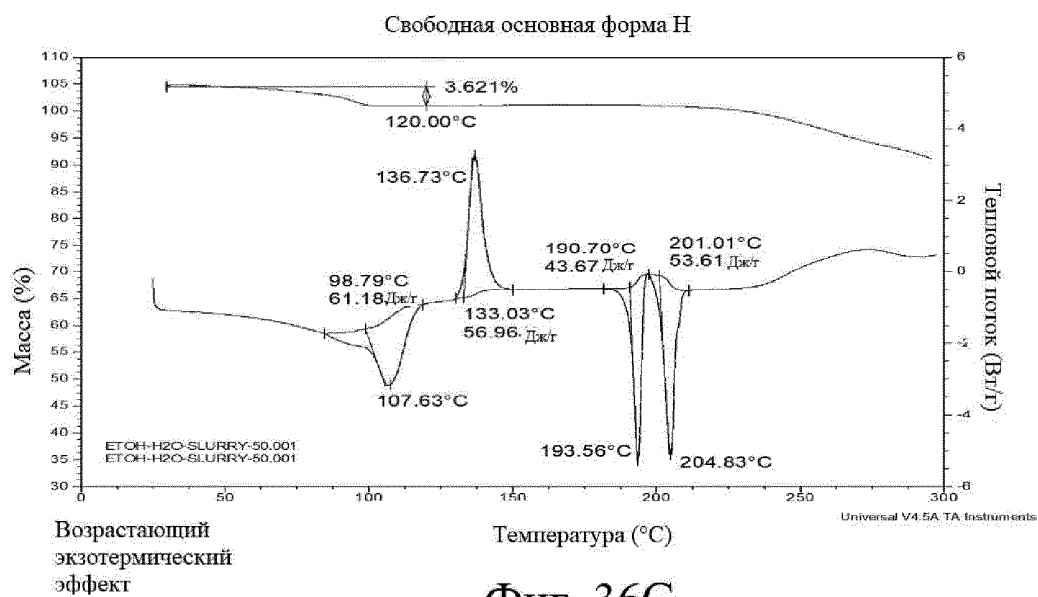


Возрастающий
экзотермический
эффект

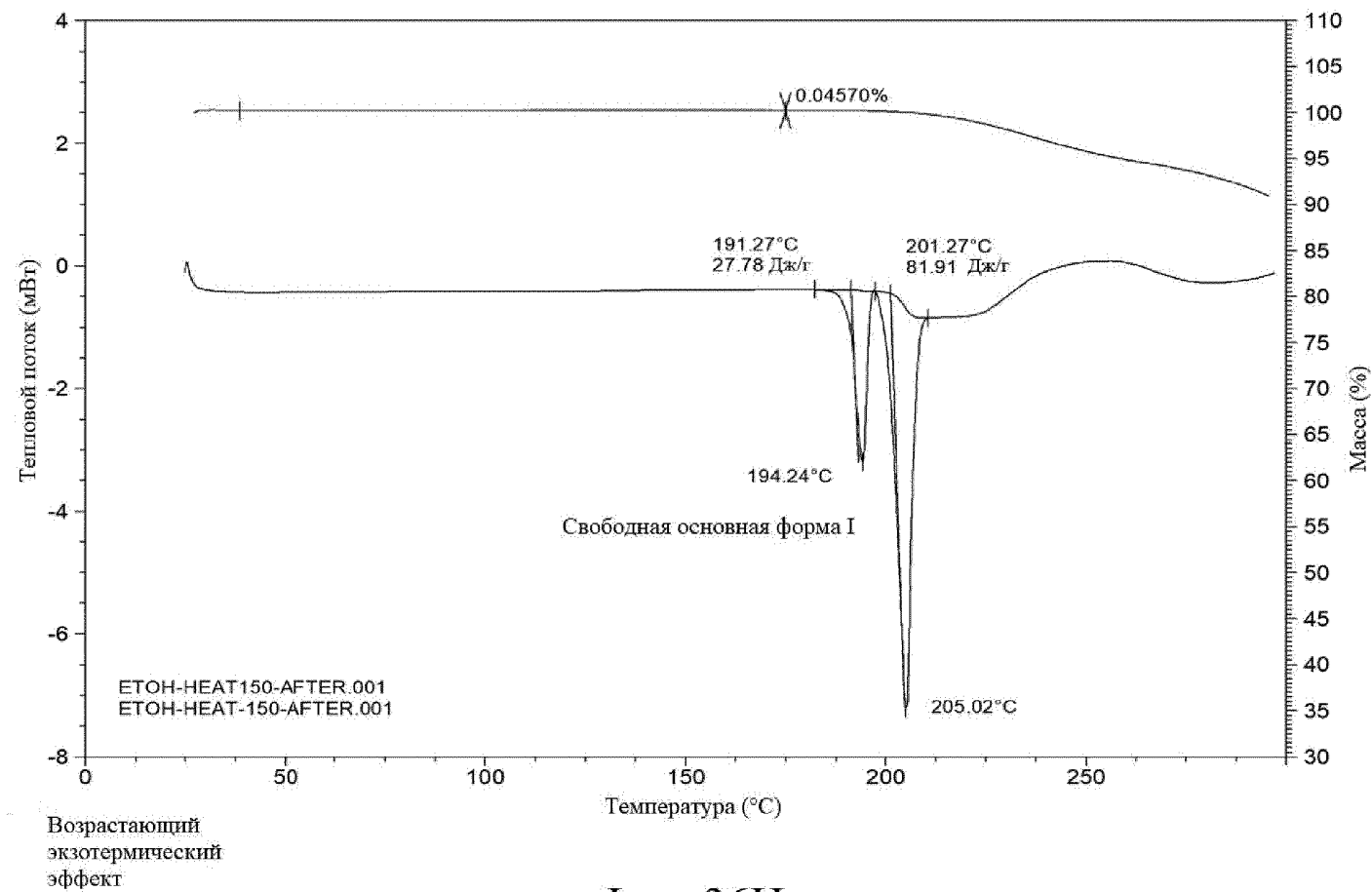
Фиг. 36E



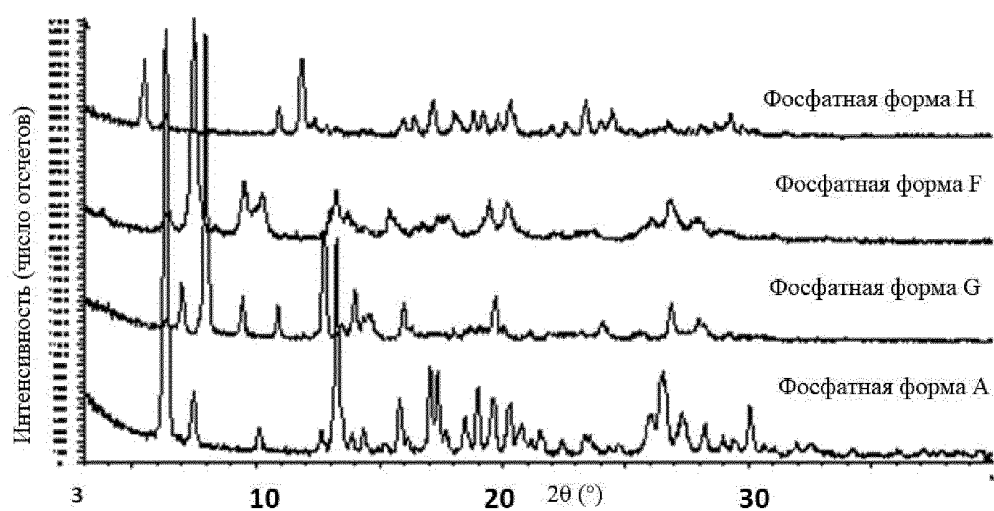
Фиг. 36F



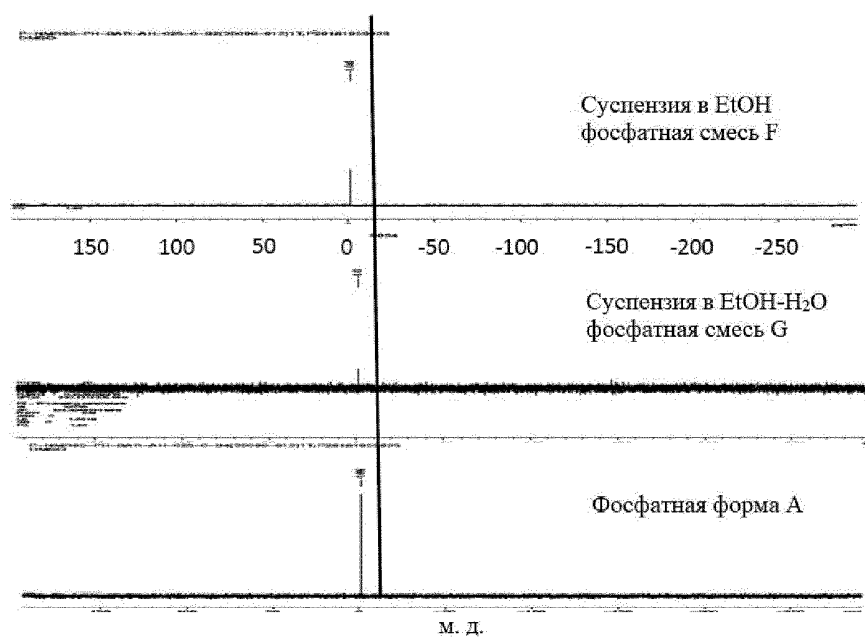
Фиг. 36G



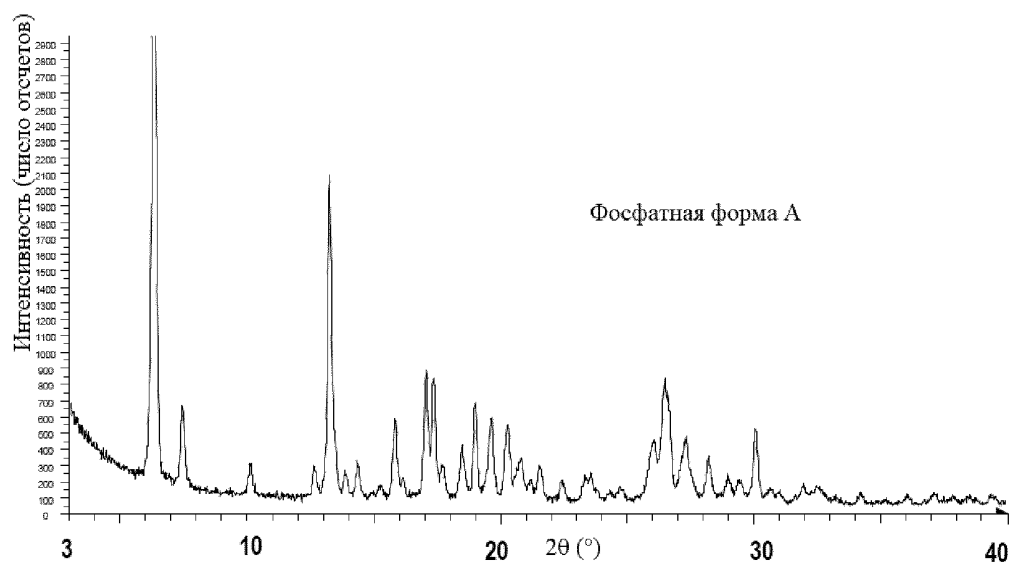
Фиг. 36H



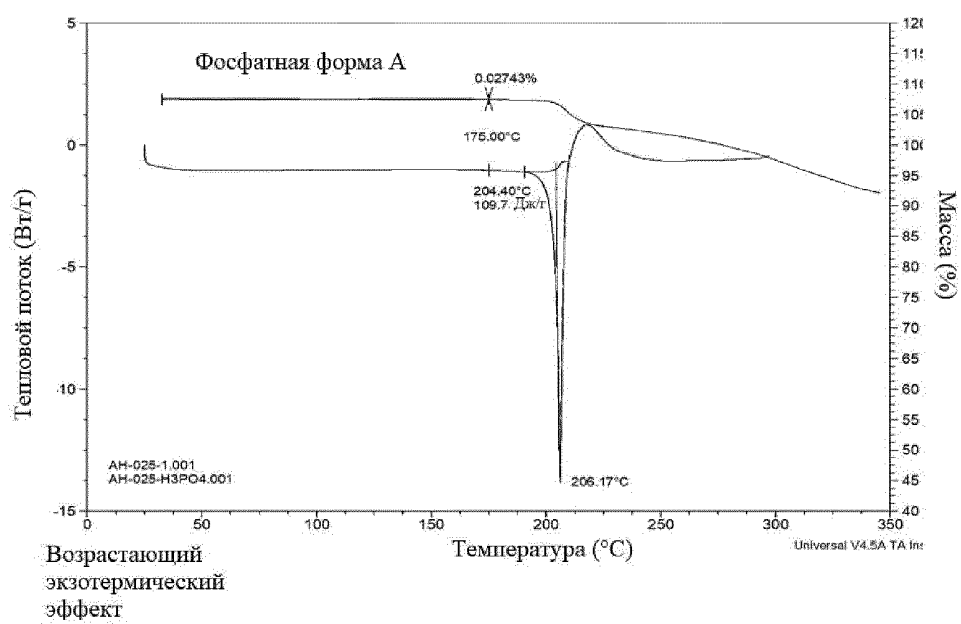
Фиг. 37А



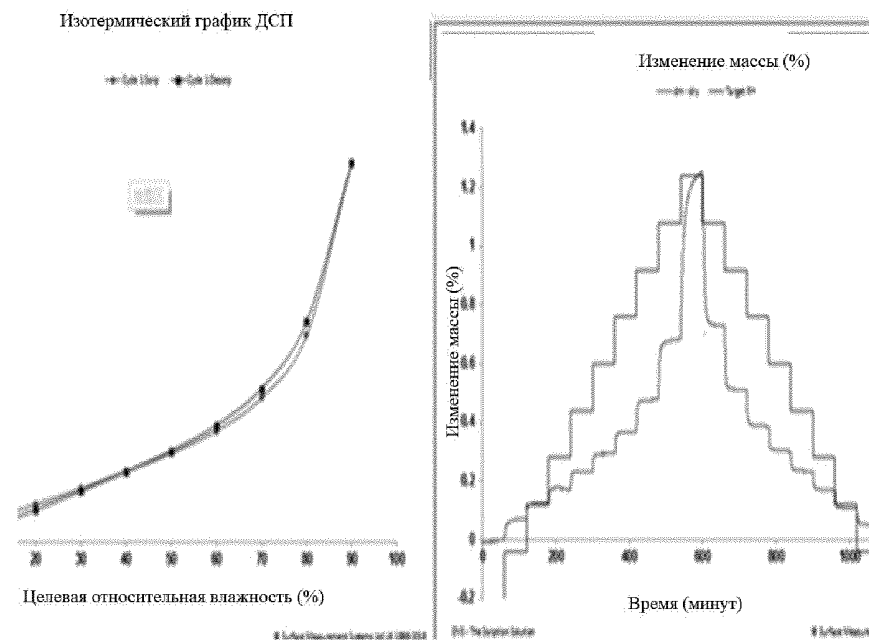
Фиг. 37В



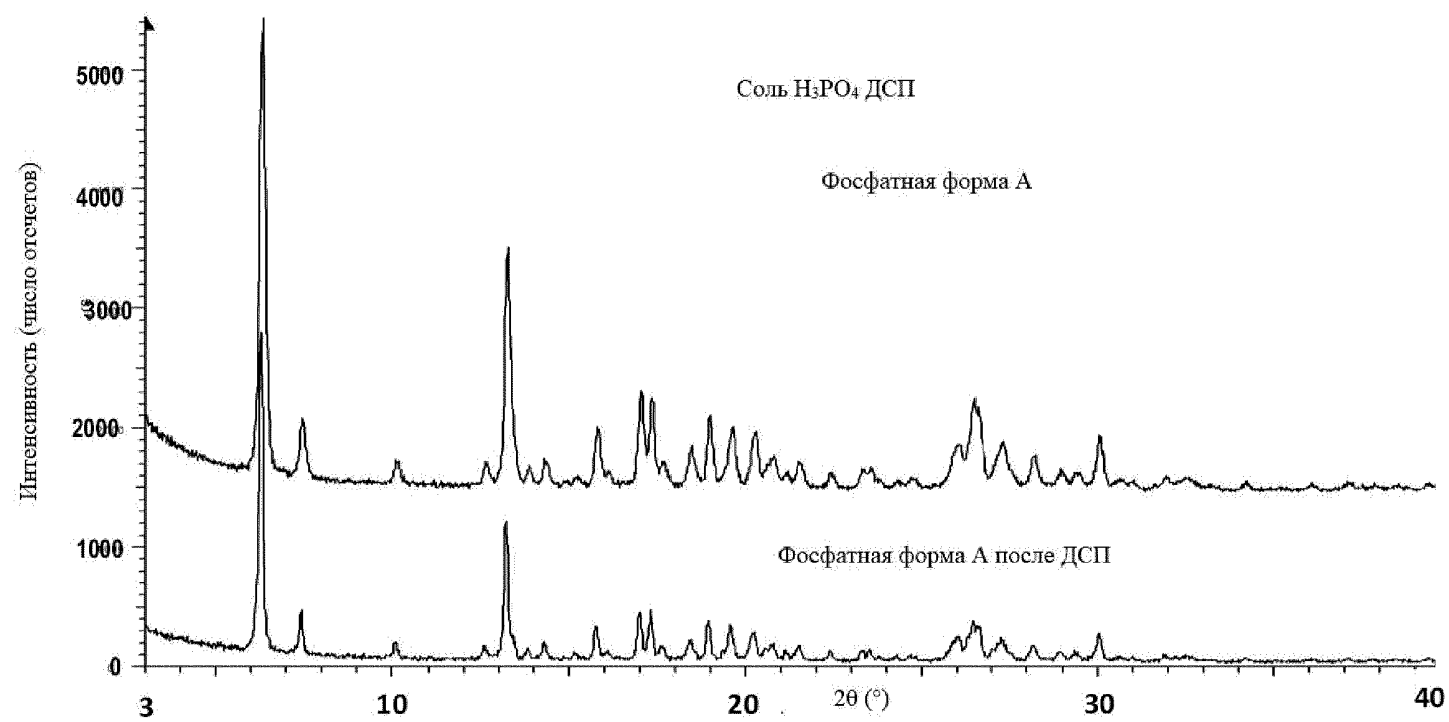
Фиг. 38А



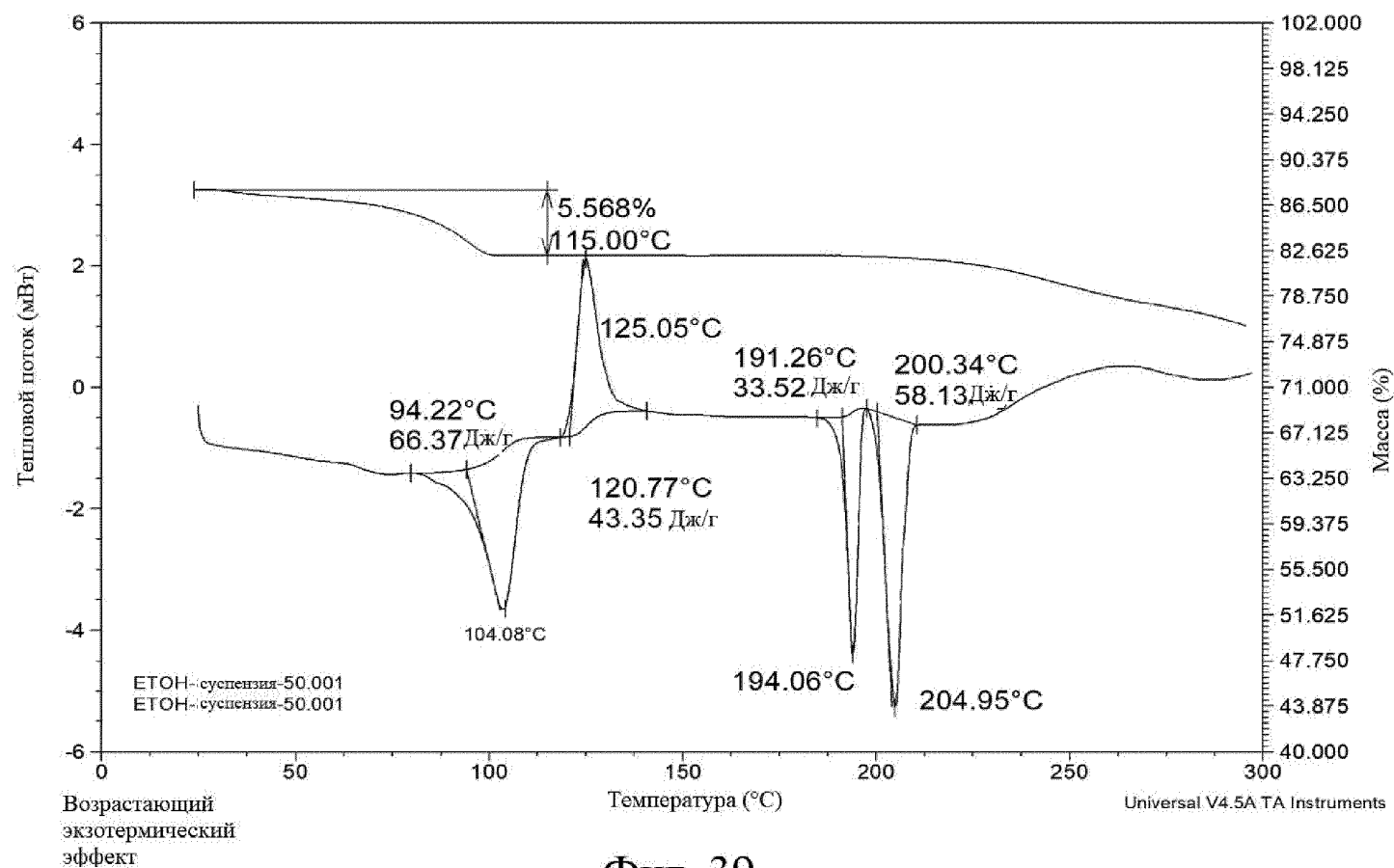
Фиг. 38В



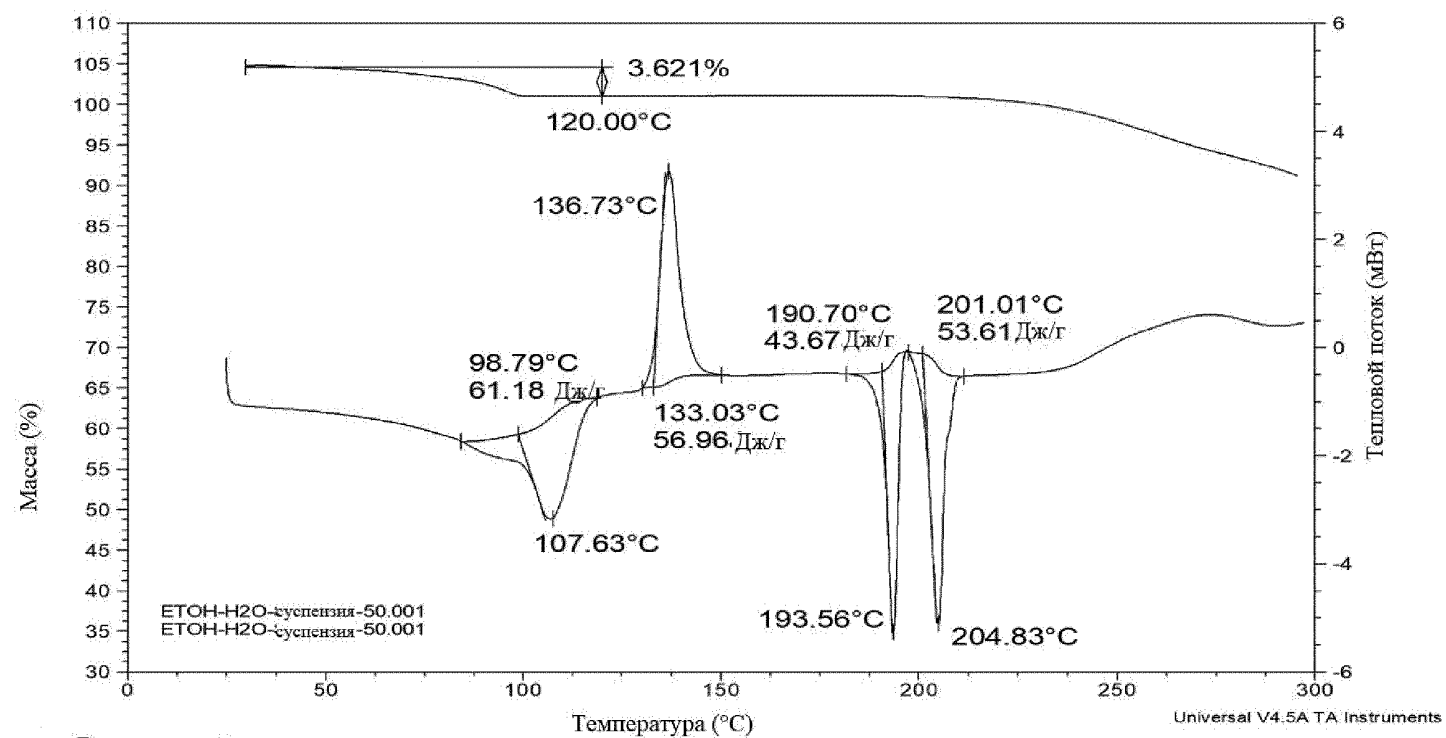
Фиг. 38С



Фиг. 38D

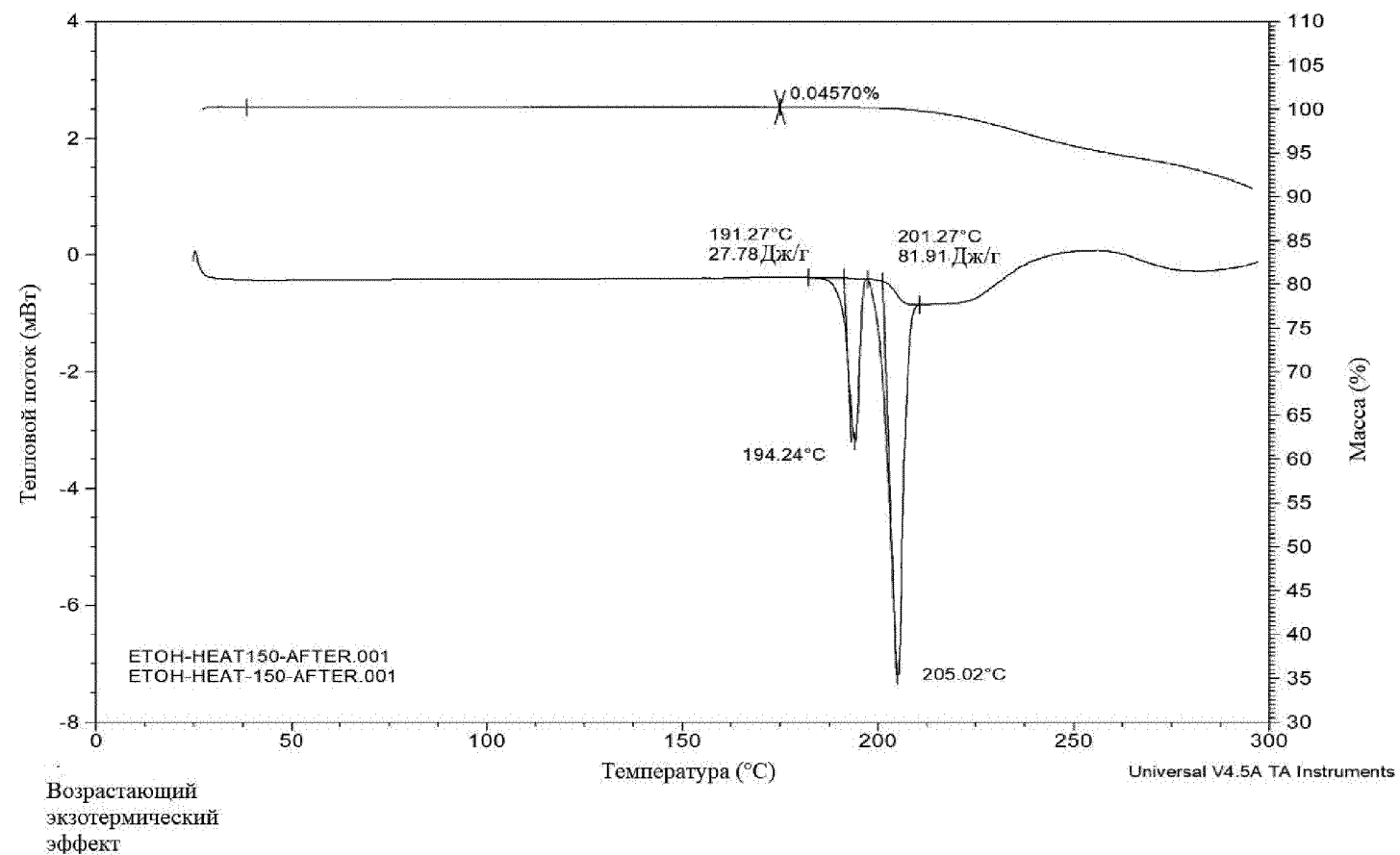


Фиг. 39

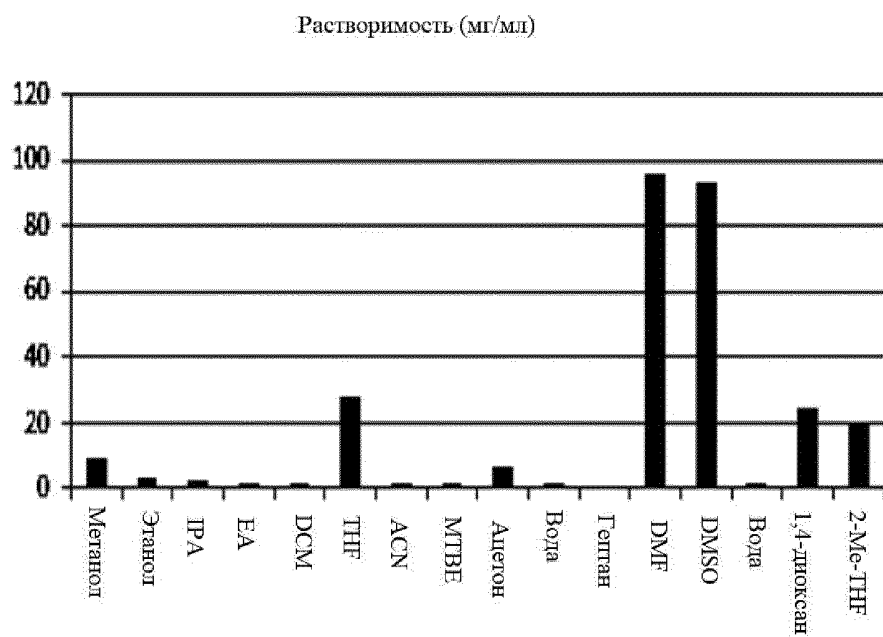


Возрастающий
экзотермический
эффект

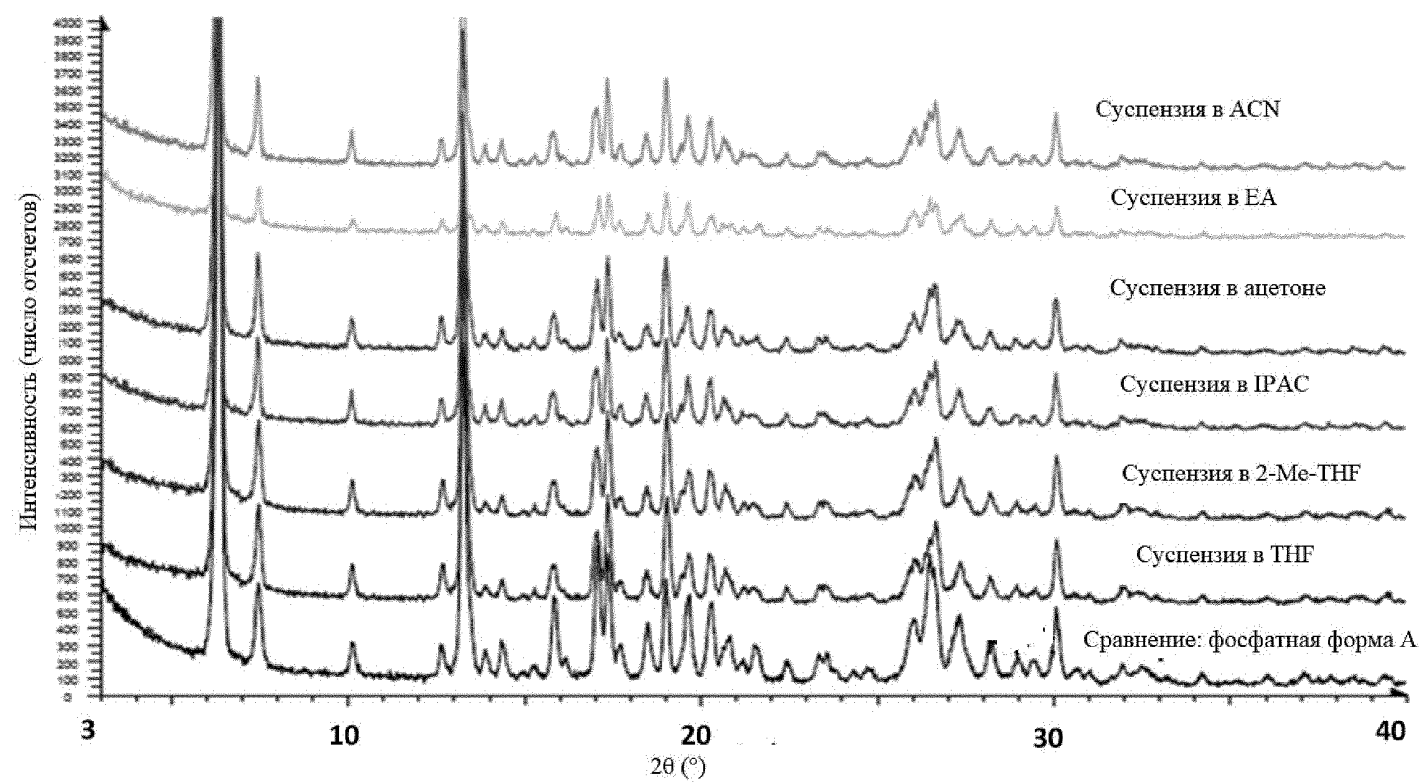
Фиг. 40



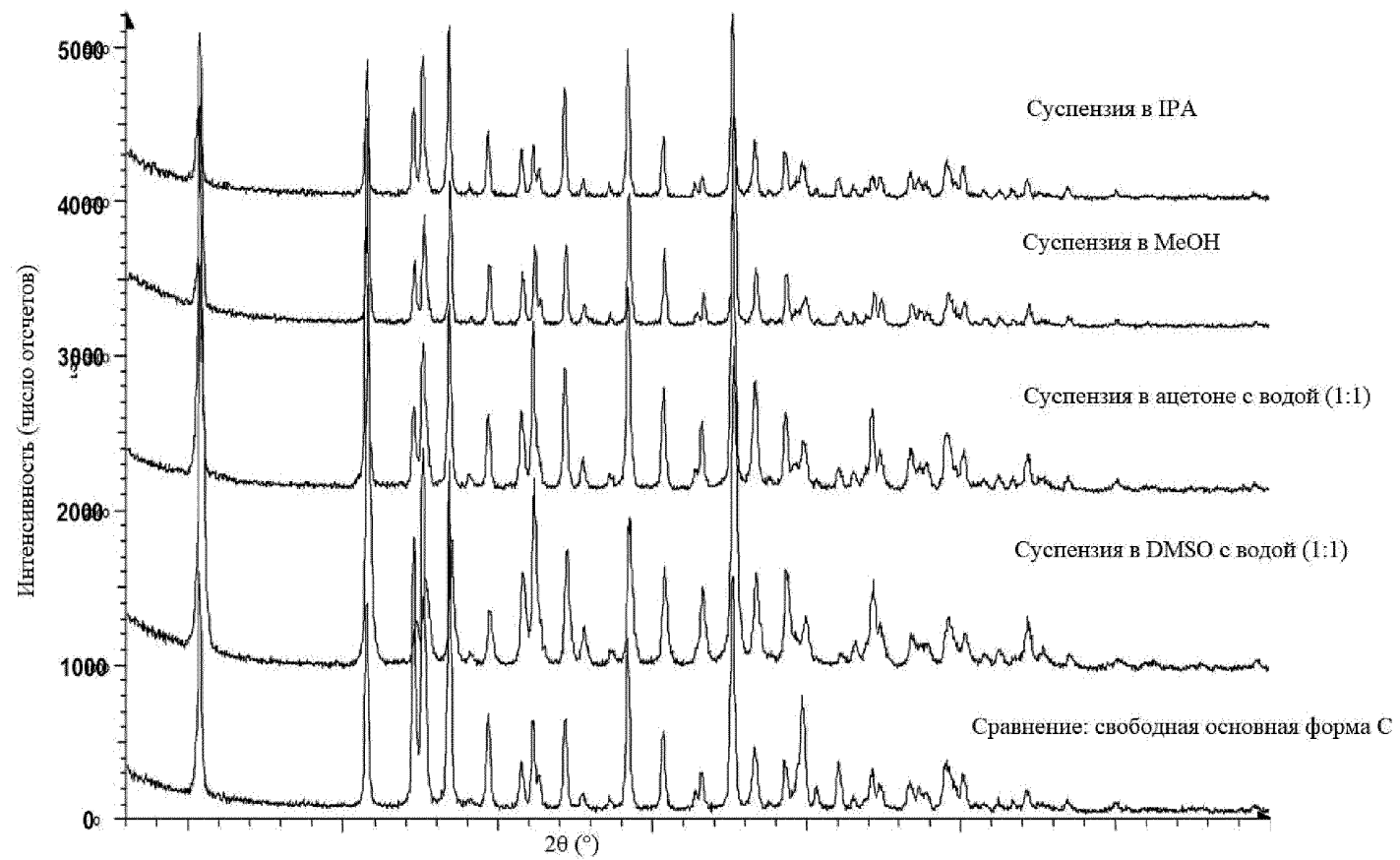
Фиг. 41



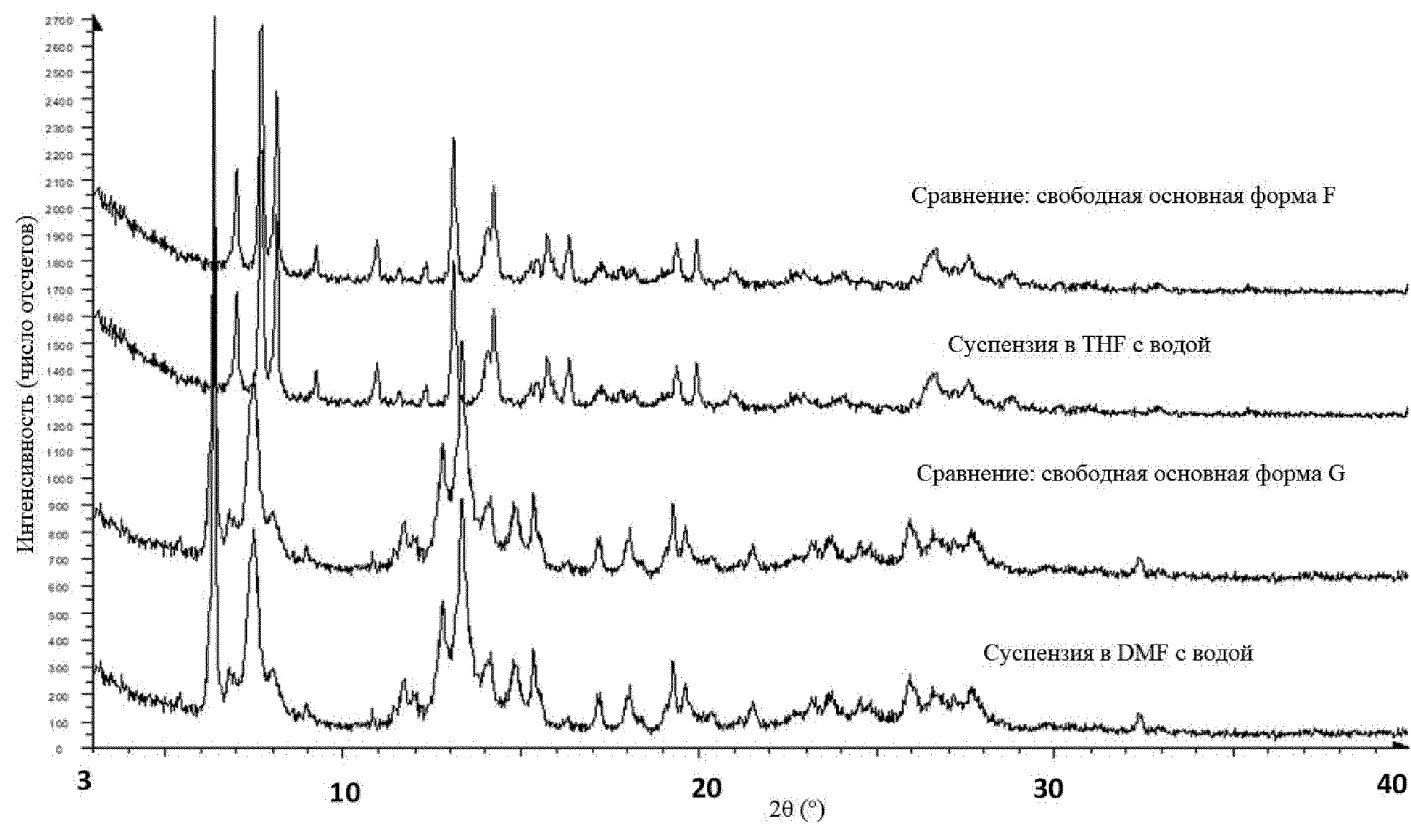
Фиг. 42



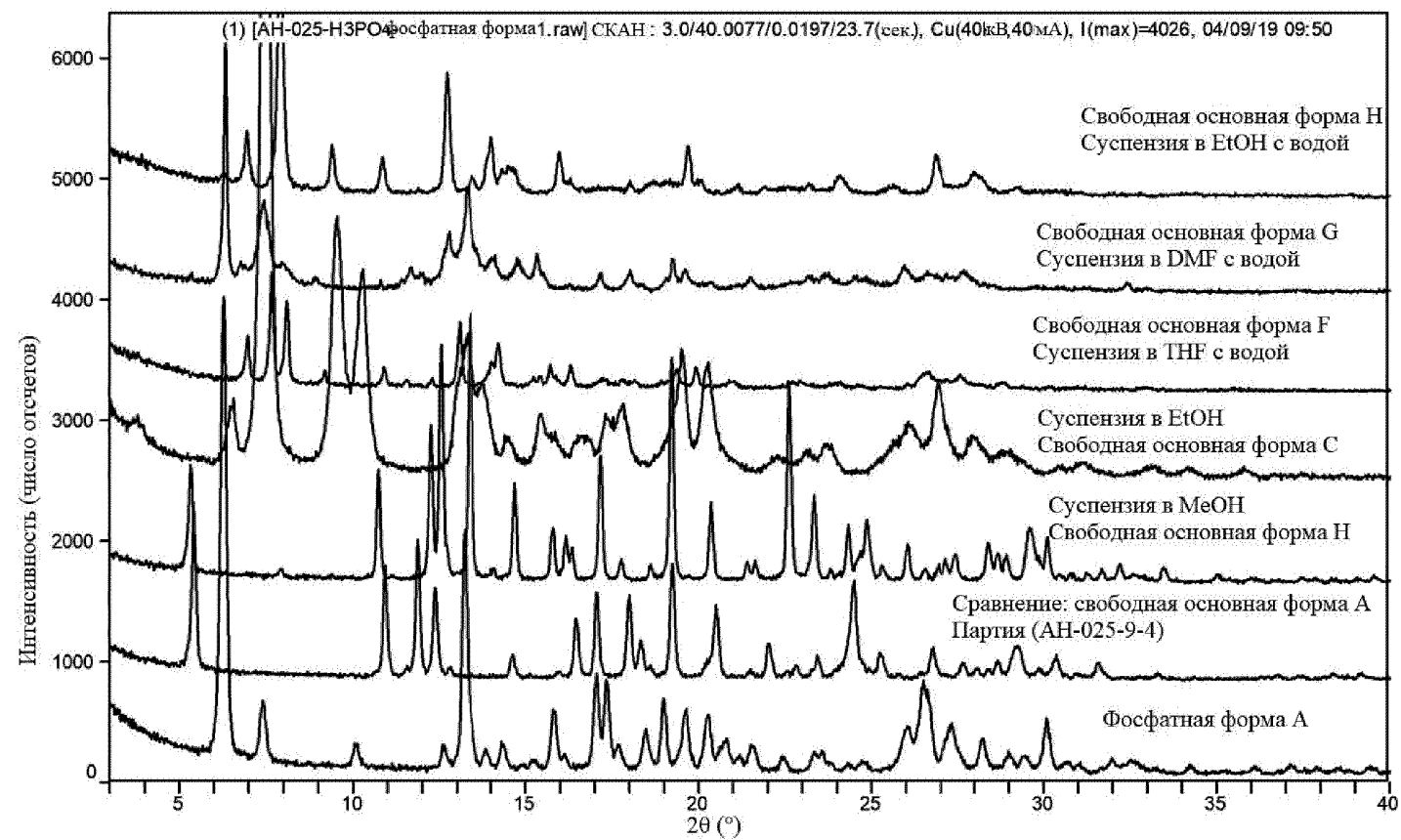
Фиг. 43



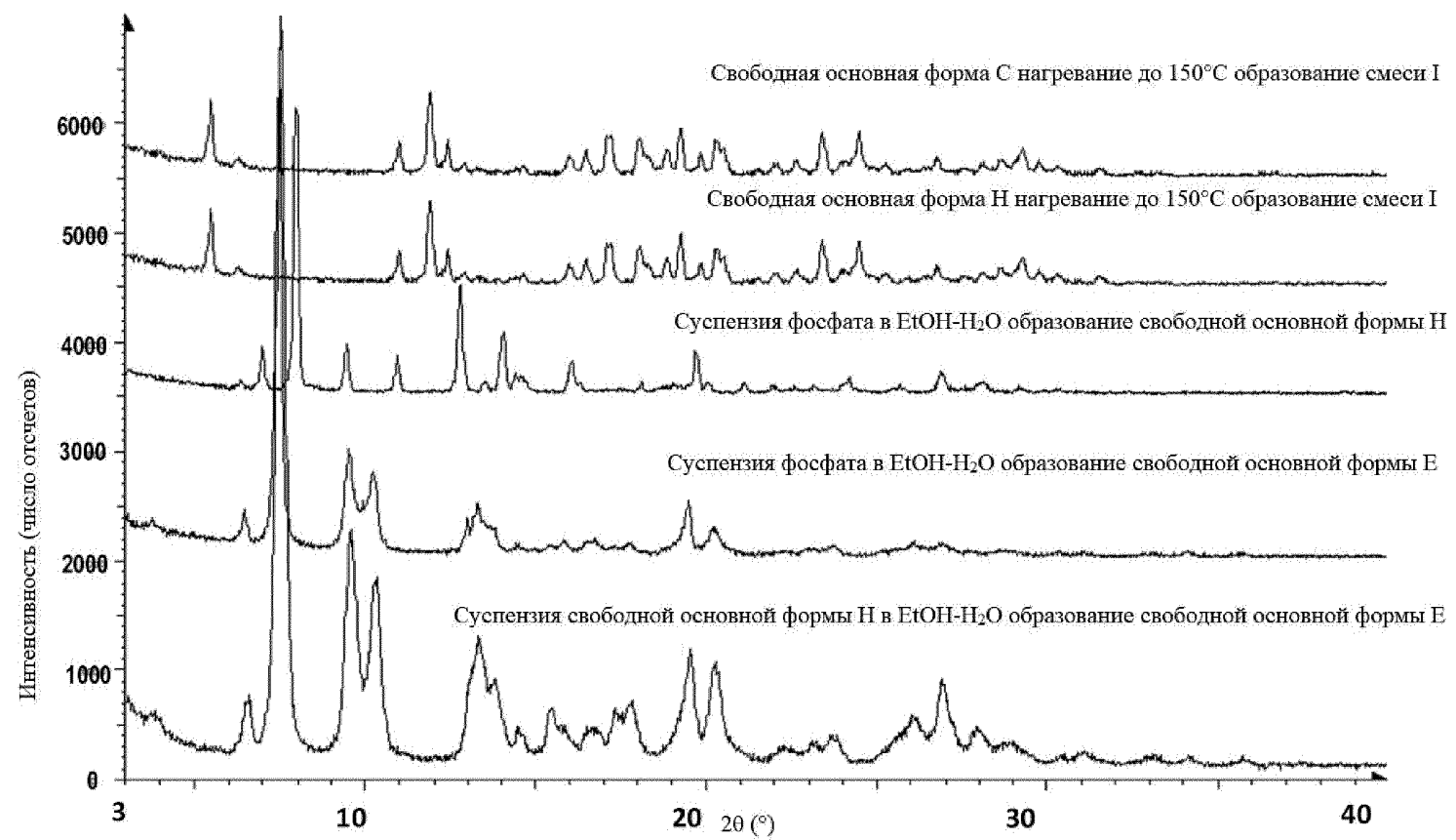
Фиг. 44



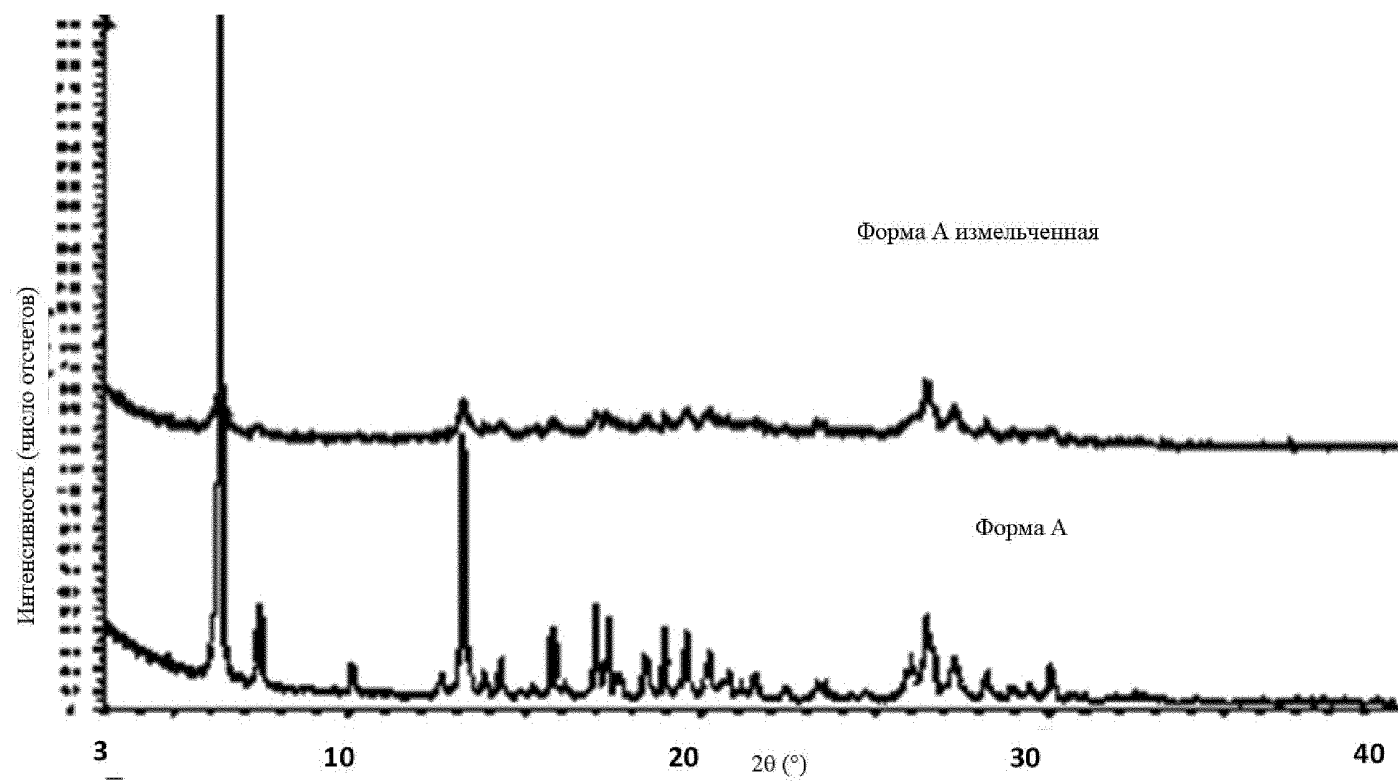
Фиг. 45



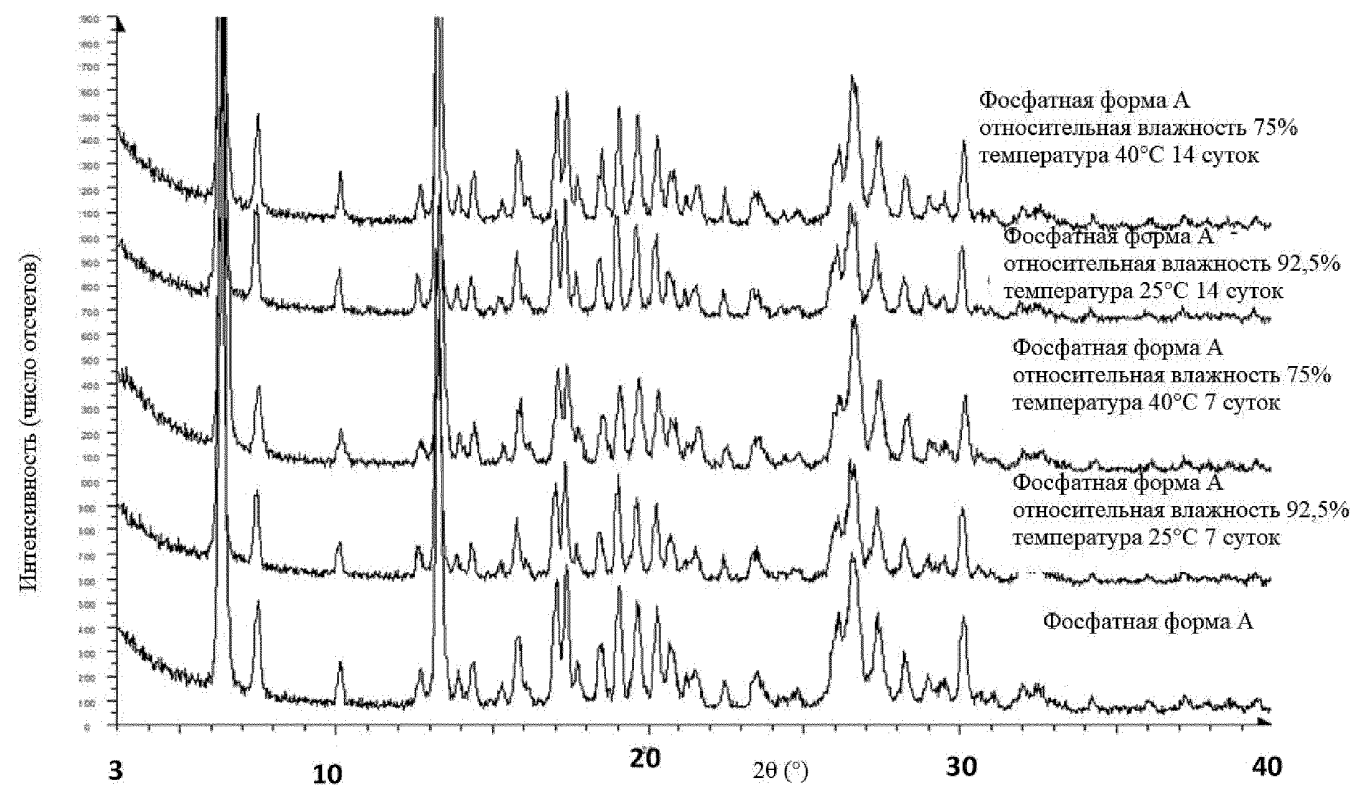
Фиг. 46А



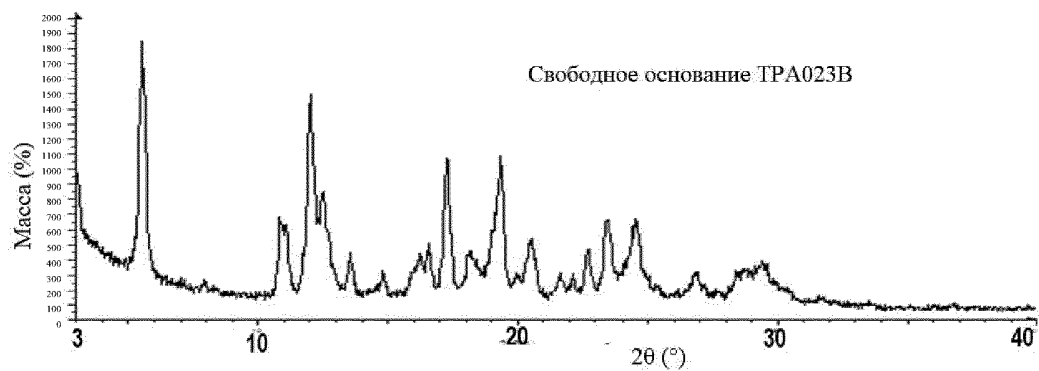
Фиг. 46В



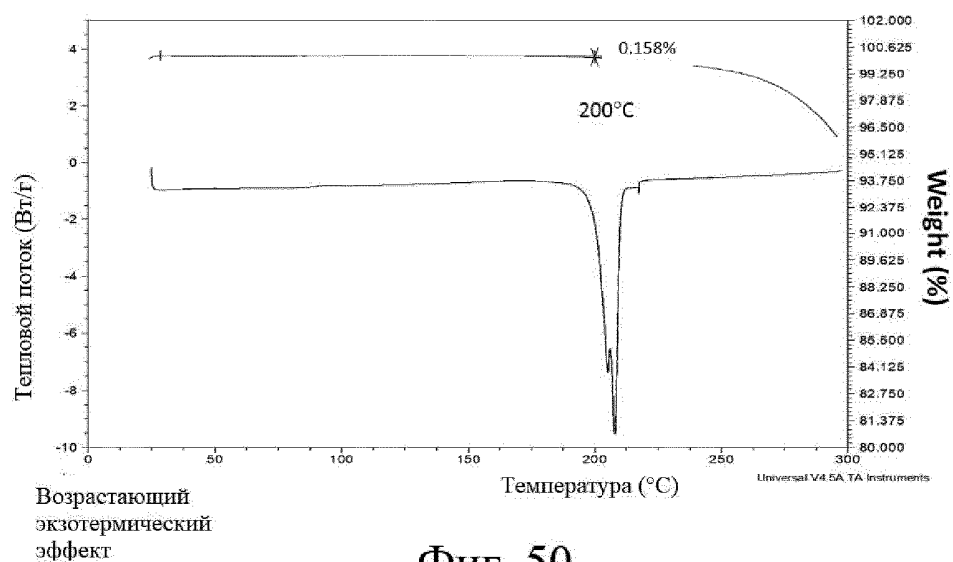
Фиг. 47



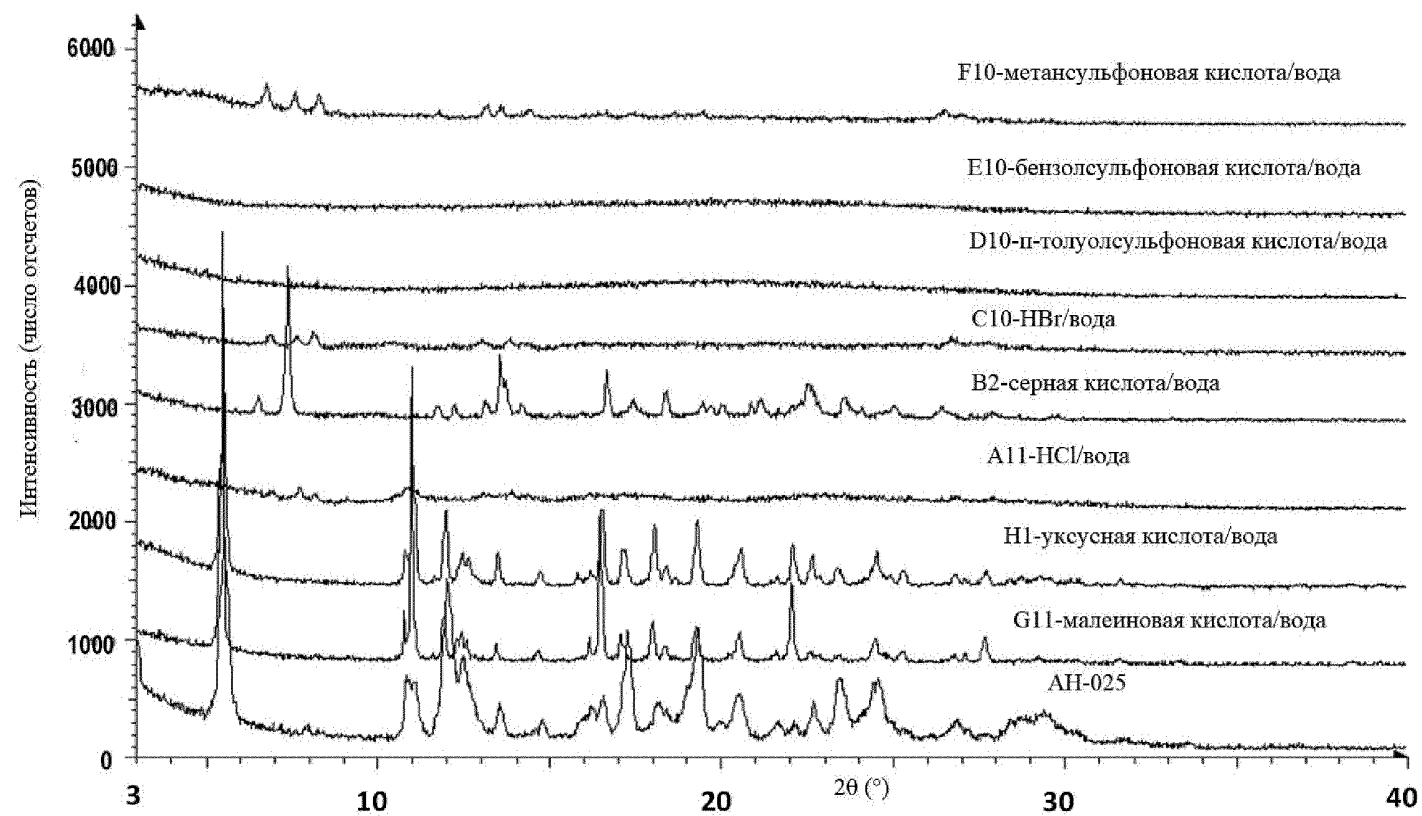
Фиг. 48



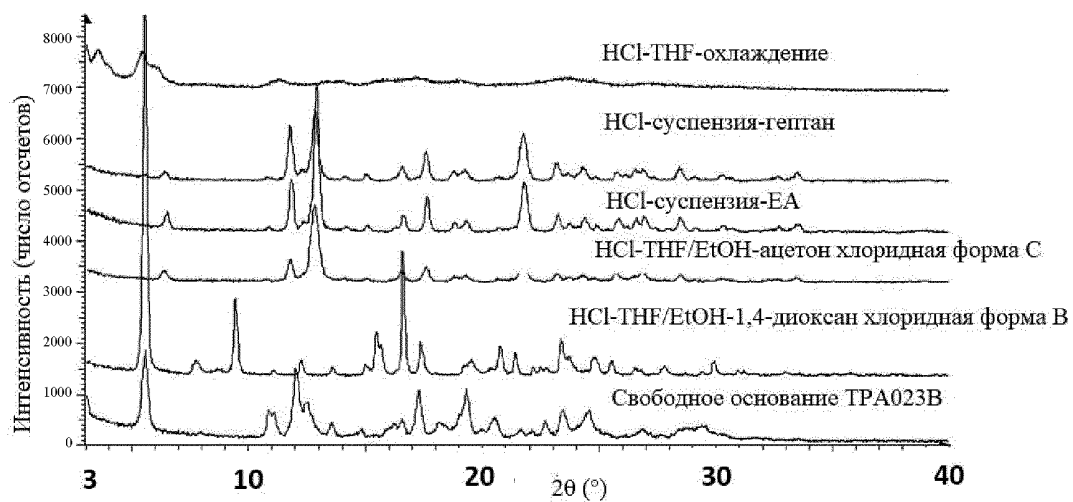
Фиг. 49



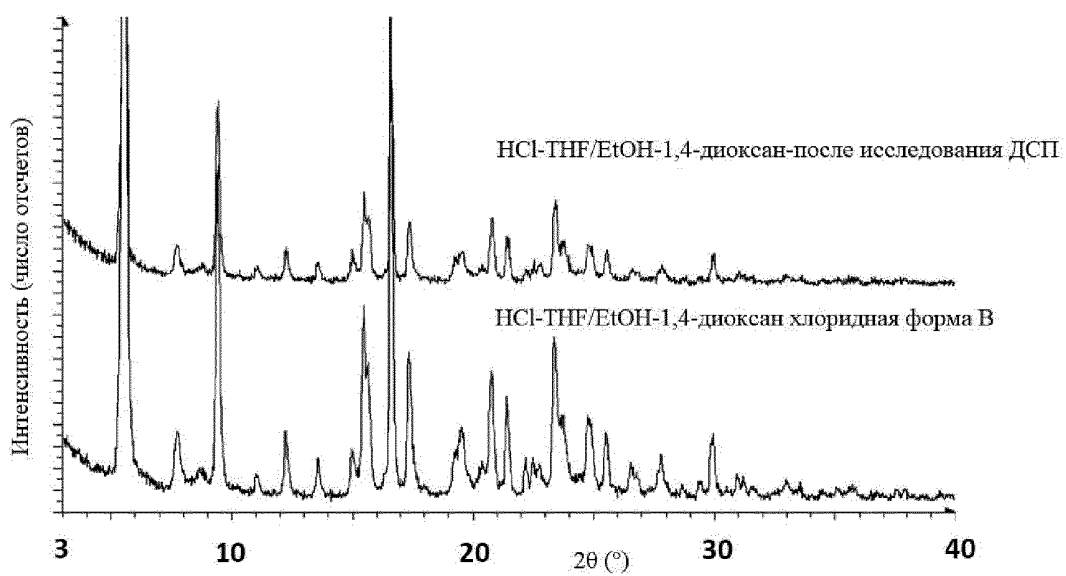
Фиг. 50



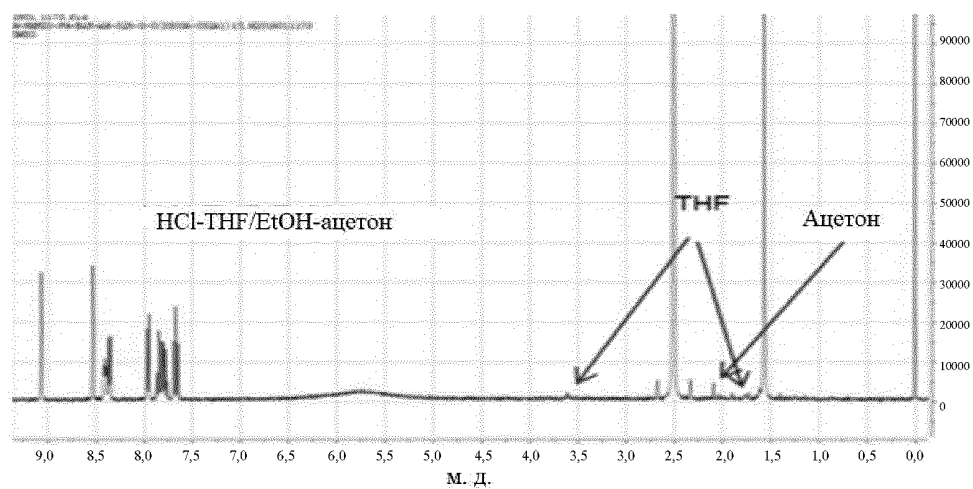
Фиг. 51



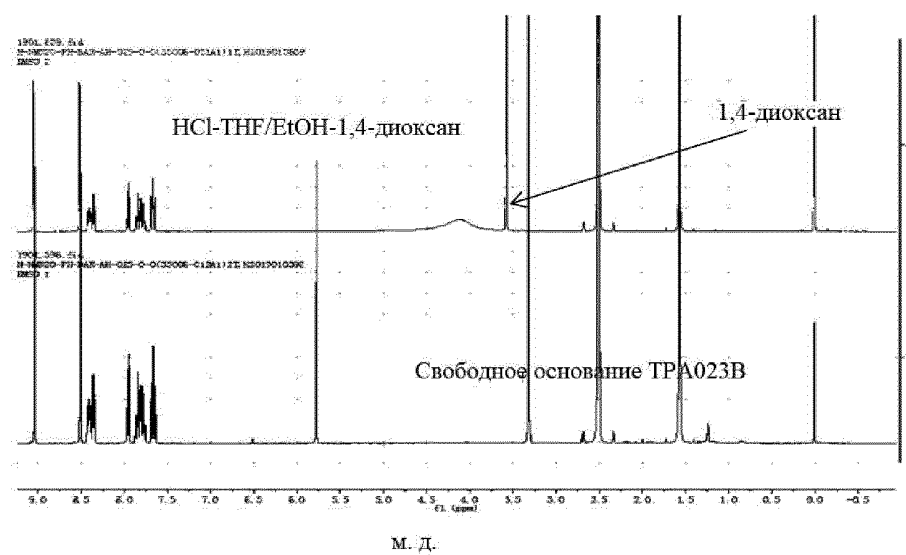
Фиг. 52А



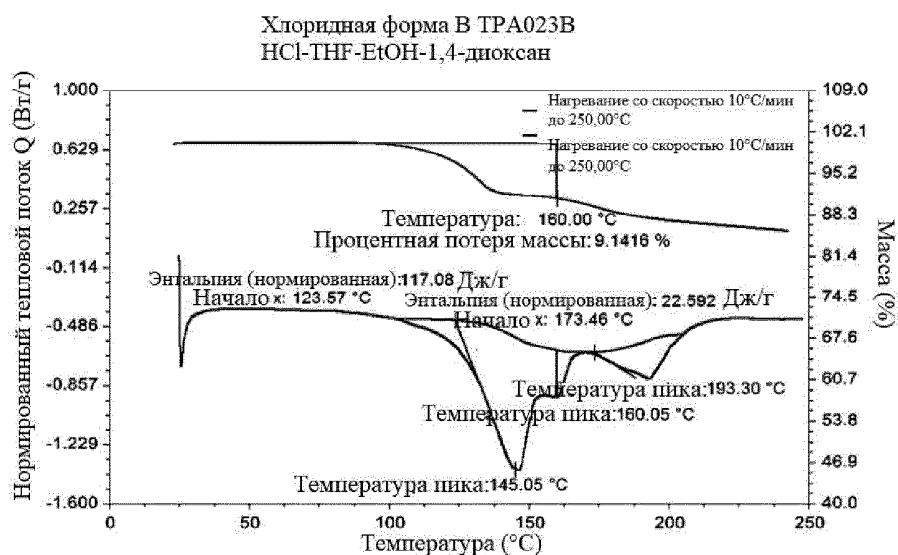
Фиг. 52В



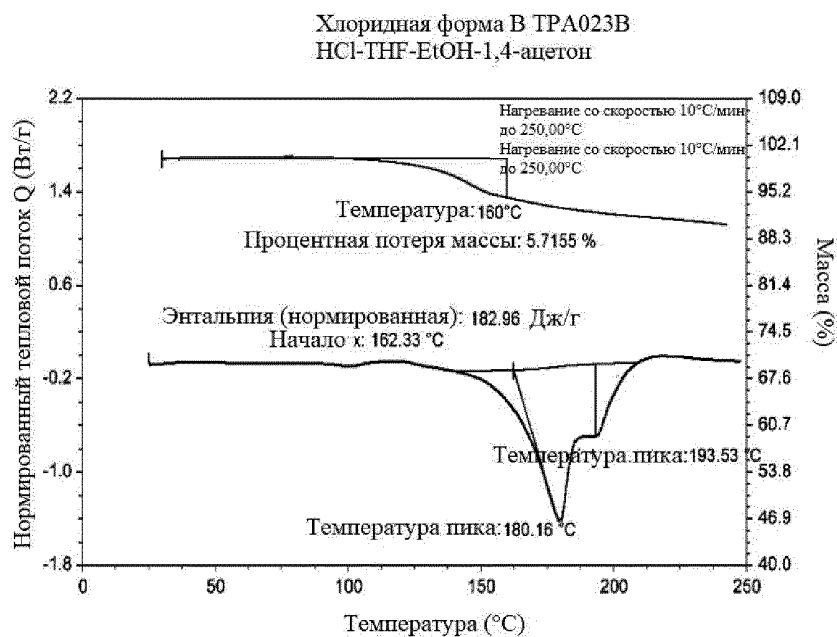
Фиг. 52С



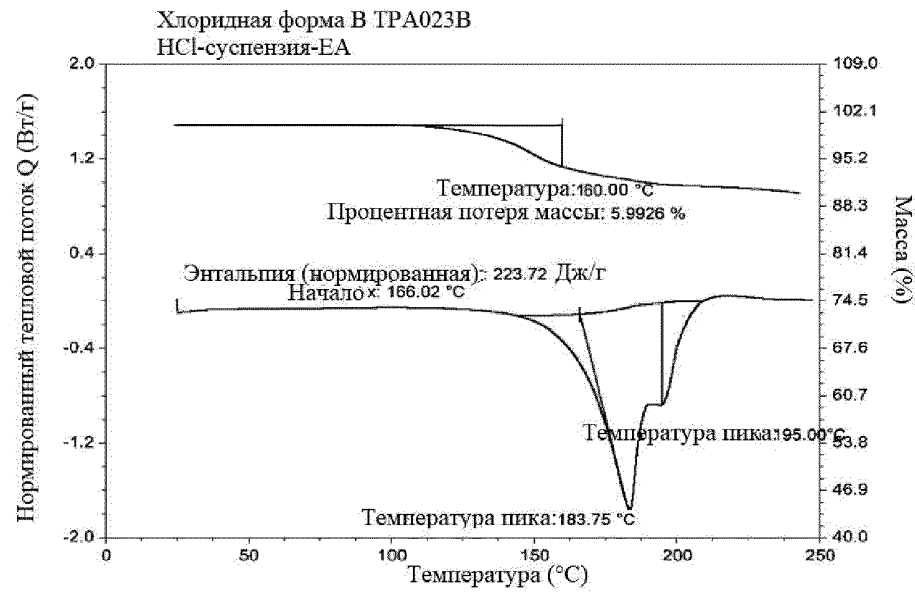
Фиг. 52D



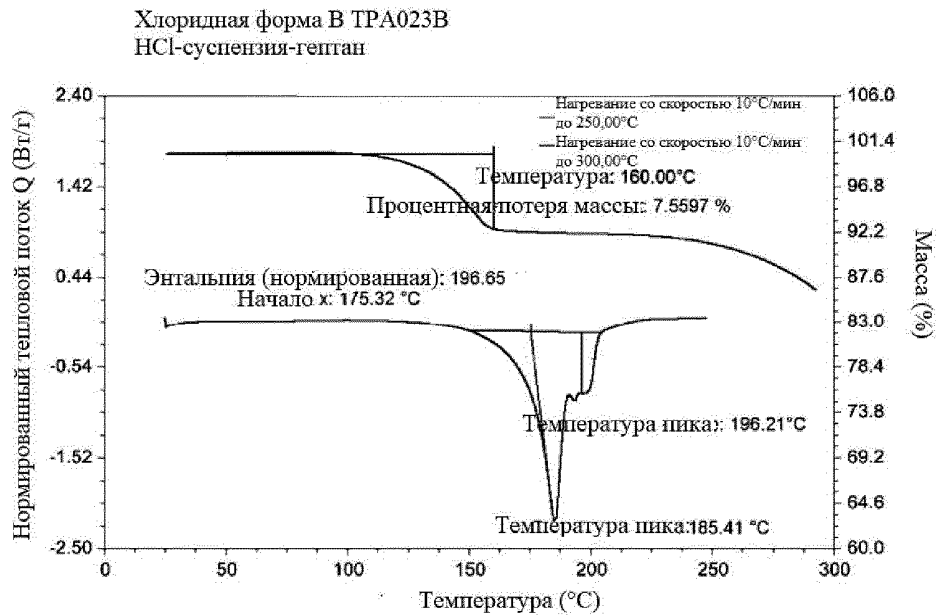
Фиг. 52Е



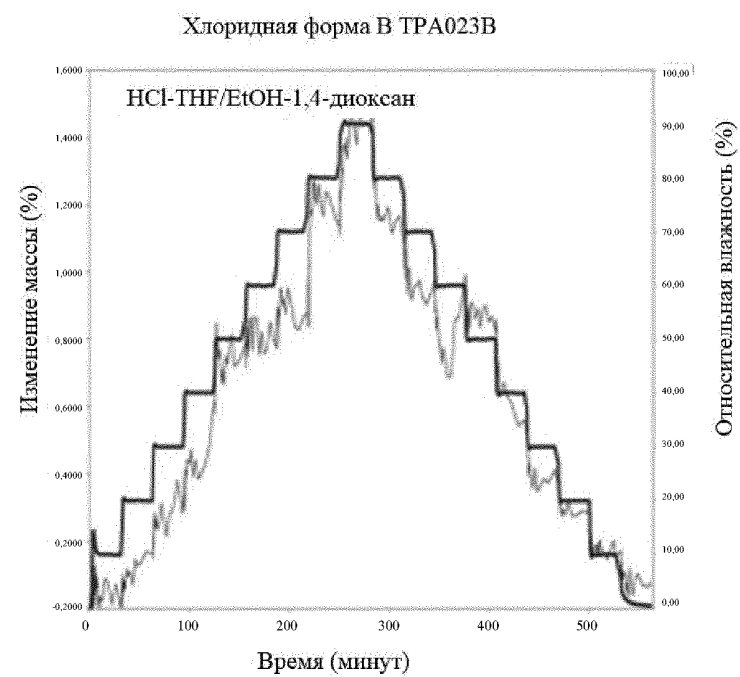
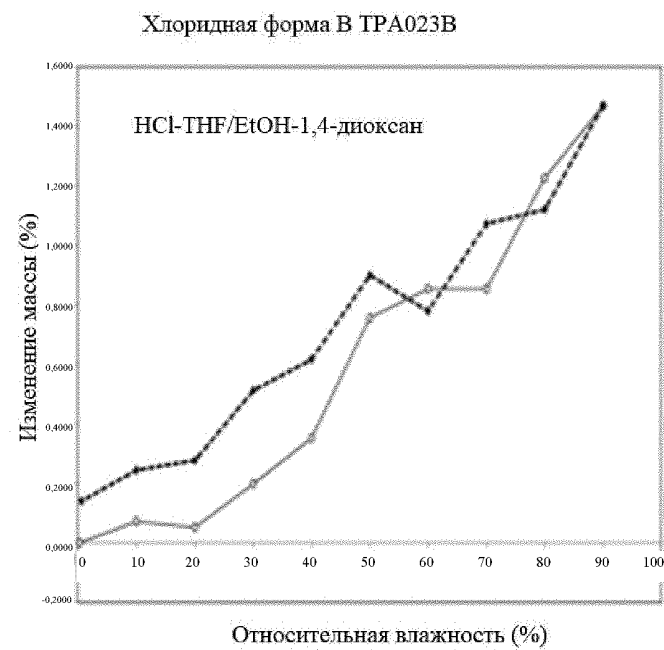
Фиг. 52F



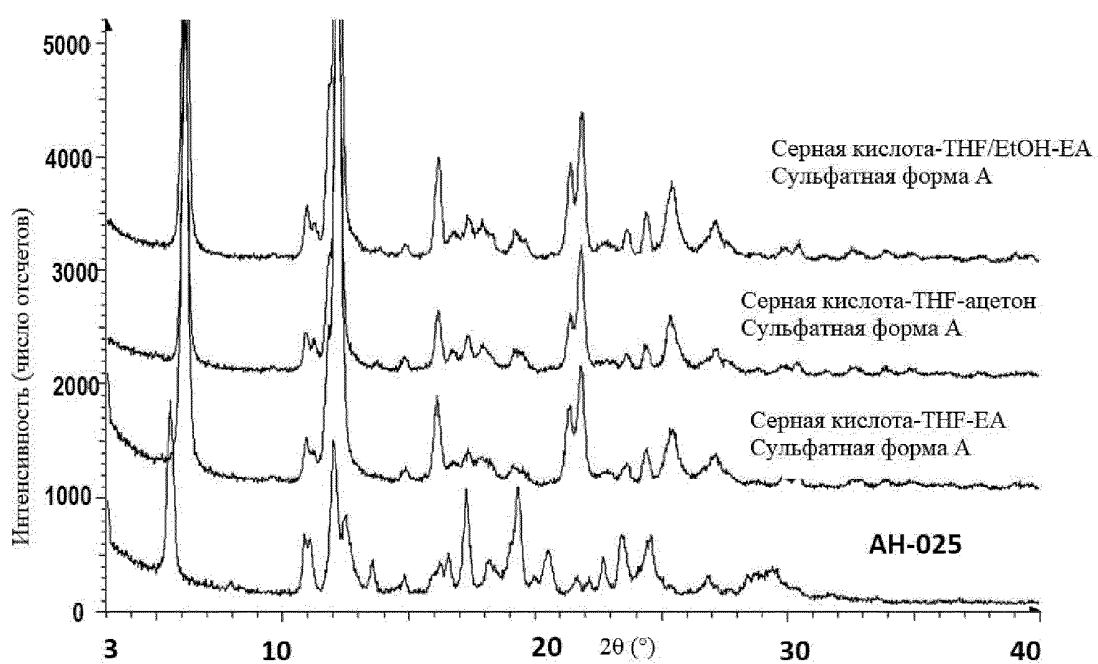
Фиг. 52G



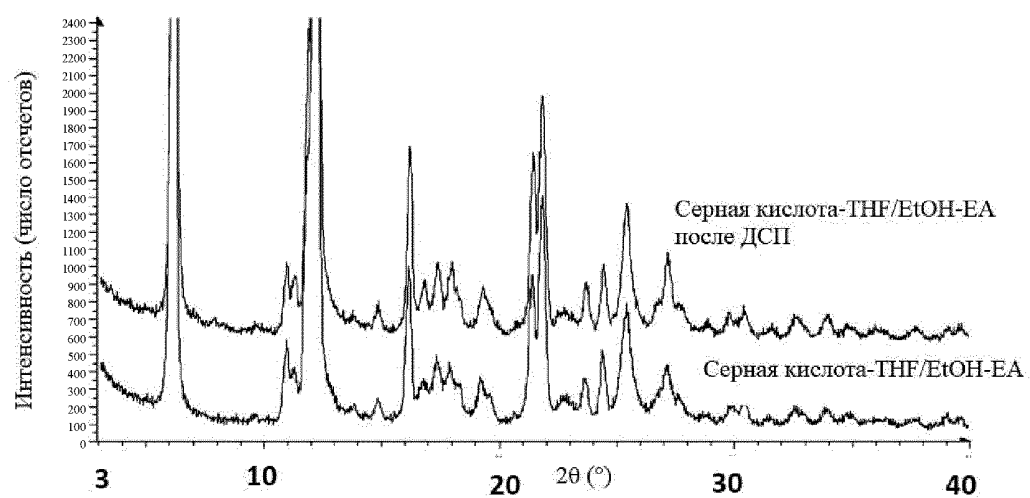
Фиг. 52H



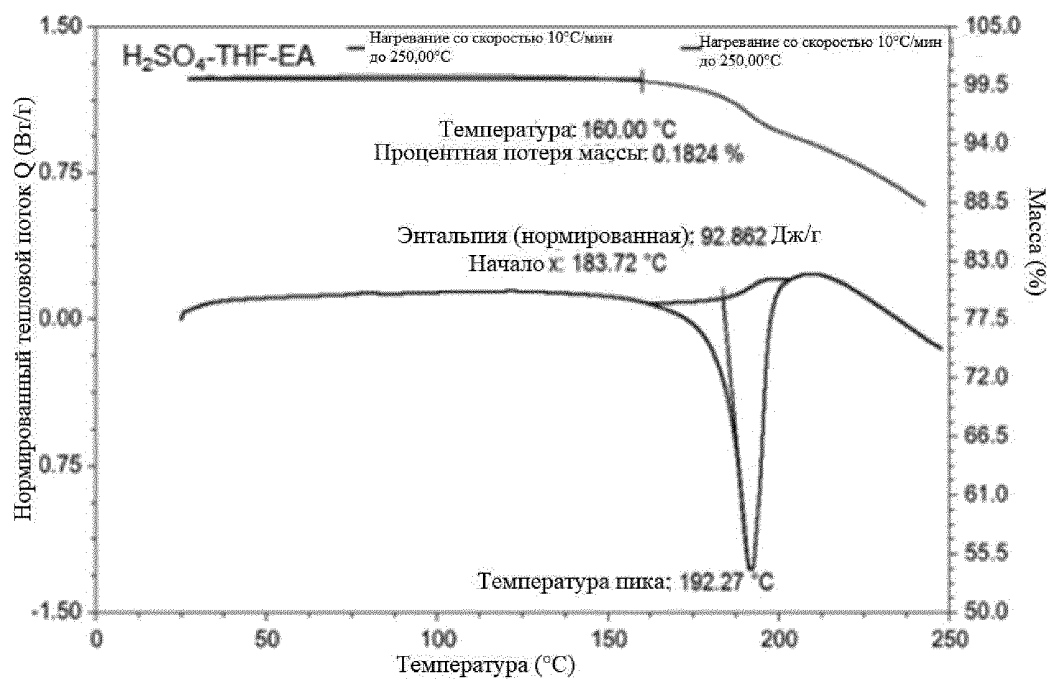
Фиг. 52I



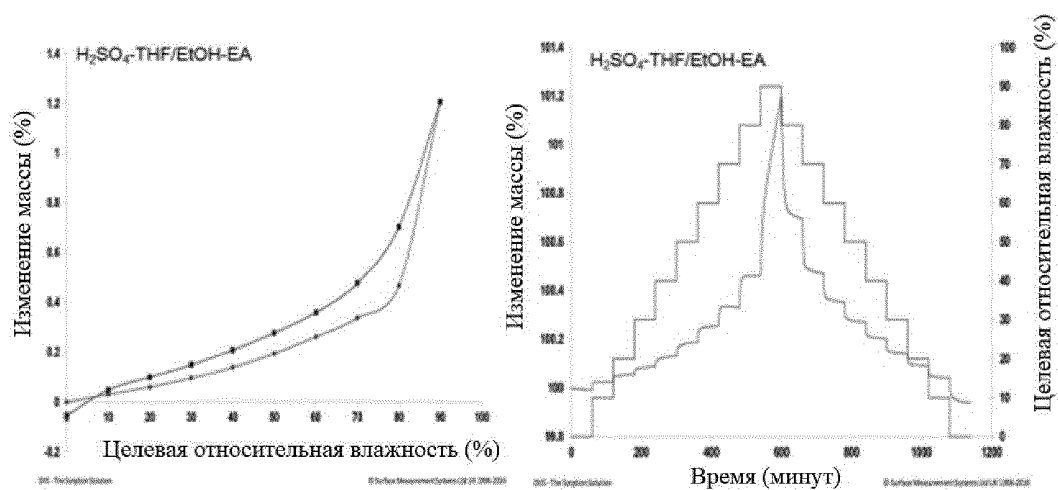
Фиг. 53А



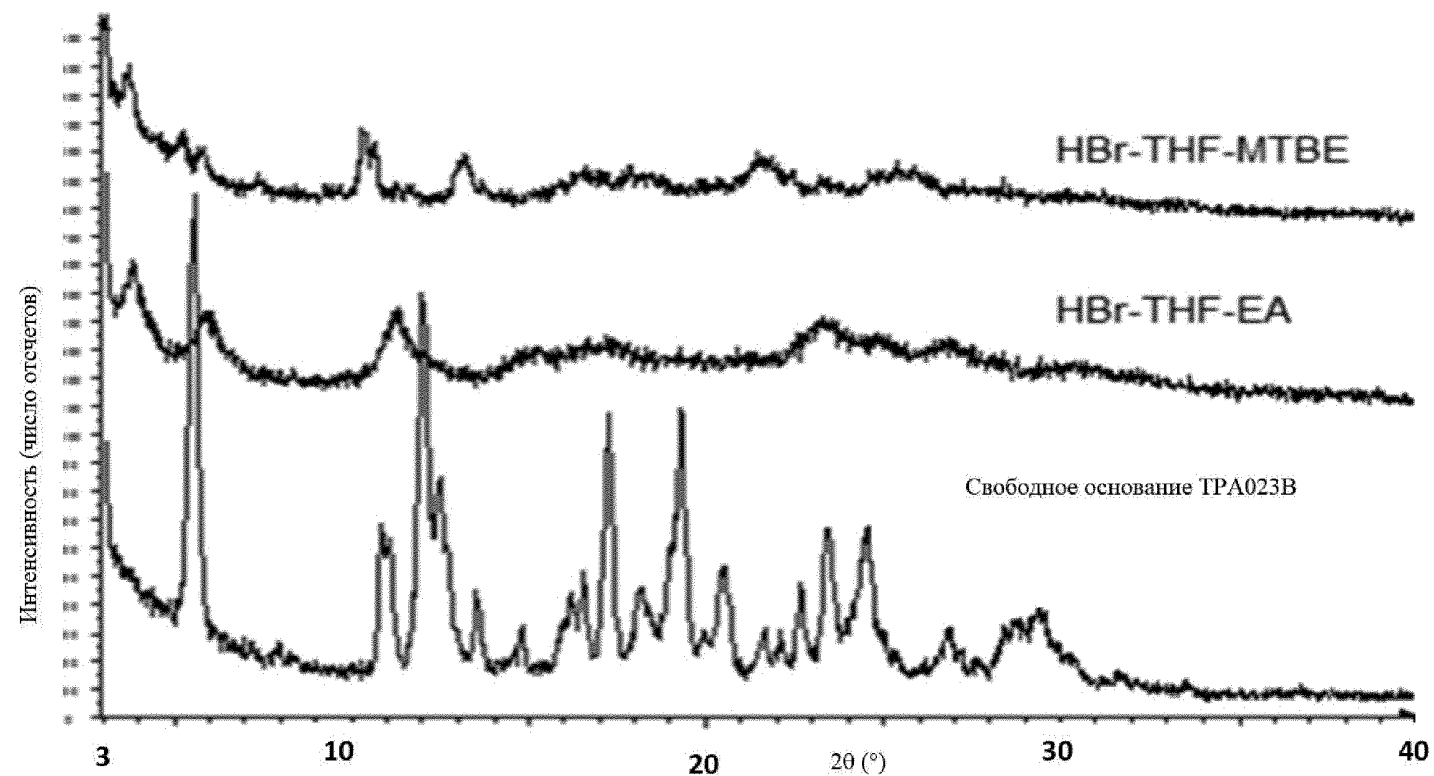
Фиг. 53В



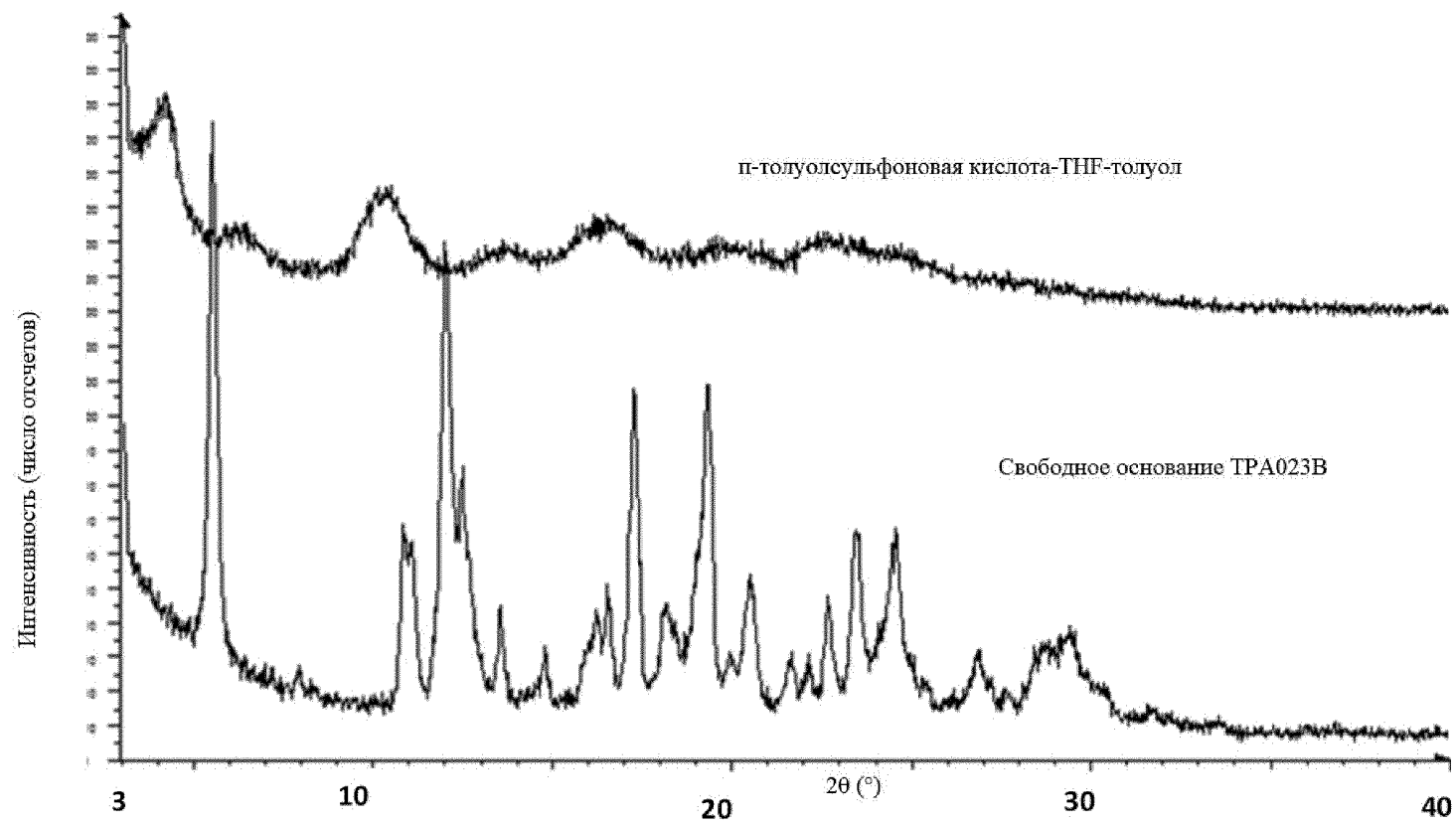
Фиг. 53С



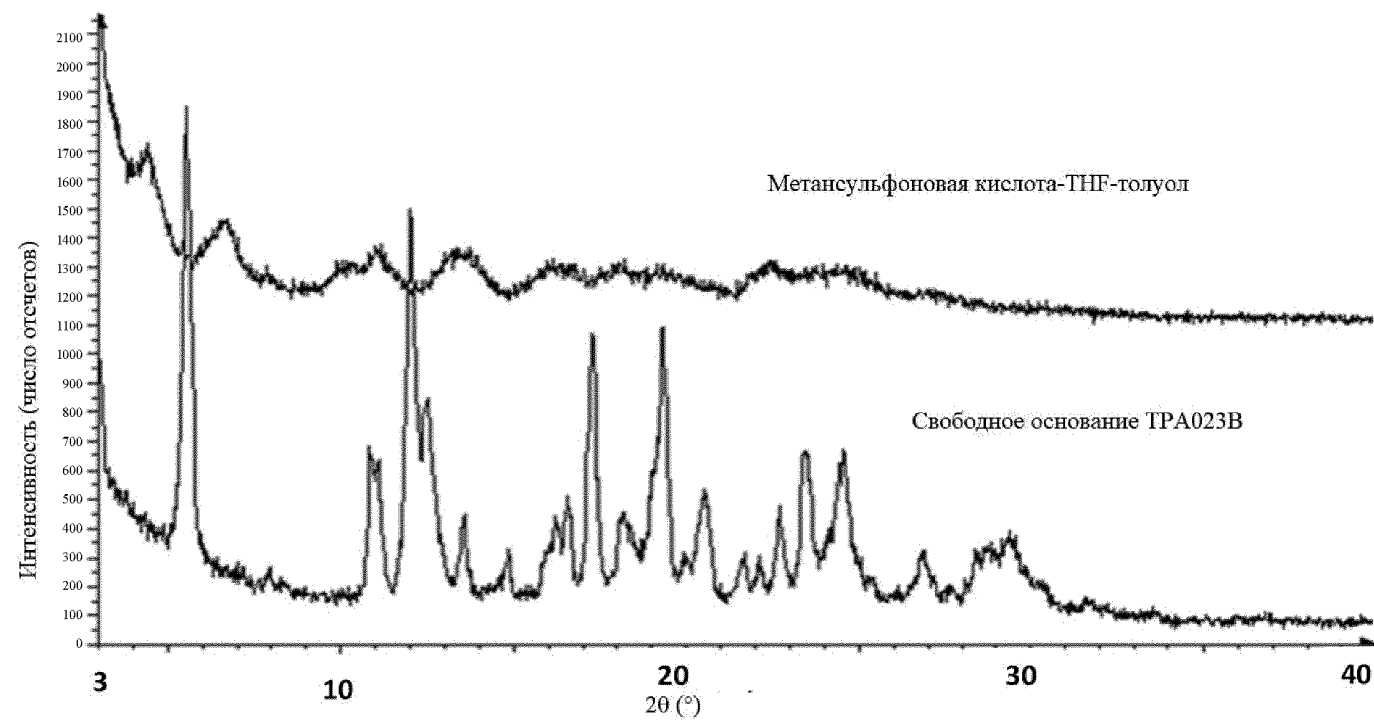
Фиг. 53D



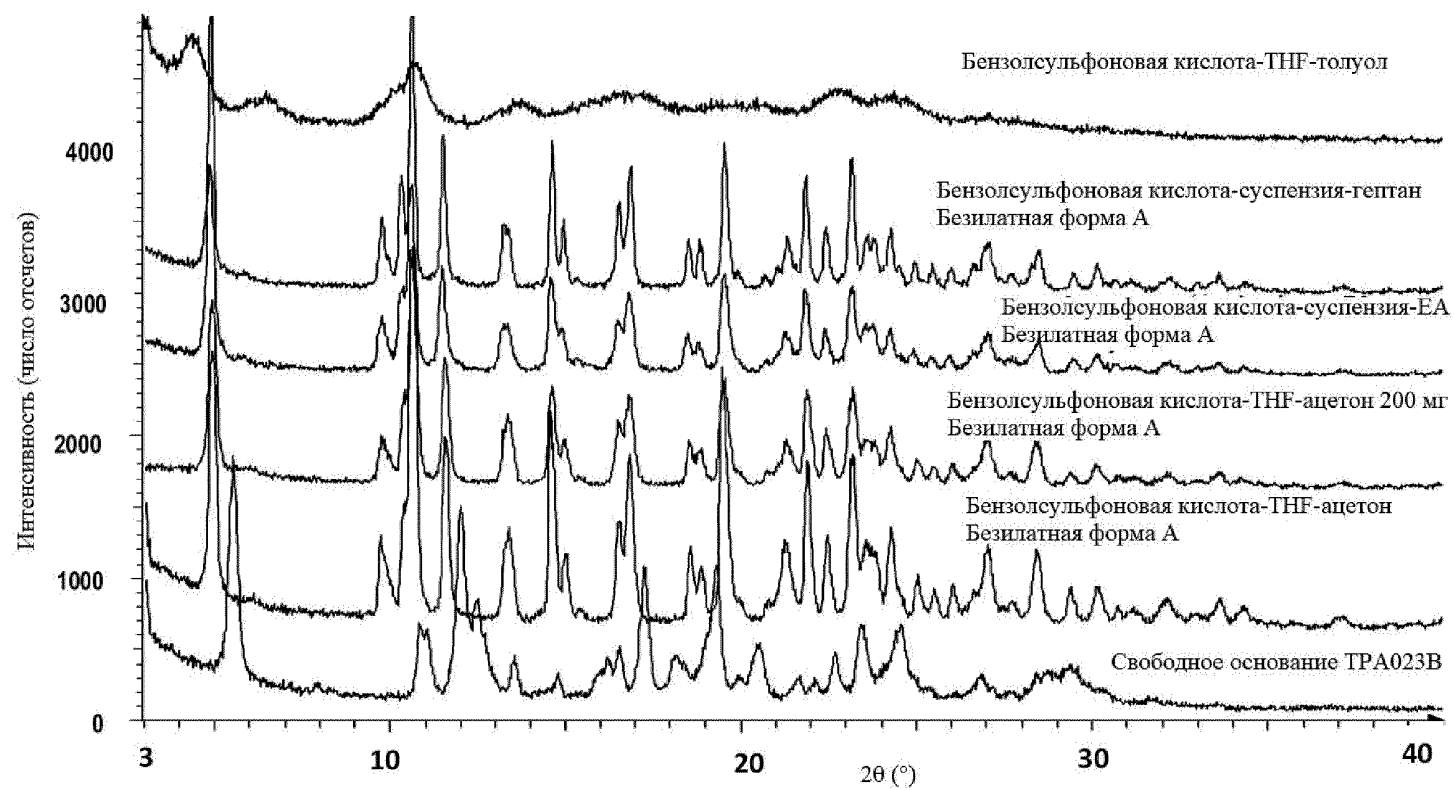
Фиг. 54



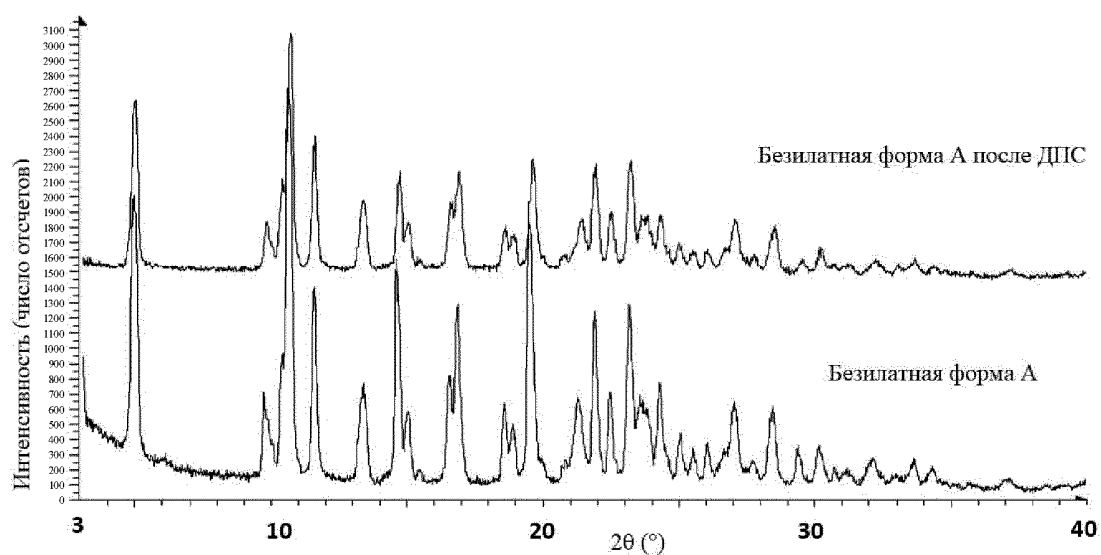
Фиг. 55



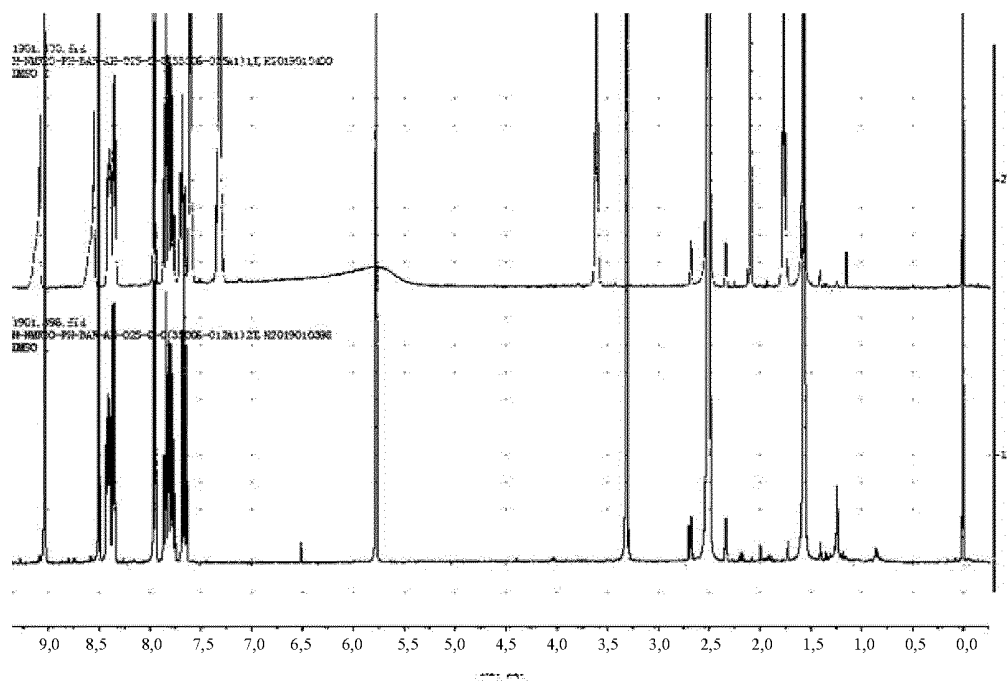
Фиг. 56



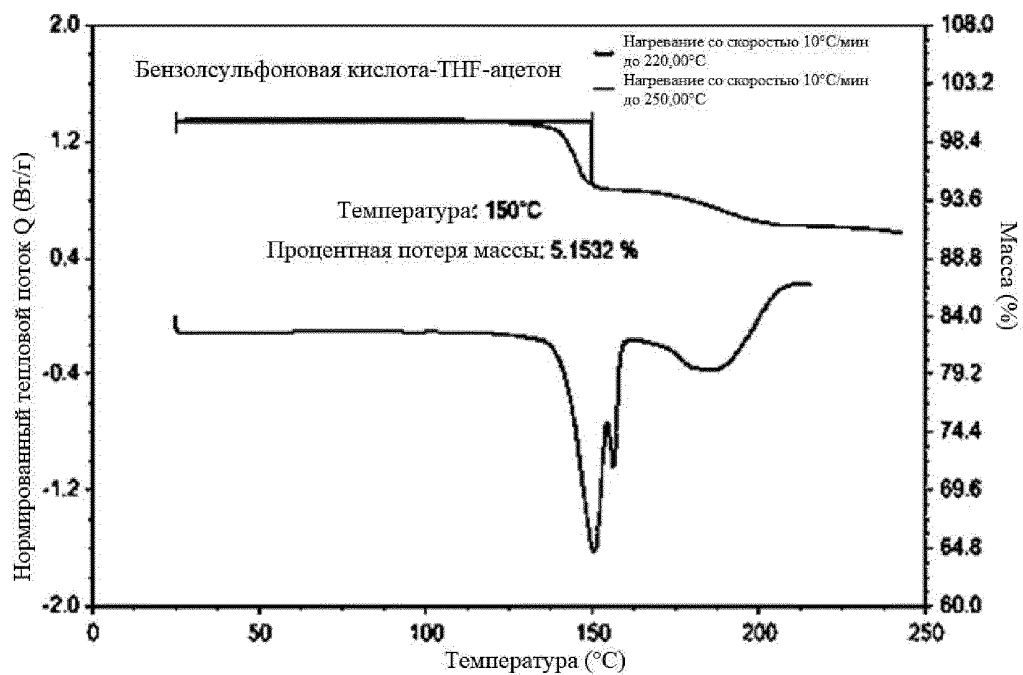
Фиг. 57А



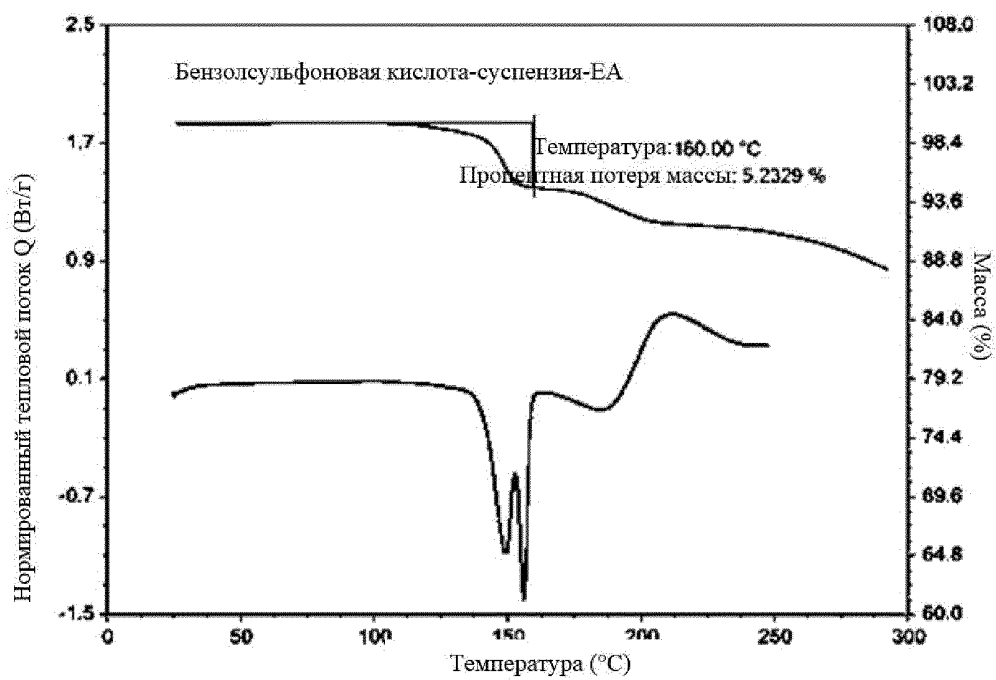
Фиг. 57В



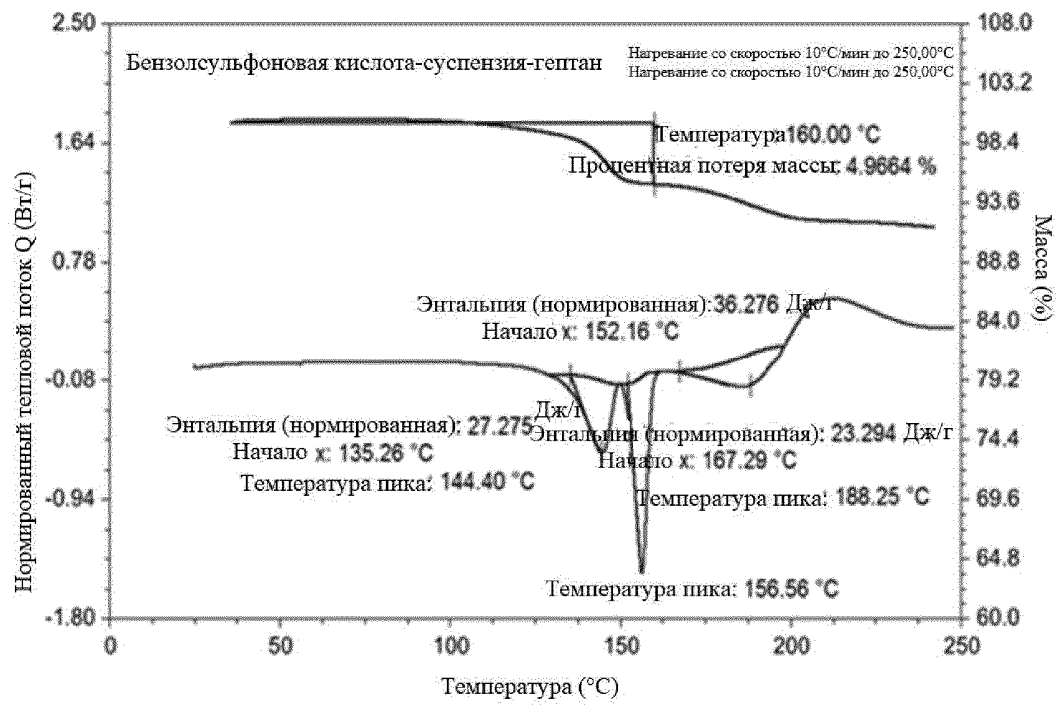
Фиг. 57С



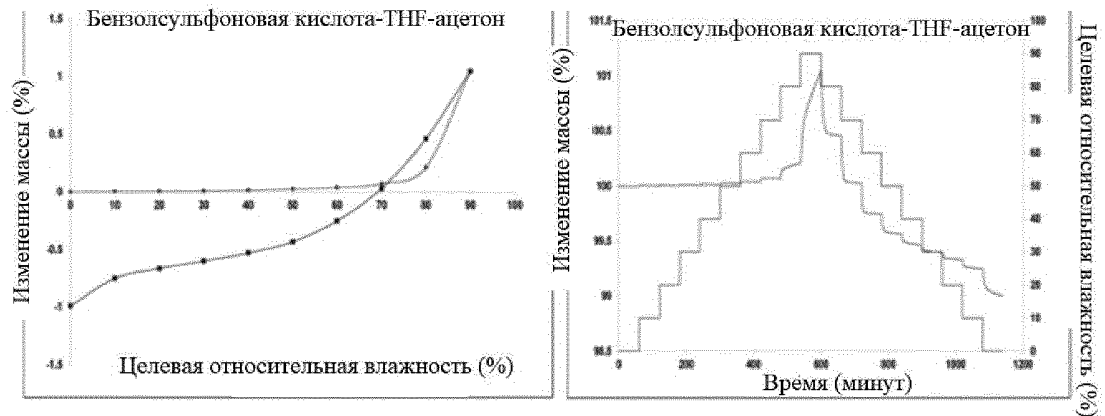
Фиг. 57D



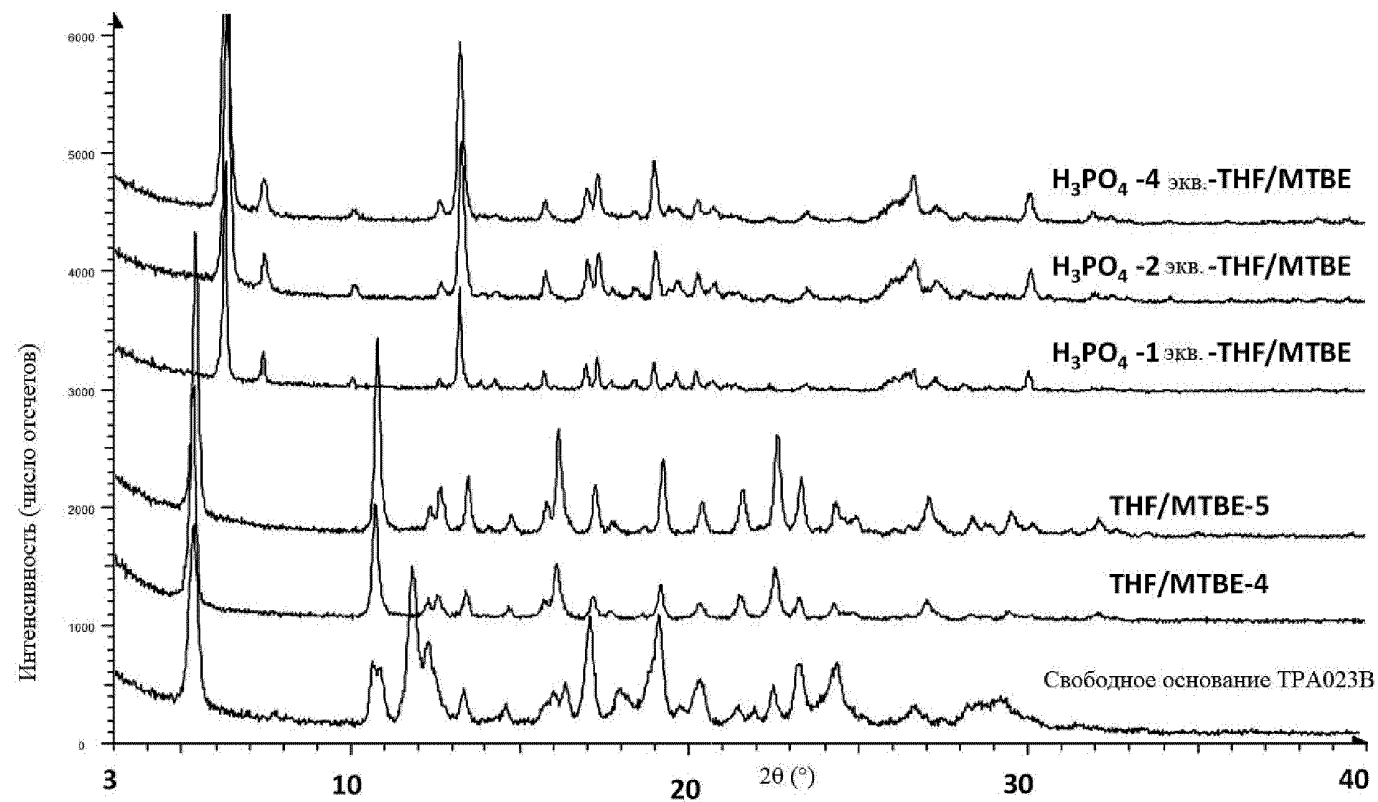
Фиг. 57Е



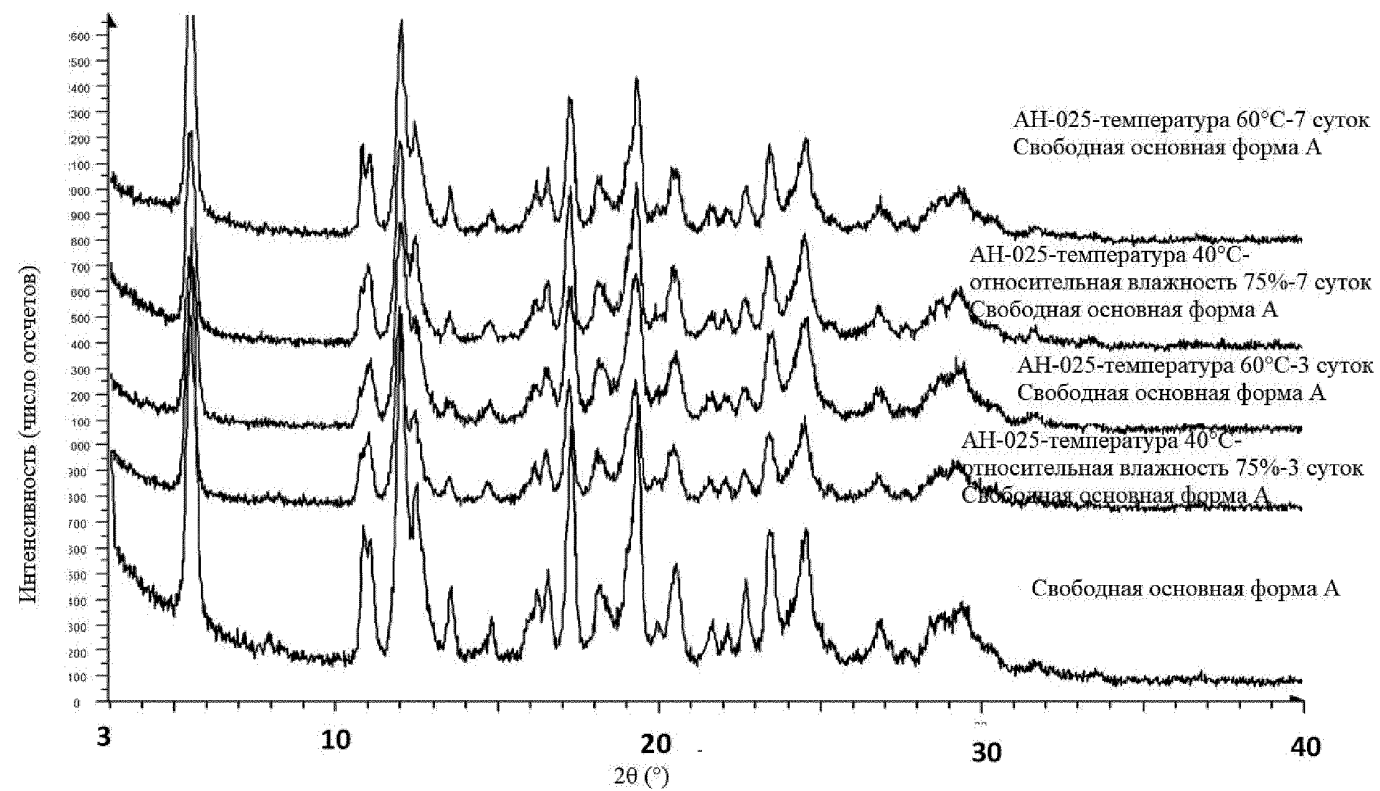
Фиг. 57F



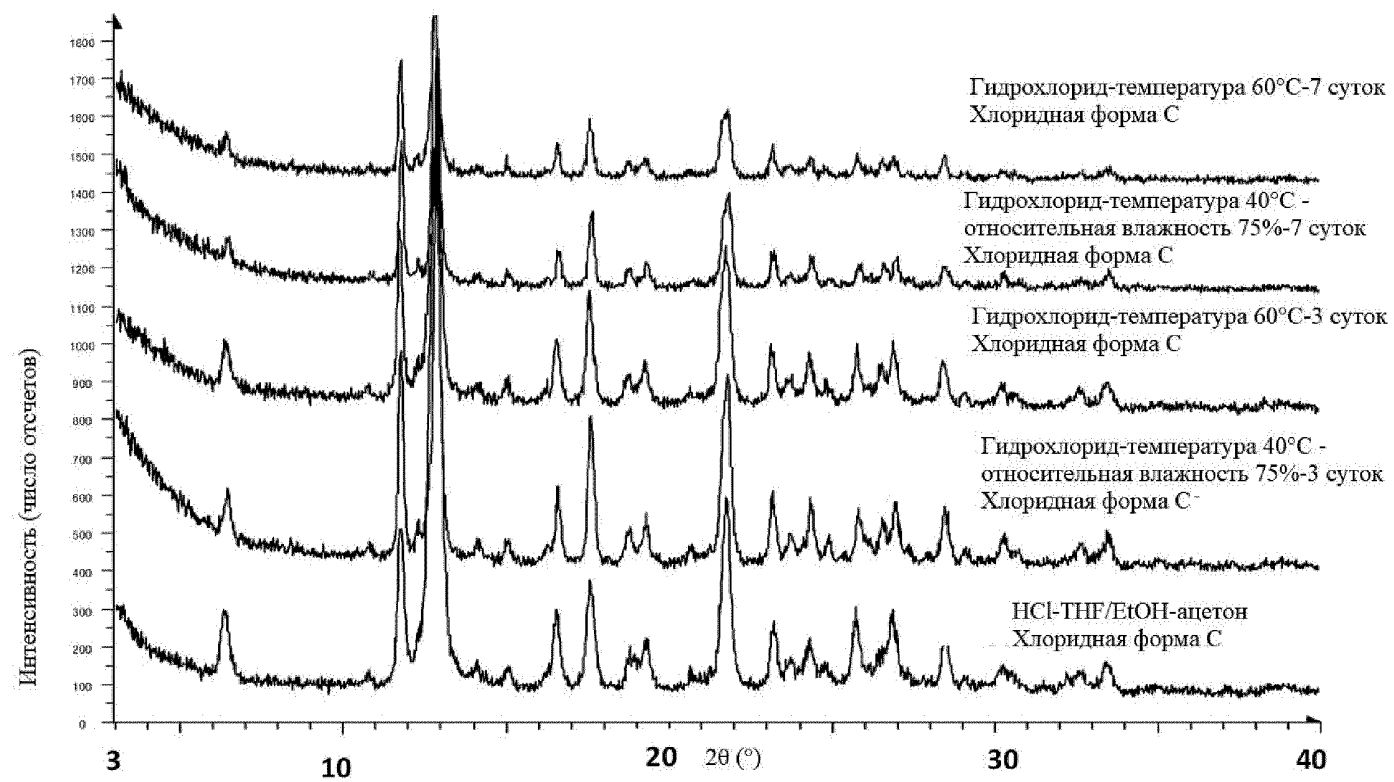
Фиг. 57G



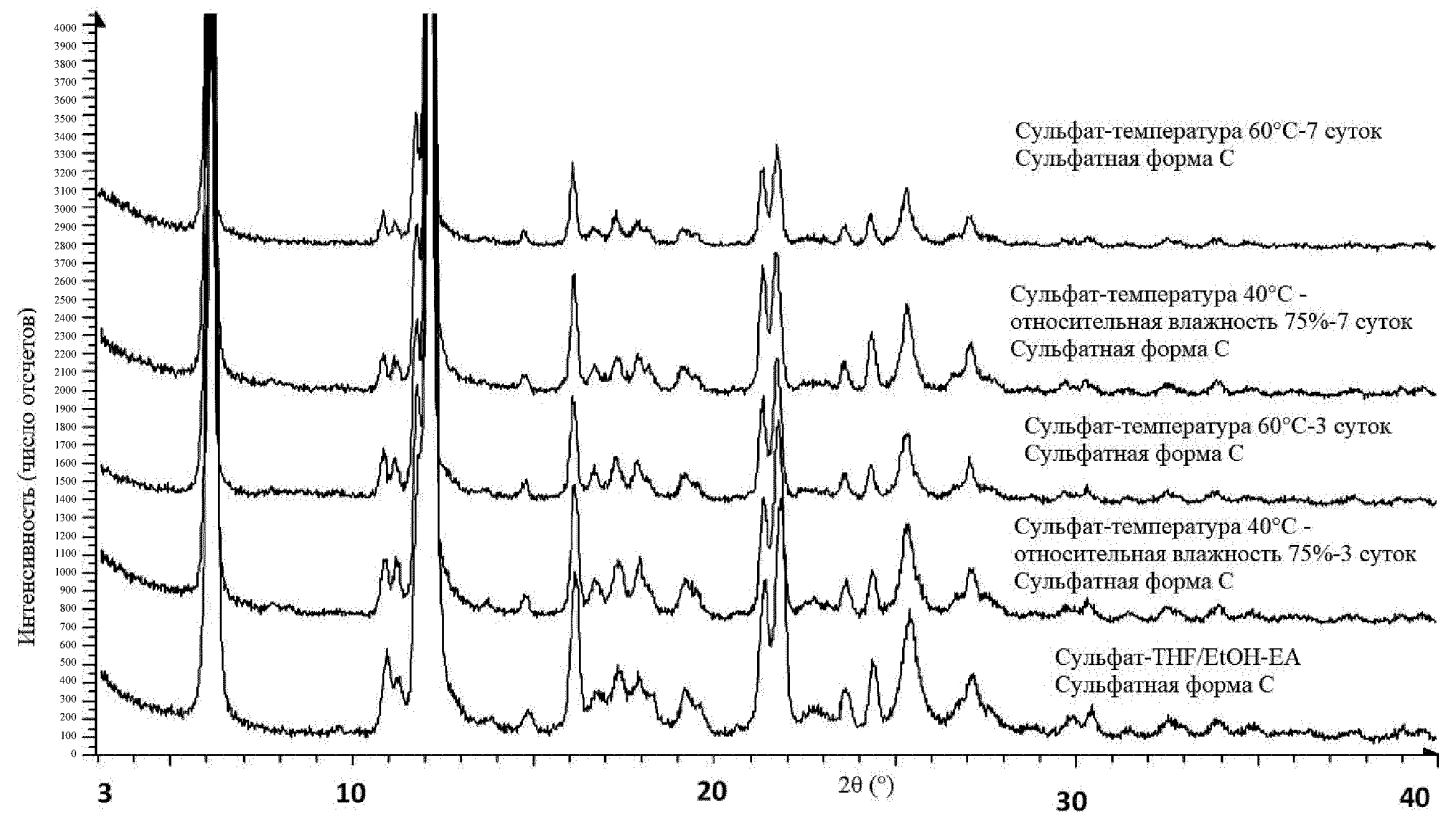
Фиг. 58



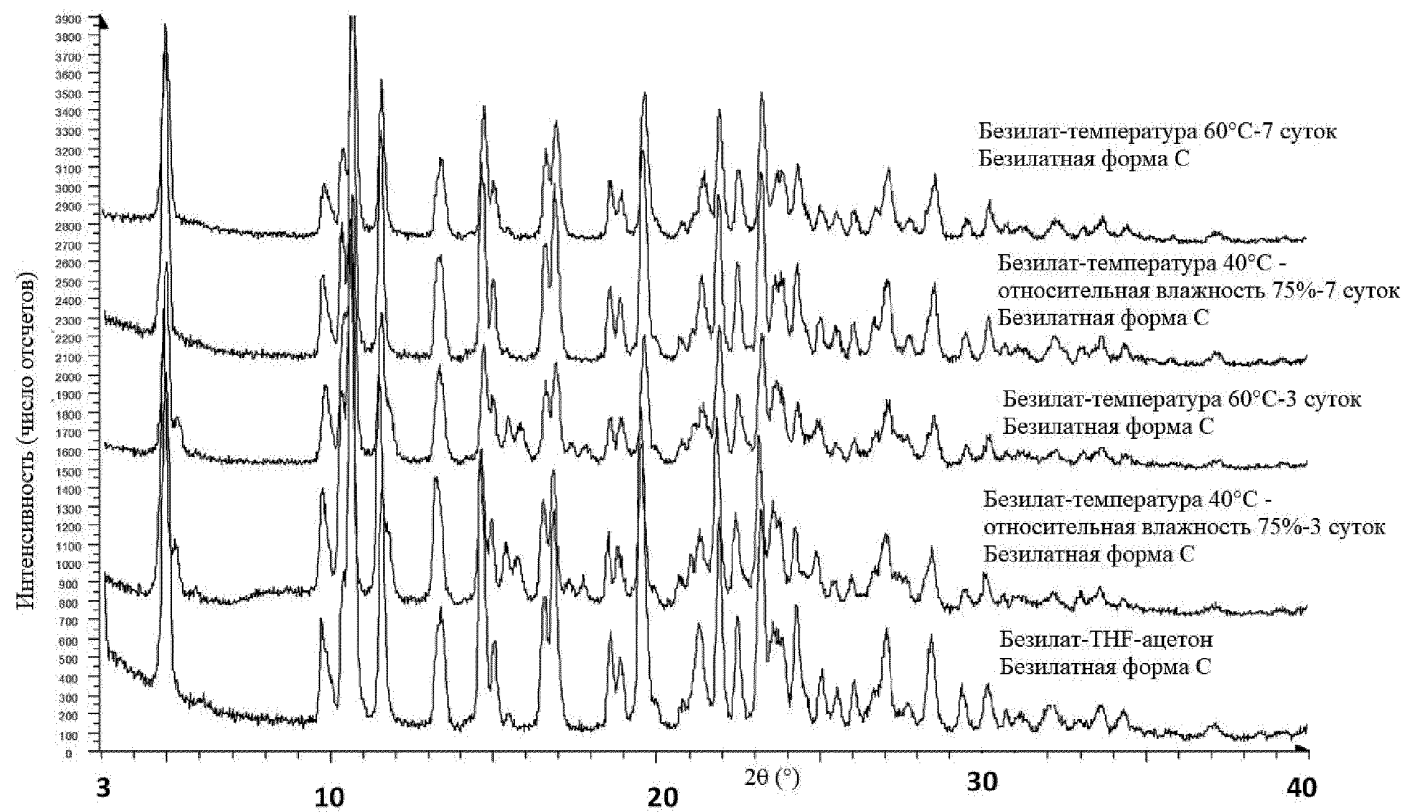
Фиг. 59А



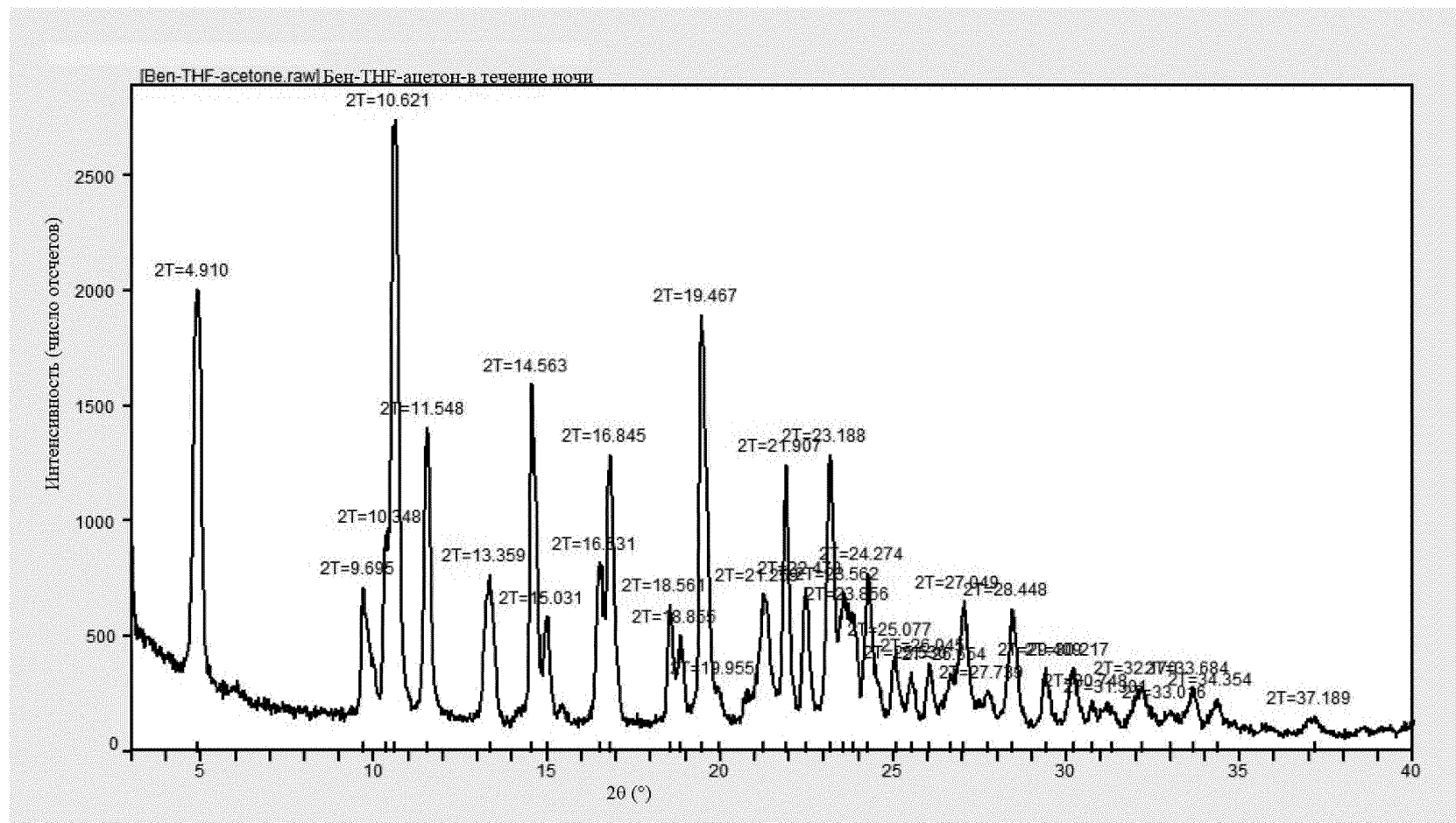
Фиг. 59В



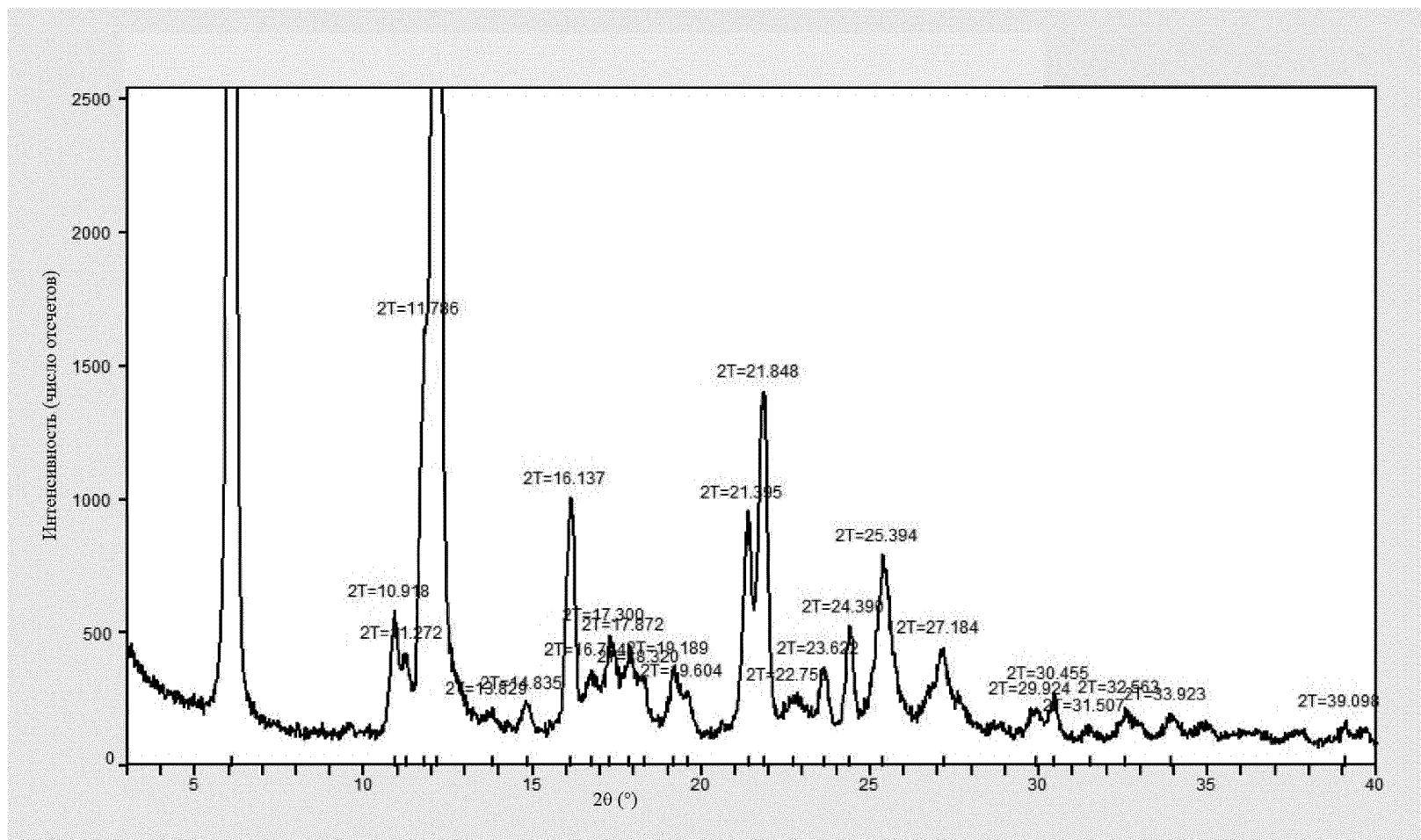
Фиг. 59С



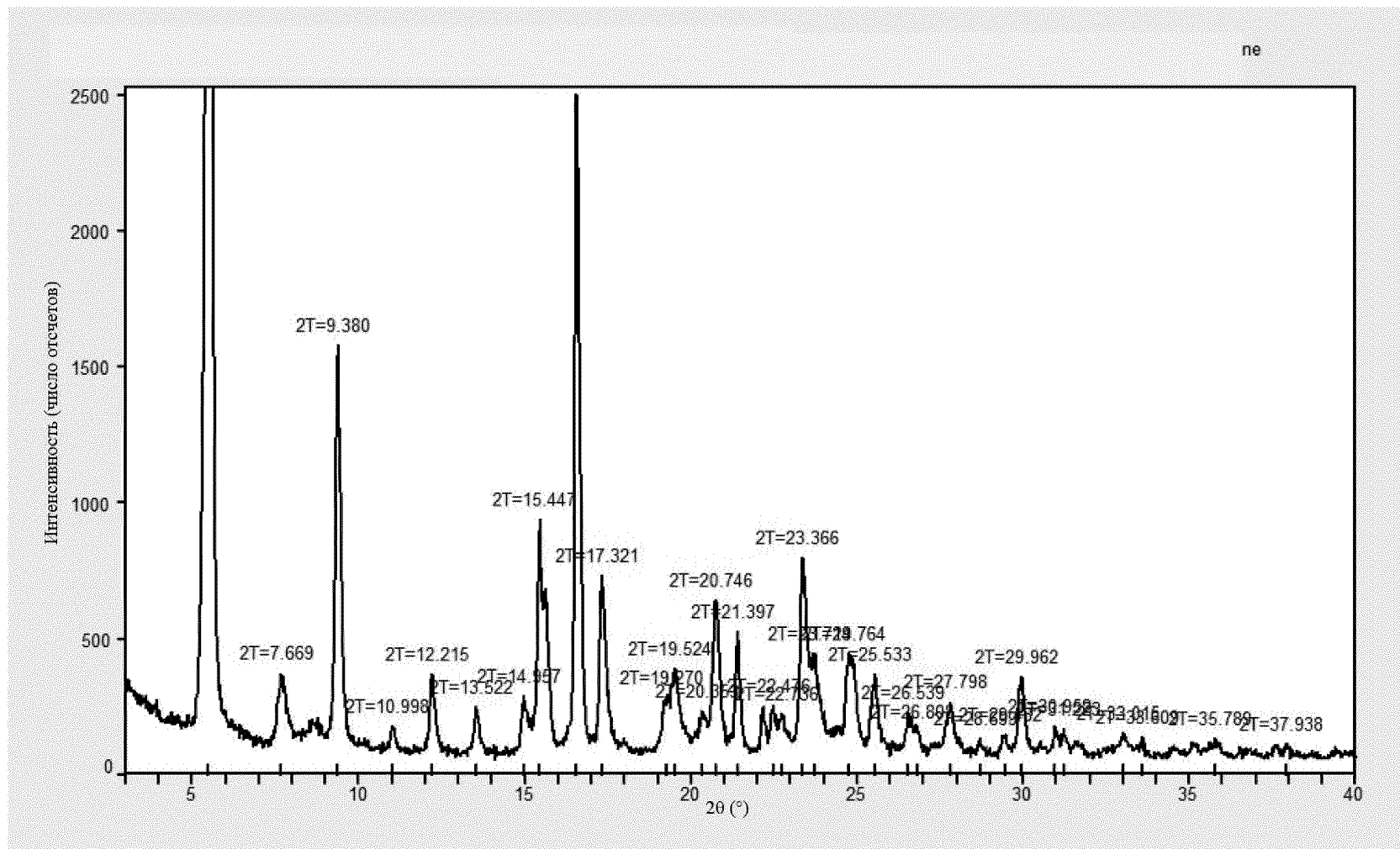
Фиг. 59D



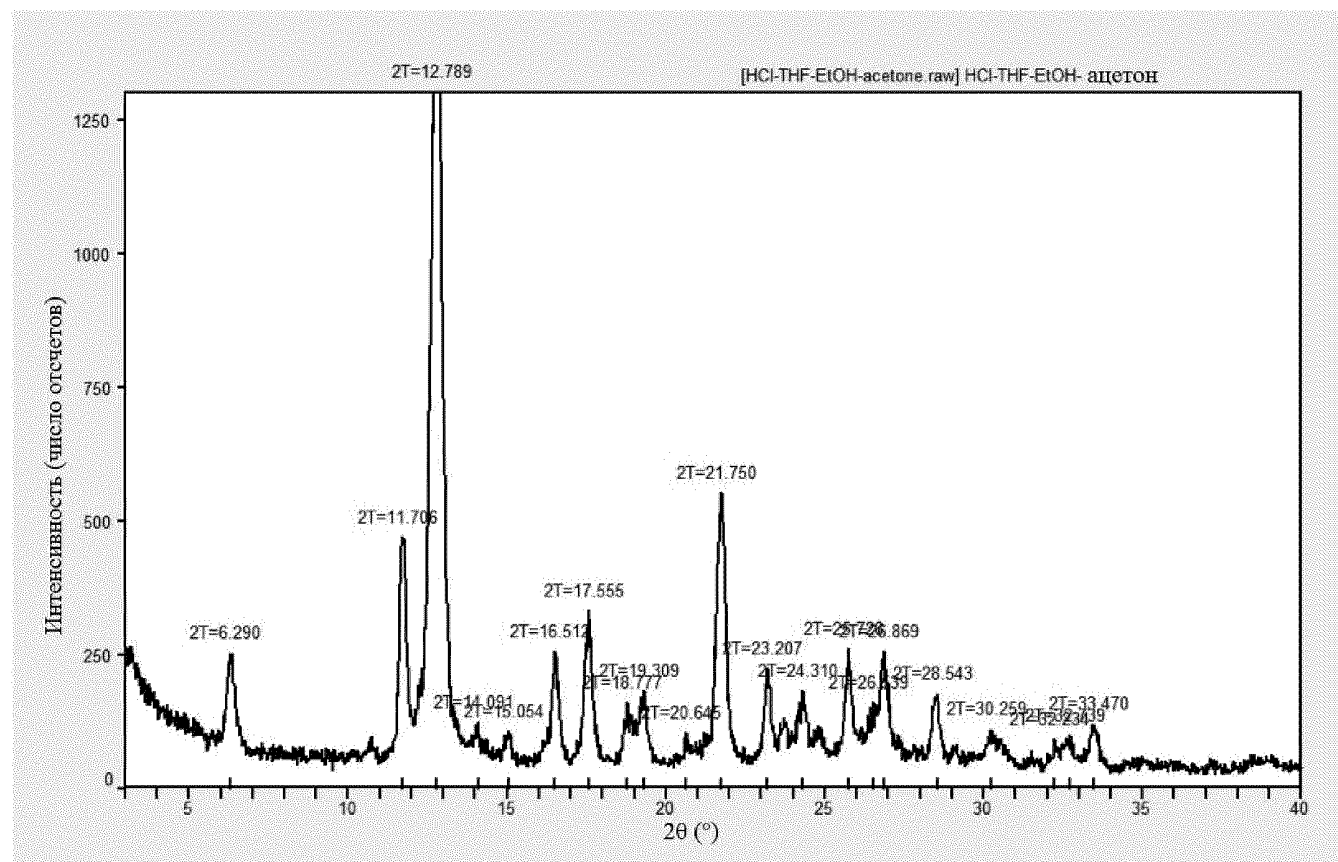
Фиг. 60



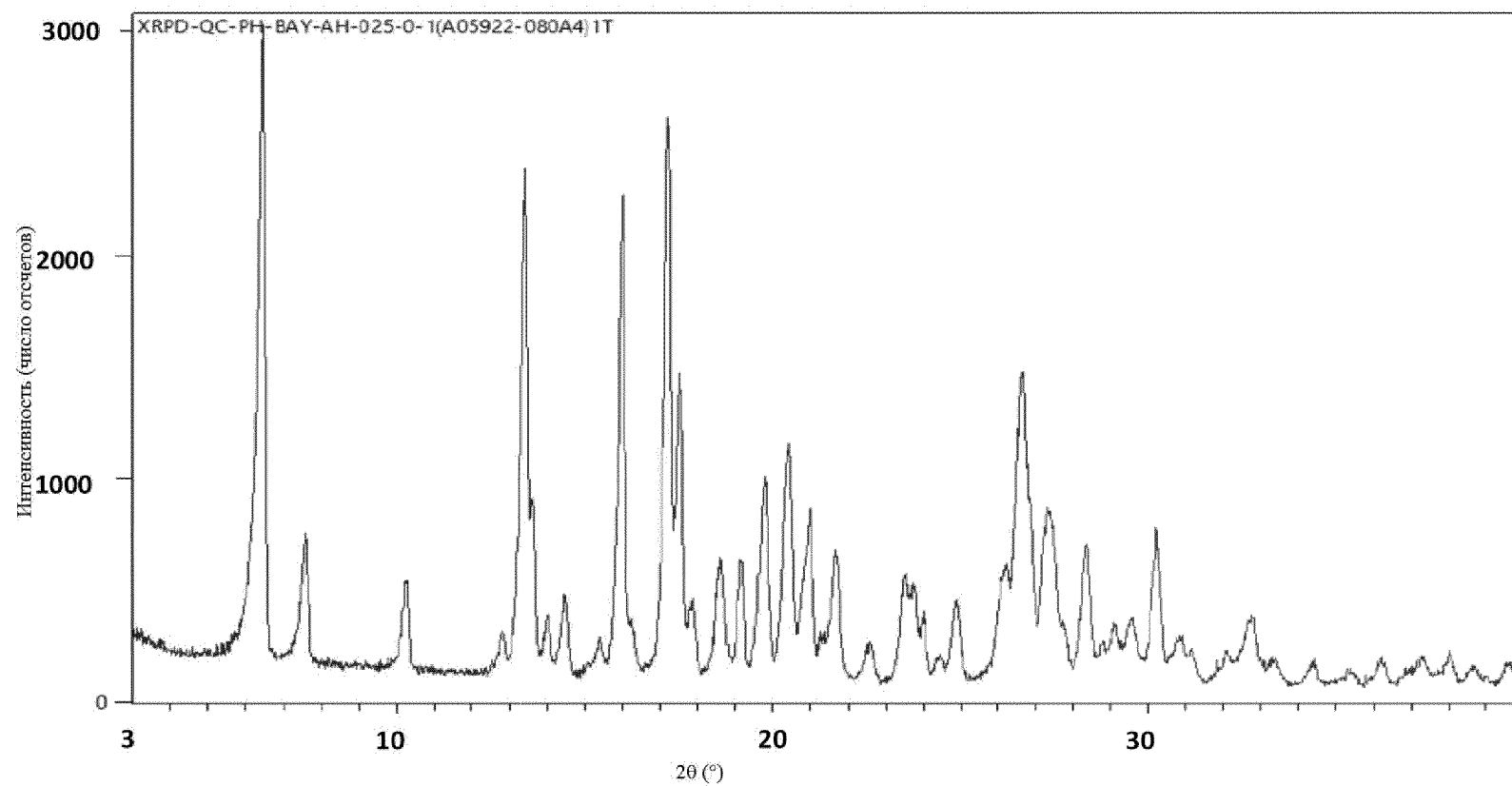
Фиг. 61



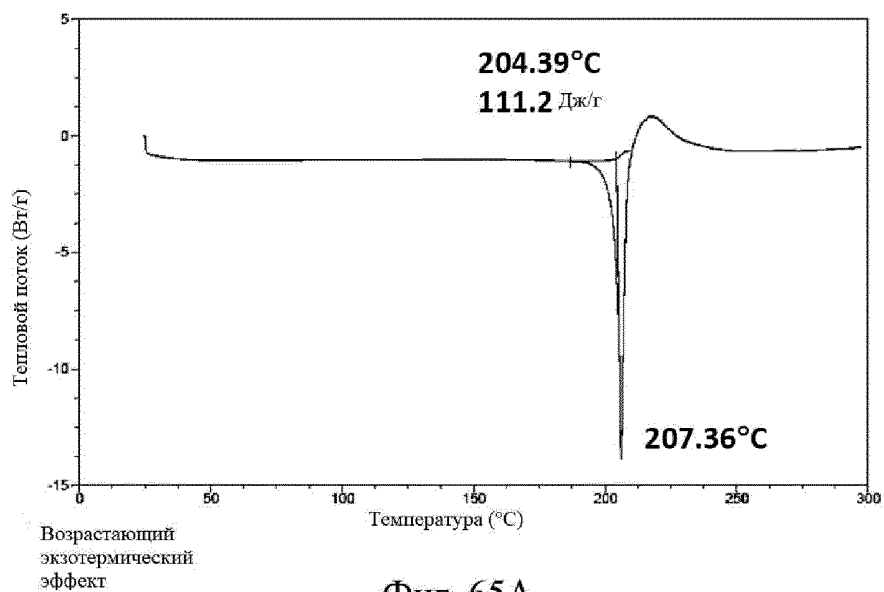
Фиг. 62



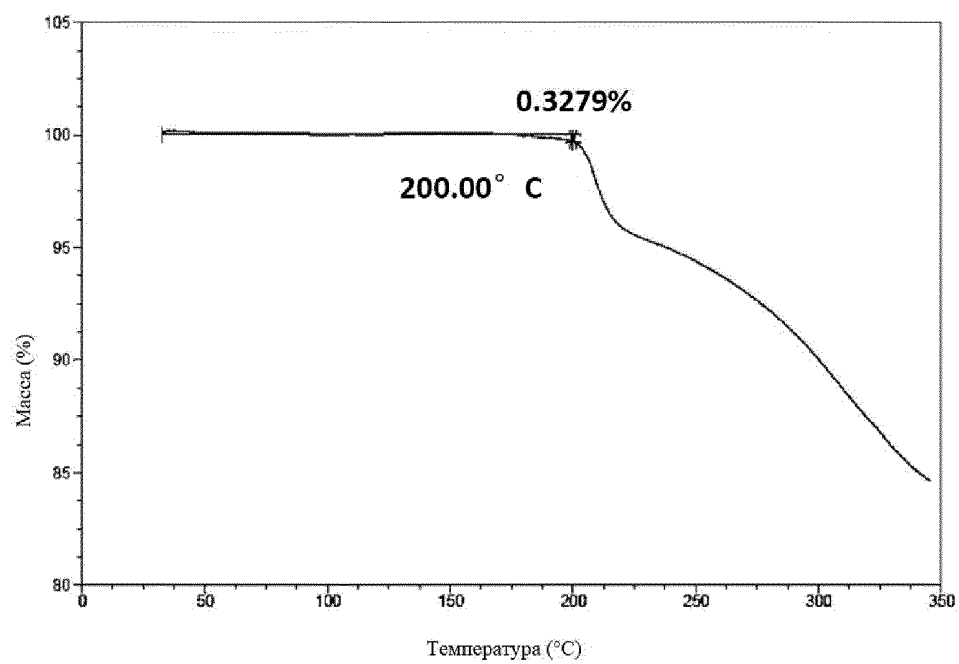
Фиг. 63



Фиг. 64

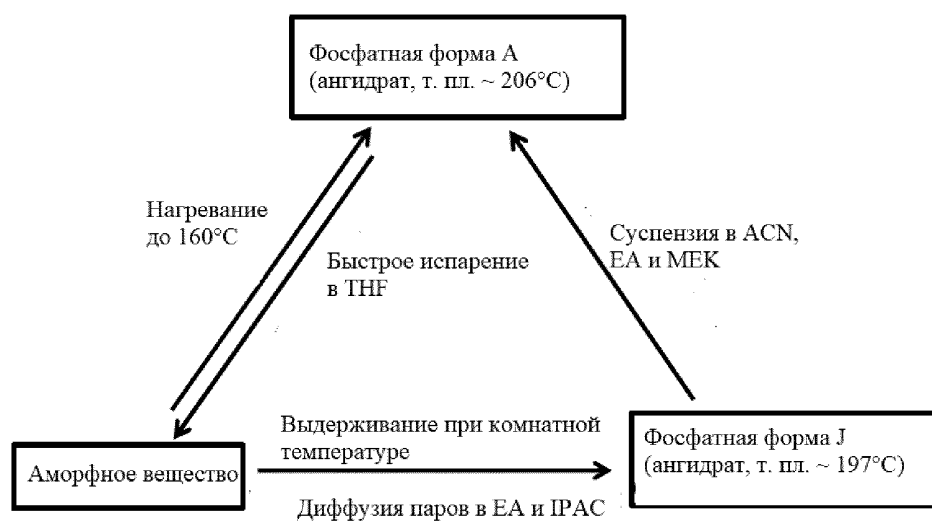


Фиг. 65А

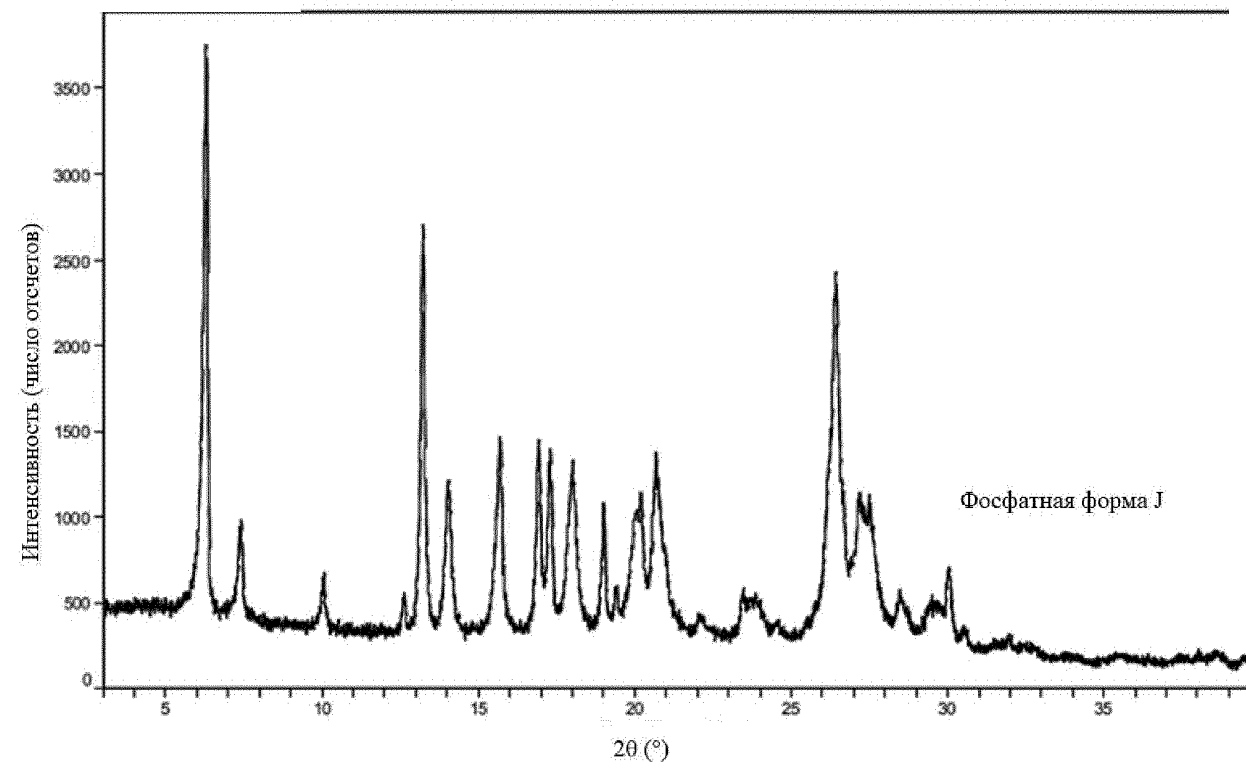


Фиг. 65В

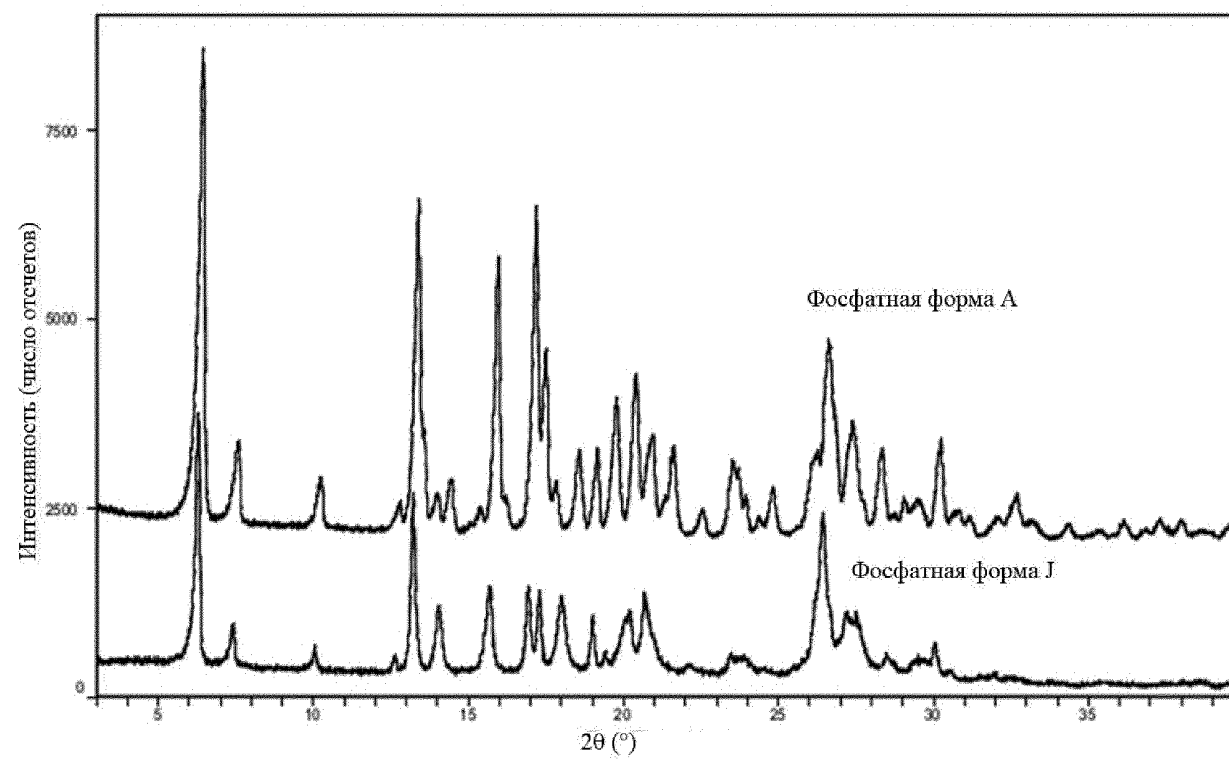
Схема превращения твердой формы



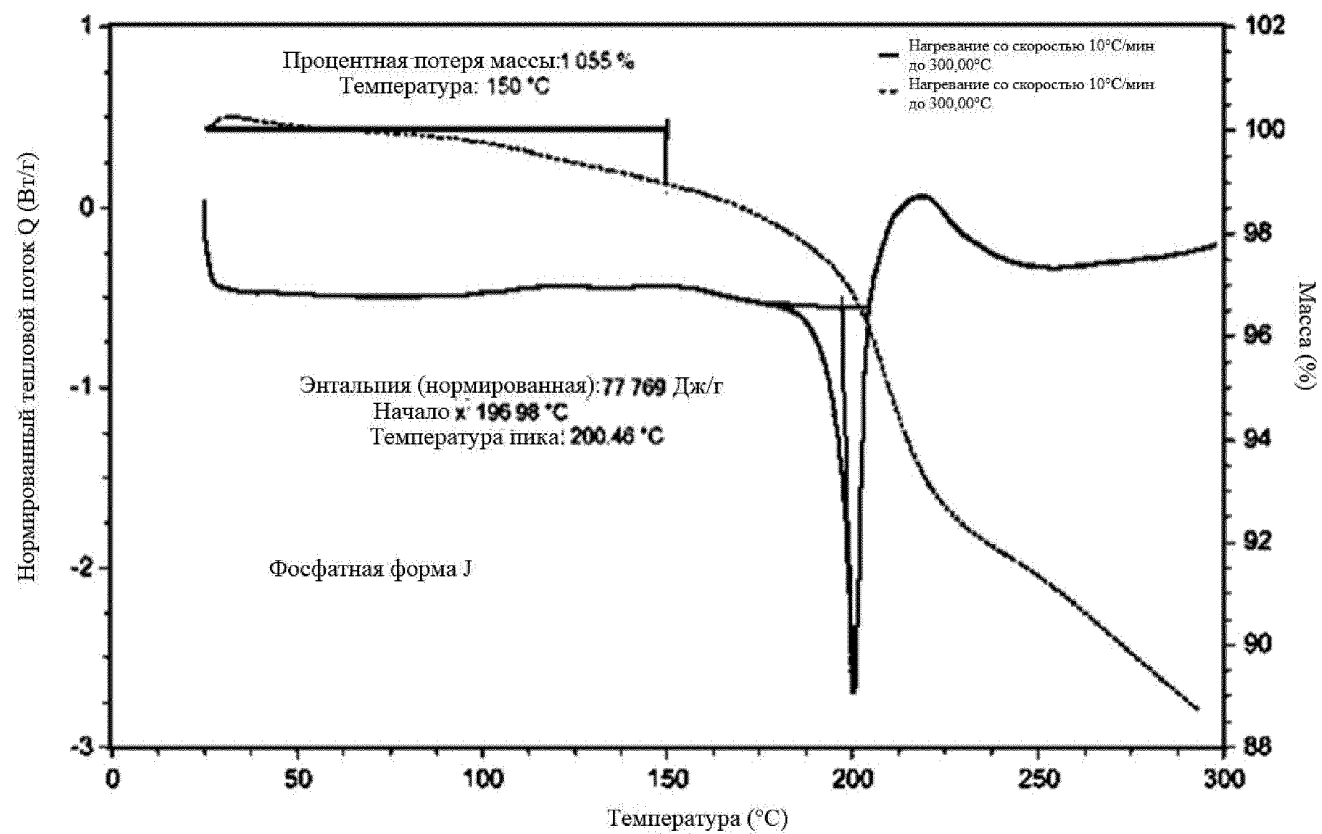
Фиг. 66



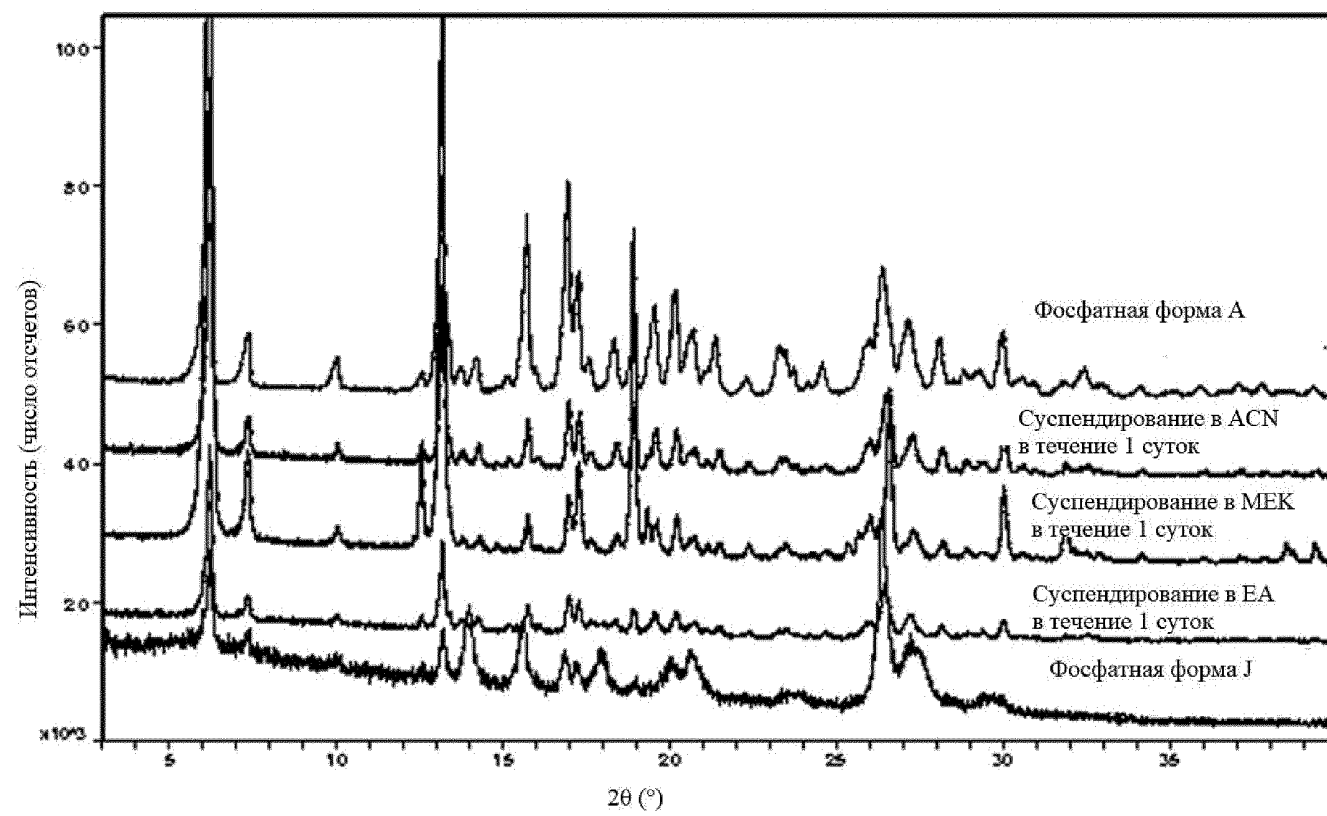
Фиг. 67



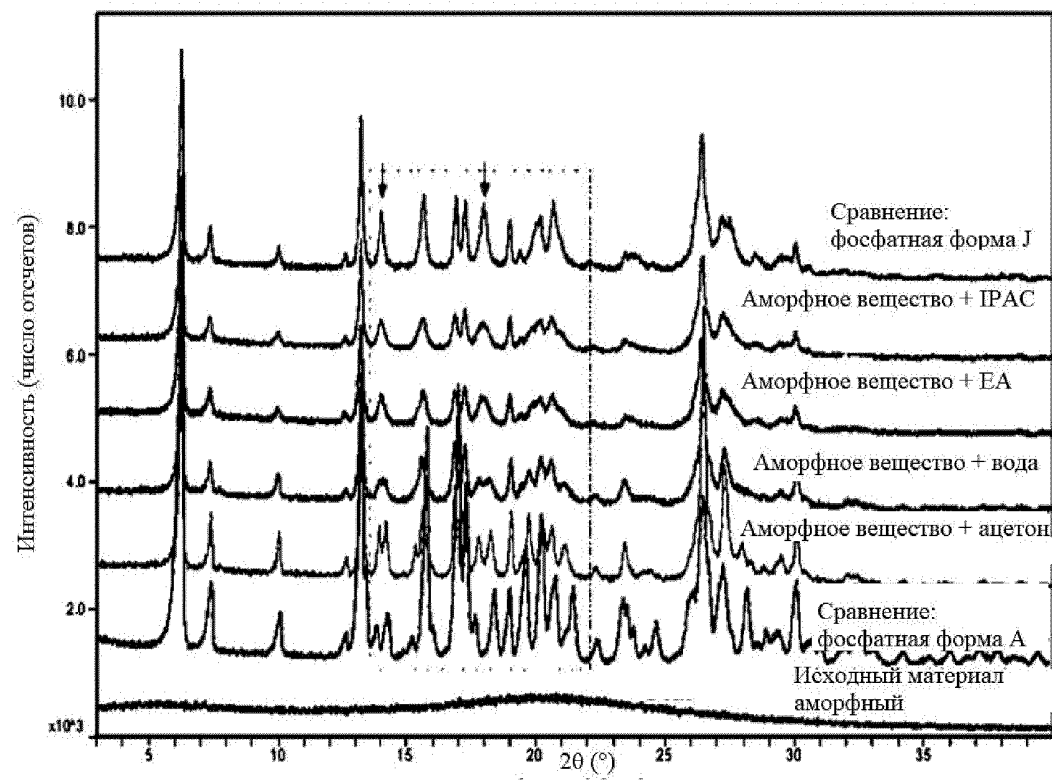
Фиг. 68



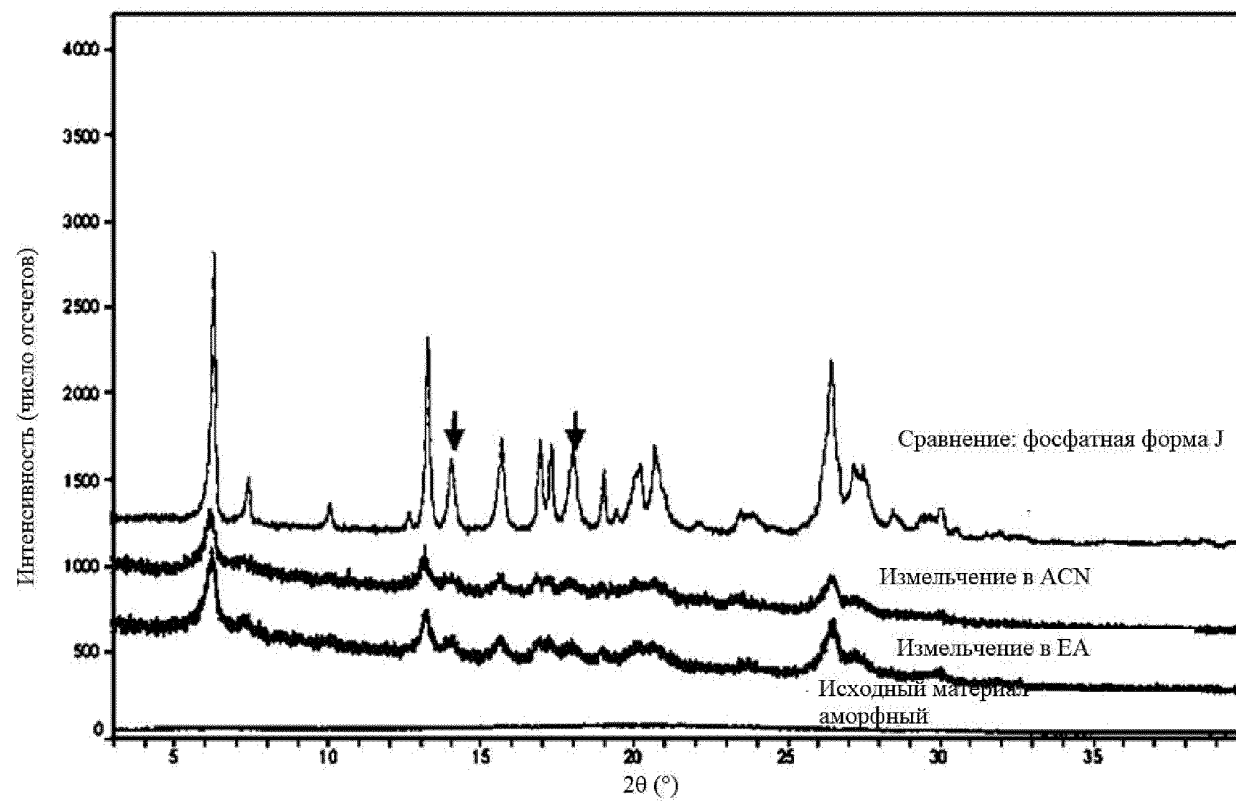
Фиг. 69



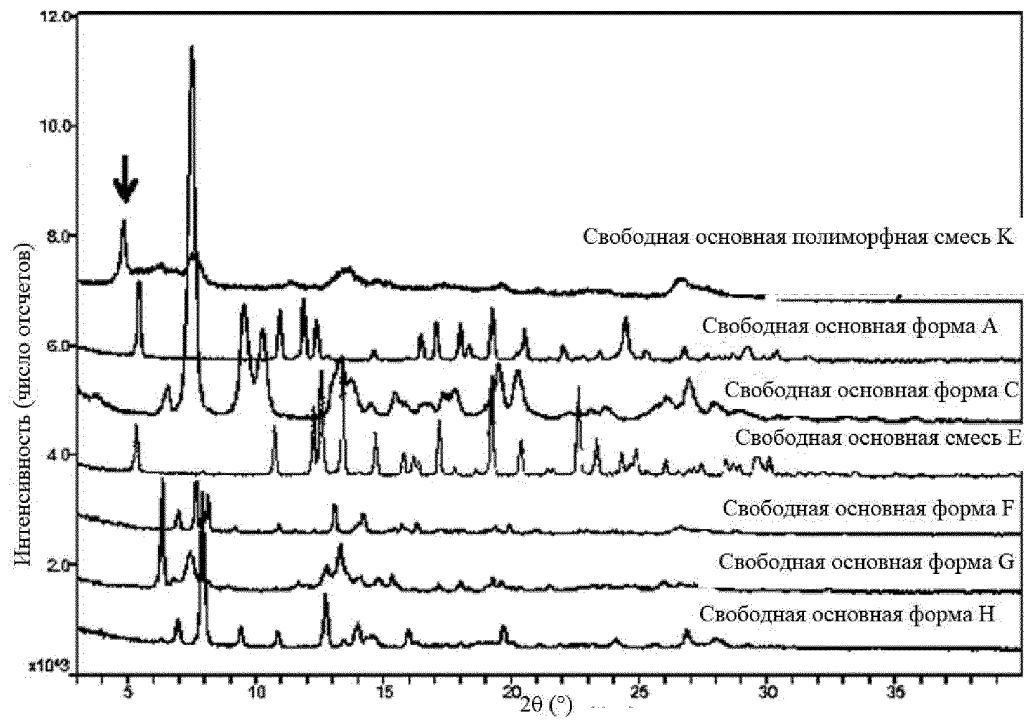
Фиг. 70



Фиг. 71



Фиг. 72



Фиг. 73