

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **042657**(13) **B1**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

**(45)** Дата публикации и выдачи патента  
**2023.03.09**

**(21)** Номер заявки  
**202090532**

**(22)** Дата подачи заявки  
**2018.08.22**

**(51)** Int. Cl. **C07D 471/04** (2006.01)  
**A61K 31/4985** (2006.01)  
**A61K 31/5375** (2006.01)  
**A61K 31/553** (2006.01)  
**A61P 43/00** (2006.01)  
**A61P 29/00** (2006.01)  
**A61P 37/08** (2006.01)  
**A61P 37/00** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)  
**A61P 35/02** (2006.01)  
**A61P 7/00** (2006.01)

**(54) СОЛИ СОЕДИНЕНИЯ И ИХ КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ**

**(31)** 201710723169.3

**(32)** 2017.08.22

**(33)** CN

**(43)** 2021.02.11

**(86)** PCT/CN2018/101699

**(87)** WO 2019/037737 2019.02.28

**(71)(73)** Заявитель и патентовладелец:  
**ХАТЧИСОН МЕДИФАРМА  
ЛИМИТЕД (CN)**

**(72)** Изобретатель:  
**Фенг Линг, Ли Вендзи, Ву Женпинг  
(CN)**

**(74)** Представитель:  
**Белков В.М. (RU)**

**(56)** WO-A1-2012167733

WO-A1-2012167733

LUO Jieying et al.: "Modern Physical  
Pharmaceutics Theory and Practice", Shang Hai  
Science and Technology Literature Publishing House,  
30 April 2005 (2005-04-30), p. 293-295

**(57)** Изобретение относится к области фармацевтики и включает фармацевтически приемлемые соли соединения (S)-7-(4-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)фенил)-N-(морфолин-2-илметил)пиридо[3,4-b]пиразин-5-амин и их кристаллические формы, их сольваты и их кристаллические формы, содержащие их фармацевтические композиции, а также способы получения и применения вышеперечисленных солей, их сольватов, форм и композиций.

**B1****042657****042657****B1**

### Область техники

Настоящее изобретение относится к области фармацевтики и включает фармацевтически приемлемые соли соединения (S)-7-(4-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)фенил)-N-(морфолин-2-илметил)пиридо[3,4-b]пиазин-5-амин и их кристаллические формы, их сольваты и их кристаллические формы, содержащие их фармацевтические композиции, а также способы получения и применения вышеперечисленных солей, их сольватов, форм и композиций.

### Уровень техники

Тирозинкиназа селезенки (Syk) представляет собой нерецепторную тирозинкиназу, которая играет важнейшие роли в опосредованной иммунными рецепторами и интегринами сигнализации в клетках различных типов, в том числе В-клетках, макрофагах, моноцитах, тучных клетках, эозинофилах, базофилах, нейтрофилах, дендритных клетках, трет-клетках, естественных клетках-киллерах, тромбоцитах и остеокластах.

Syk имеет существенное значение для активации В-клеток путем сигнализации через В-клеточные рецепторы (BCR). Активация Syk происходит при связывании с фосфорилированным BCR, и таким образом она инициирует сигнализацию через В-клеточные рецепторы. Сигнализация через В-клеточные рецепторы, которая, в свою очередь, зависит от стадии развития В-клеток, может обеспечивать широкий диапазон биологических эффектов. Величина и продолжительность сигналов BCR должна точно регулироваться. Аберрантная опосредованная BCR сигнализация может вызывать дисрегуляцию активации В-клеток или образование патогенных аутоантител, что приводит к возникновению ряда аутоиммунных или воспалительных заболеваний. У мышей с отсутствующей Syk наблюдается нарушение созревания В-клеток, снижение продуцирования иммуноглобулинов, нарушения независимых от трет-клеток иммунных ответов и заметное ослабление кальциевой сигнализации при стимуляции BCR.

Значительный объем данных подтверждает важную роль В-клеток и гуморальной иммунной системы в патогенезе аутоиммунных и воспалительных заболеваний. Аутоантитела и их итоговые иммунные комплексы, как известно, играют патогенную роль при аутоиммунных и воспалительных заболеваниях. Патогенный ответ на указанные антитела зависит от сигнализации через Fc-рецепторы, которая, в свою очередь, опосредована активацией Syk. Ввиду роли Syk в активации В-клеток, а также Fc-зависимой сигнализации ингибиторы Syk могут подходить для применения в качестве ингибиторов опосредованной В-клетками патогенной активности, в том числе продуцирования аутоантител. Соответственно ингибирование ферментативной активности Syk в клетках подходит для лечения аутоиммунных заболеваний за счет ингибиторных эффектов на продуцирование аутоантител.

Соответственно ингибирование активности Syk может подходить для лечения таких аутоиммунных заболеваний и воспалительных заболеваний, как системная красная волчанка, ревматоидный артрит, синдром Шегрена, IgA-нефропатия, аутоиммунная гемолитическая анемия, рассеянный склероз, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, тяжелая миастения, аллергический ринит, хроническая обструктивная болезнь легких, респираторный дистресс-синдром взрослого возраста и астма. Кроме того, была описана важная роль Syk в лиганднезависимой сигнализации через В-клеточный рецептор, которая, как известно, является важным сигналом выживания в В-клетках. Соответственно ингибирование активности Syk подходит для лечения рака, предпочтительно злокачественного гематологического заболевания, такого как лимфома, лейкоз и множественная миелома.

Релевантное соединение (S)-7-(4-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)фенил)-N-(морфолин-2-илметил)пиридо[3,4-b]пиазин-5-амин согласно настоящему изобретению оказывает эффект, заключающийся в эффективном ингибировании активности киназы Syk. Соответственно он подходит для лечения заболеваний, отвечающих на ингибирование активности киназы Syk, например для лечения аутоиммунных заболеваний, воспалительных заболеваний и рака.

Явление, заключающееся в способности соединения существовать в виде двух или более кристаллических структур, известно как полиморфизм. Многие соединения могут существовать в виде различных полиморфных форм кристаллов, а также в твердой аморфной форме. До тех пор пока полиморфизм у соединения не обнаружен, в значительной степени непредсказуемо, (1) будет ли конкретное соединение проявлять полиморфизм, (2) каким образом могут быть получены любые такие неизвестные полиморфные формы и (3) какими будут свойства, такие как стабильность, любых таких неизвестных полиморфных форм. См., например, источник: J. Bernstein, "Polymorphism in Molecular Crystals", Oxford University Press (2002).

Образование соли не изменяет собственно биологическую активность соединения, но может изменять физические и химические свойства соединения, такие как растворимость, стабильность, кристалличность, полиморфизм и т.п. Однако невозможно предсказать, какие конкретные свойства будут изменены и какой будет степень указанного изменения. Также невозможно предсказать, способно ли будет соединение или образованная им соль кислоты/основания существовать в кристаллической или аморфной форме, какая кристаллическая форма образуется, как может быть получена кристаллическая форма и будут ли образованные кристаллические формы обладать конкретным свойством.

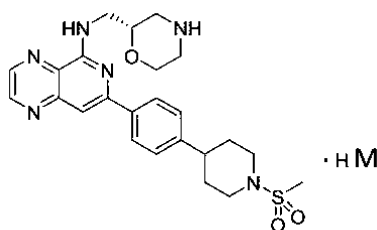
Поскольку свойства твердого материала зависят от структуры, а также от собственной природы соединения, разные твердые формы соединения могут демонстрировать и часто действительно демонстри-

руют разные физические и химические свойства, а также разные биофармацевтические свойства. Различия химических свойств могут быть определены, проанализированы и сравнены с использованием различных аналитических методик. Указанные различия могут в перспективе быть использованы для различения разных твердых форм. Кроме того, различия физических свойств, таких как растворимость, и биофармацевтических свойств, таких как биодоступность, также важны при описании твердого состояния фармацевтического соединения. Аналогичным образом при разработке фармацевтического соединения, например (S)-7-(4-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)фенил)-N-(морфолин-2-илметил)пиридо[3,4-b]пиразин-5-амин, также важное значение имеют соли, новые кристаллические и аморфные формы фармацевтического соединения.

Соединение (S)-7-(4-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)фенил)-N-(морфолин-2-илметил)пиридо[3,4-b]пиразин-5-амин, а также его получение были описаны в заявке на патент WO 2012167733 A1.

#### Краткое описание изобретения

В результате интенсивного поиска и исследований авторы изобретения обнаружили, что соединение (S)-7-(4-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)фенил)-N-(морфолин-2-илметил)пиридо[3,4-b]пиразин-5-амин может быть получено в виде различных фармацевтически приемлемых солей с химической структурой формулы А. Исследования показали значимое увеличение растворимости соли формулы А по сравнению со свободным основанием, что является благоприятным для улучшения фармакокинетических характеристик и биодоступности соединения *in vivo*. Авторы изобретения также обнаружили, что соль формулы А может существовать в разных кристаллических формах (т.е. полиморфных формах) и образовывать сольваты с определенными растворителями. Авторы изобретения провели обширные исследования полиморфных форм соли формулы А и в итоге получили и определили кристаллические формы, отвечающие требованиям для фармацевтического применения. На основании указанных исследований согласно настоящему изобретению предложены различные кристаллические формы фармацевтически приемлемых солей соединения (S)-7-(4-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)фенил)-N-(морфолин-2-илметил)пиридо[3,4-b]пиразин-5-амин, их сольватов и их кристаллических форм, называемых формой А-I, формой В-I, формой В-II, формой В-III, формой С-I, формой С-II и формой С-III соответственно.



Формула А

где  $n=0,5$  или 1,

М представляет собой молекулу фармацевтически приемлемой кислоты.

Согласно одному аспекту полиморфные формы соли формулы А или ее сольваты, предложенные согласно настоящему изобретению, обладают хорошей кристалличностью, высокой растворимостью и хорошей стабильностью.

Во-первых, согласно настоящему изобретению предложены фармацевтически приемлемые соли (S)-7-(4-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)фенил)-N-(морфолин-2-илметил)пиридо[3,4-b]пиразин-5-амин.

Во-вторых, согласно настоящему изобретению предложены фармацевтически приемлемые соли (S)-7-(4-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)фенил)-N-(морфолин-2-илметил)пиридо[3,4-b]пиразин-5-амин формулы А, т.е. соль формулы А.

Кроме того, согласно настоящему изобретению предложены фармацевтически приемлемые соли (S)-7-(4-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)фенил)-N-(морфолин-2-илметил)пиридо[3,4-b]пиразин-5-амин формулы А, представляющие собой ацетат, п-тозилат и малат соответственно.

Дополнительно согласно настоящему изобретению предложены фармацевтически приемлемые соли (S)-7-(4-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)фенил)-N-(морфолин-2-илметил)пиридо[3,4-b]пиразин-5-амин формулы А, представляющие собой моноацетат, моно-п-тозилат, мономалат и гемималат соответственно.

Дополнительно согласно настоящему изобретению предложена кристаллическая форма А-I моноацетата (S)-7-(4-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)фенил)-N-(морфолин-2-илметил)пиридо[3,4-b]пиразин-5-амин, т.е. форма А-I соли формулы А (где  $n=1$ , М представляет собой уксусную кислоту).

Дополнительно согласно настоящему изобретению предложена кристаллическая форма В-I моно-п-тозилата (S)-7-(4-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)фенил)-N-(морфолин-2-илметил)пиридо[3,4-b]пиразин-5-амин, т.е. форма В-I соли формулы А (где  $n=1$ , М представляет собой п-толуолсульфоновую кислоту).

Дополнительно согласно настоящему изобретению предложена кристаллическая форма В-II моно-п-тозилата (S)-7-(4-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)фенил)-N-(морфолин-2-илметил)пиридо[3,4-b]пиразин-5-амин, т.е. форма В-II соли формулы А (где  $n=1$ , М представляет собой п-толуолсульфоновую кислоту).

Дополнительно согласно настоящему изобретению предложен сольват п-тозилата (S)-7-(4-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)фенил)-N-(морфолин-2-илметил)пиридо[3,4-b]пиразин-5-амин, представляющий собой гидрат соли формулы А (где  $n=1$ , М представляет собой п-толуолсульфоновую кислоту).

Дополнительно согласно настоящему изобретению предложен гидрат п-тозилата (S)-7-(4-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)фенил)-N-(морфолин-2-илметил)пиридо[3,4-b]пиразин-5-амин, представляющий собой гемигидрат соли формулы А (где  $n=1$ , М представляет собой п-толуолсульфоновую кислоту).

Дополнительно согласно настоящему изобретению предложен гидрат п-тозилата (S)-7-(4-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)фенил)-N-(морфолин-2-илметил)пиридо[3,4-b]пиразин-5-амин, представляющий собой гемигидрат соли формулы А (где  $n=1$ , М представляет собой п-толуолсульфоновую кислоту), представляющий собой форму В-III.

Дополнительно согласно настоящему изобретению предложена кристаллическая форма С-I моноалата (S)-7-(4-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)фенил)-N-(морфолин-2-илметил)пиридо[3,4-b]пиразин-5-амин, т.е. форма С-I соли формулы А (где  $n=1$ , М представляет собой яблочную кислоту).

Дополнительно согласно настоящему изобретению предложен сольват малата (S)-7-(4-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)фенил)-N-(морфолин-2-илметил)пиридо[3,4-b]пиразин-5-амин, представляющий собой гидрат соли формулы А (где  $n=0,5$ , М представляет собой яблочную кислоту).

Дополнительно согласно настоящему изобретению предложены гидраты малата (S)-7-(4-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)фенил)-N-(морфолин-2-илметил)пиридо[3,4-b]пиразин-5-амин, представляющие собой гидрат, содержащий 0,75 молекулы воды, и моногидрат соли формулы А (где  $n=0,5$ , М представляет собой яблочную кислоту).

Дополнительно согласно настоящему изобретению предложен гидрат малата (S)-7-(4-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)фенил)-N-(морфолин-2-илметил)пиридо[3,4-b]пиразин-5-амин, представляющий собой гидрат, содержащий 0,75 молекулы воды, соли формулы А (где  $n=0,5$ , М представляет собой яблочную кислоту), представляющий собой форму С-II.

Дополнительно согласно настоящему изобретению предложены гидрат малата (S)-7-(4-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)фенил)-N-(морфолин-2-илметил)пиридо[3,4-b]пиразин-5-амин, представляющий собой моногидрат соли формулы А (где  $n=0,5$ , М представляет собой яблочную кислоту), представляющий собой форму С-III.

Согласно другому аспекту настоящего изобретения предложены способы получения соли формулы А или ее сольватов или кристаллических форм соли формулы А или ее сольватов (таких как форма А-I, форма В-I, форма В-II, форма В-III, форма С-I, форма С-II и форма С-III), воспроизводимых и простых в применении.

Согласно еще одному аспекту настоящего изобретения предложены фармацевтические композиции, содержащие эффективное количество чего-либо одного или более из соли формулы А или ее сольватов или кристаллических форм соли формулы А или ее сольватов (таких как форма А-I, форма В-I, форма В-II, форма В-III, форма С-I, форма С-II и форма С-III), при этом остальная часть указанных композиций представлена по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым носителем.

Настоящее изобретение также включает способ лечения заболеваний, отвечающих на ингибирование активности киназы Syk, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества чего-либо одного или более из соли формулы А или ее сольватов или кристаллических форм соли формулы А или ее сольватов согласно настоящему изобретению, таких как форма А-I, форма В-I, форма В-II, форма В-III, форма С-I, форма С-II или форма С-III.

Настоящее изобретение также включает применение соли формулы А или ее сольватов или кристаллических форм соли формулы А или ее сольватов (таких как форма А-I, форма В-I, форма В-II, форма В-III, форма С-I, форма С-II или форма С-III) для получения медикамента для лечения заболеваний, отвечающих на ингибирование активности киназы Syk, таких как аутоиммунные заболевания, воспалительные заболевания и рак (предпочтительно злокачественное гематологическое заболевание), например системная красная волчанка, ревматоидный артрит, синдром Шегрена, IgA-нефропатия, аутоиммунная гемолитическая анемия, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, рассеянный склероз, тяжелая миастения, аллергический ринит, хроническая обструктивная болезнь легких, респираторный дистресс-синдром взрослого возраста, астма, лимфома (такая как В-клеточная лимфома, Т-клеточная лимфома), лейкоз (такой как хронический лимфоцитарный лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз и острый миелоидный лейкоз) и множественная миелома.

#### Краткое описание фигур

На фиг. 1 приведена рентгеновская порошковая дифрактограмма формы А-I соли формулы А, где на горизонтальной оси (ось X) отмечены углы дифракции 2-тета, а на вертикальной оси (ось Y) отмечена

интенсивность дифракции (%).

На фиг. 2 приведен профиль дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) формы А-I соли формулы А, где на горизонтальной оси (ось Х) отмечена температура (°С), а на вертикальной оси (ось Y) отмечен тепловой поток (мВт).

На фиг. 3 показан термогравиметрический (ТГ) профиль формы А-I соли формулы А, где на горизонтальной оси (ось Х) отмечена температура (°С), а на вертикальной оси (ось Y) отмечен массовый процент (%).

На фиг. 4 приведена рентгеновская порошковая дифрактограмма формы В-I соли формулы А, где на горизонтальной оси (ось Х) отмечены углы дифракции 2-тета, а на вертикальной оси (ось Y) отмечена интенсивность дифракции (%).

На фиг. 5 приведен профиль дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) формы В-I соли формулы А, где на горизонтальной оси (ось Х) отмечена температура (°С), а на вертикальной оси (ось Y) отмечен тепловой поток (мВт).

На фиг. 6 показан термогравиметрический (ТГ) профиль формы В-I соли формулы А, где на горизонтальной оси (ось Х) отмечена температура (°С), а на вертикальной оси (ось Y) отмечен массовый процент (%).

На фиг. 7 приведена рентгеновская порошковая дифрактограмма формы В-II соли формулы А, где на горизонтальной оси (ось Х) отмечены углы дифракции 2-тета, а на вертикальной оси (ось Y) отмечена интенсивность дифракции (%).

На фиг. 8 приведен профиль дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) и термогравиметрический (ТГ) профиль формы В-II соли формулы А, где на горизонтальной оси (ось Х) отмечена температура (°С), а на вертикальной оси (ось Y) отмечен тепловой поток (мВт) и массовый процент (%).

На фиг. 9 приведена рентгеновская порошковая дифрактограмма формы В-III гемигидрата соли формулы А, где на горизонтальной оси (ось Х) отмечены углы дифракции 2-тета, а на вертикальной оси (ось Y) отмечена интенсивность дифракции (%).

На фиг. 10 приведен профиль дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) и термогравиметрический (ТГ) профиль формы В-III гемигидрата соли формулы А, где на горизонтальной оси (ось Х) отмечена температура (°С), а на вертикальной оси (ось Y) отмечен тепловой поток (мВт) и массовый процент (%).

На фиг. 11 приведена рентгеновская порошковая дифрактограмма формы С-I соли формулы А, где на горизонтальной оси (ось Х) отмечены углы дифракции 2-тета, а на вертикальной оси (ось Y) отмечена интенсивность дифракции (%).

На фиг. 12 приведен профиль дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) формы С-I соли формулы А, где на горизонтальной оси (ось Х) отмечена температура (°С), а на вертикальной оси (ось Y) отмечен тепловой поток (мВт).

На фиг. 13 показан термогравиметрический (ТГ) профиль формы С-I соли формулы А, где на горизонтальной оси (ось Х) отмечена температура (°С), а на вертикальной оси (ось Y) отмечен массовый процент (%).

На фиг. 14 приведена рентгеновская порошковая дифрактограмма формы С-II гидрата соли формулы А, где на горизонтальной оси (ось Х) отмечены углы дифракции 2-тета, а на вертикальной оси (ось Y) отмечена интенсивность дифракции (%).

На фиг. 15 приведен профиль дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) формы С-II гидрата соли формулы А, где на горизонтальной оси (ось Х) отмечена температура (°С), а на вертикальной оси (ось Y) отмечен тепловой поток (мВт).

На фиг. 16 показан термогравиметрический (ТГ) профиль формы С-II гидрата соли формулы А, где на горизонтальной оси (ось Х) отмечена температура (°С), а на вертикальной оси (ось Y) отмечен массовый процент (%).

На фиг. 17 приведена рентгеновская порошковая дифрактограмма формы С-III моногидрата соли формулы А, где на горизонтальной оси (ось Х) отмечены углы дифракции 2-тета, а на вертикальной оси (ось Y) отмечена интенсивность дифракции (%).

На фиг. 18 приведен профиль дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) формы С-III моногидрата соли формулы А, где на горизонтальной оси (ось Х) отмечена температура (°С), а на вертикальной оси (ось Y) отмечен тепловой поток (мВт).

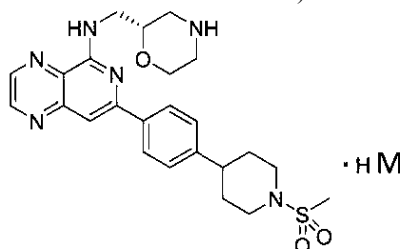
На фиг. 19 показан термогравиметрический (ТГ) профиль формы С-III моногидрата соли формулы А, где на горизонтальной оси (ось Х) отмечена температура (°С), а на вертикальной оси (ось Y) отмечен массовый процент (%).

#### Определения.

Если не указано иное, используемые далее в настоящем документе (в том числе в тексте описания и формулы изобретения) сокращения или термины имеют значения, представленные ниже. Следует отметить, что формы единственного числа в тексте настоящего описания и формулы изобретения, в том числе сопровождаемые определением "указанный(ая, ое)", включают их эквиваленты во множественном числе, если явным образом не указано иное.

Термин "кристаллические формы согласно настоящему изобретению" в настоящем документе относится к кристаллическим формам: форме А-I, форме В-I, форме В-II, форме В-III, форме С-I, форме С-II, или форме С-III соли формулы А, или их сольватам, или их смеси. Термины "форма", "кристаллическая форма" и "полиморфная форма" могут применяться взаимозаменяемо в настоящем документе.

Термин "соль формулы А" в настоящем документе относится к соли, имеющей следующую химическую структуру формулы А (также называемой "солью А"):



Формула А

где  $n=0,5$  или 1,

М представляет собой молекулу фармацевтически приемлемой кислоты.

Термин "C<sub>1-6</sub> алканол" в настоящем документе относится к полностью насыщенному прямому или разветвленному алкиловому спирту с 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомами углерода. Примеры включают, не ограничиваясь перечисленными, метанол, этанол, н-пропанол, изопропанол, н-бутанол, изобутанол, трет-бутанол, н-пентанол, изопентанол, н-гексанол и т.п.

Термин "галоалкан, содержащий менее трех атомов углерода" в настоящем документе относится к полностью насыщенному углеводороду с 1 или 2 атомами углерода, замещенному одним или более атомами галогена, выбранными из F, Cl, Br или I. Примеры включают дихлорметан, трихлорметан, тетрагидрид углерода, 1,2-дихлорэтан и т.п.

Термин "приблизительно" в настоящем документе относится к отклонению от заданного численного значения не более чем на  $\pm 10\%$ .

Термин "по существу не содержащий других форм" в настоящем документе означает, что содержание указанных других форм составляет менее 50%, предпочтительно менее 40%, предпочтительно менее 30%, предпочтительно менее 20%, предпочтительно менее 10%, предпочтительно менее 5%, предпочтительно менее 1% по массе от общей массы указанных форм.

Термин "раствор" в настоящем документе означает смесь одного или более растворенных веществ в одном или более растворителях для определенного применения. Предполагается, что термин "раствор" охватывает гомогенные смеси, а также гетерогенные смеси, такие как взвеси или другие суспензионные смеси, содержащие нерастворимый (не растворившийся) материал.

Термин "органический растворитель" в настоящем документе следует понимать в широком смысле, как любой подходящий органический растворитель для определенного применения согласно описанию в настоящем документе.

Термин "растворитель проб" в настоящем документе относится к любому подходящему органическому растворителю, который способен растворять полностью или частично растворимые вещества в подходящих условиях, таких как подходящее количество и подходящая температура, например комнатная температура или повышенная температура.

Термин "неполный растворитель проб" в настоящем документе относится к любому подходящему органическому растворителю, в котором субстрат растворяется в меньшей степени, чем в растворителе проб.

Термин "фармацевтически приемлемые соли" в настоящем документе включает, не ограничиваясь перечисленными, соли неорганических кислот, такие как гидрохлорат, гидробромат, фосфат, фосфит, сульфат, сульфит, нитрат, и т.п., а также соли органической кислоты, такие как малат, малеат, манделат, фумарат, тартрат, сукцинат, цитрат, аспартат, глутамат, 2-гидроксил-2-фенилпропионат, глюконат, лактат, камфорсульфонат, метансульфонат, этансульфонат, нафталинсульфонат, п-тозилат, 2-гидроксиэтилсульфонат,  $\beta$ -гидроксипропионат, бензоат, салицилат и алканойды такие как ацетат, пропионат, стеарат,  $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$  (где  $n$  равен 0-4) и т.п.

Термин "эффективное количество" соли формулы А и ее кристаллических форм, сольватов и их кристаллических форм означает количество, эффективное для смягчения, снижения тяжести, остановки или задержки прогрессирования заболеваний, отвечающих на ингибирование активности киназы Syk, таких как аутоиммунные заболевания, воспалительные заболевания и рак (предпочтительно злокачественное гематологическое заболевание), при введении индивидууму, который может представлять собой человека, животного или т.п., причем указанные заболевания, отвечающие на ингибирование активности киназы Syk, такие как аутоиммунные заболевания, воспалительные заболевания и рак (предпочтительно злокачественное гематологическое заболевание), включают, не ограничиваясь перечисленными, системную красную волчанку, ревматоидный артрит, синдром Шегрена, IgA-нефропатию, аутоиммунную гемо-

литическую анемию, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, рассеянный склероз, тяжелую миастению, аллергический ринит, хроническую обструктивную болезнь легких, респираторный дистресс-синдром взрослого возраста, астму, лимфому (такую как В-клеточная лимфома, Т-клеточная лимфома), лейкоз (такой как хронический лимфоцитарный лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз и острый миелоидный лейкоз) и множественную миелому. "Эффективное количество" может варьировать в зависимости от различных факторов, например соединения, статуса заболевания, подлежащего лечению, тяжести заболевания, подлежащего лечению, возраста и состояния здоровья индивидуума, маршрута и формы введения, мнения лечащего врача или ветеринара и т.д.

Термин "индивидуум" или "субъект" в настоящем документе означает млекопитающих и не являющихся млекопитающими. Млекопитающие означают любого представителя класса *Mammalia*, в том числе, но не ограничиваясь указанным, человека; не являющихся человеком приматов, таких как шимпанзе и другие виды обезьян, в том числе человекообразных; сельскохозяйственных животных, таких как крупный рогатый скот, лошади, овцы, козы и свиньи; домашних животных, таких как кролики, собаки и кошки; лабораторных животных, в том числе грызунов, таких как крысы, мыши и морские свинки; и т.п. Примеры не являющихся млекопитающими субъектов включают, не ограничиваясь указанным, птиц и т.п. Термин "индивидуум" или "субъект" не обозначает конкретный возраст или пол.

#### Подробное описание изобретения

Согласно настоящему изобретению предложены фармацевтически приемлемые соли соединения (S)-7-(4-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)фенил)-N-(морфолин-2-илметил)пиридо[3,4-b]пиазин-5-амин и их кристаллические формы, их сольваты и их кристаллические формы.

Кристаллические формы согласно настоящему изобретению обладают хорошей кристалличностью, высокой растворимостью и хорошей стабильностью. Кристаллические формы согласно настоящему изобретению отличаются хорошей воспроизводимостью и могут обеспечивать повторяемое масштабируемое производство; кроме того, они стабильны в типичных составах, так что их удобно использовать для получения составов и лечения заболеваний. Кроме того, кристаллические формы согласно настоящему изобретению отличаются высокой чистотой и меньшим остатком растворителя, что отвечает требованиям к качеству нерасфасованной лекарственной формы, таким как ICH Q3A.

Специалист в данной области техники сможет верифицировать вышеперечисленные преимущества кристаллических форм согласно настоящему изобретению в соответствии со способами тестирования, раскрытыми в фармакопеях и их модификациями, или со стандартными способами в данной области техники.

Согласно описанию в настоящем документе кристаллические формы согласно настоящему изобретению могут быть идентифицированы с применением одного или более способов анализа твердых веществ. Например, кристаллические формы согласно настоящему изобретению могут быть идентифицированы с применением одного или более способов, например рентгеновской порошковой дифрактометрии, на основании параметров решетки монокристалла, с применением инфракрасной спектроскопии с преобразованием Фурье, аналитических данных дифференциальной сканирующей калориметрии и/или термogravиметрической кривой. При этом, если результат идентификации или анализа с применением одного из указанных способов согласуется с результатом для форм согласно настоящему изобретению, это не означает, что результат при применении любых других способов будет согласоваться с результатом для форм согласно настоящему изобретению.

Согласно описанию в настоящем документе новые кристаллические формы могут быть идентифицированы с применением рентгеновской порошковой дифрактометрии. Однако в данной области техники известно, что интенсивность пиков и/или измеренные пики на рентгеновской порошковой дифрактограмме могут варьировать в зависимости от разных условий эксперимента, например разных условий дифракционного теста и/или предпочтительных вариантов ориентации или т.п. Кроме того, измеренное значение  $2\theta$  может содержать ошибку приблизительно  $\pm 0,2^\circ$   $2\theta$  из-за различий в точности измерительных приборов. Известно, однако, что относительные значения интенсивности пиков зависят в большей степени от определенных свойств тестируемых образцов, например размера кристаллов в образце, эффекта ориентации кристаллической структуры и чистоты анализируемых материалов, чем от положений пиков. Соответственно могут наблюдаться отклонения интенсивности пиков, составляющие приблизительно  $\pm 20\%$  или более. Однако несмотря на экспериментальные погрешности инструментальные погрешности, предпочтительную ориентацию и т.п., специалист в данной области техники может получить достаточный объем информации на основании данных XRPD (порошковой рентгеновской дифрактометрии), предложенной в настоящем изобретении для идентификации формы A-I и любых другие кристаллических форм согласно настоящему изобретению.

#### Форма A-I.

Согласно настоящему изобретению предложена форма A-I соли формулы A (где  $n=1$ , M представляет собой уксусную кислоту).

Согласно некоторым вариантам реализации форма A-I соли формулы A может быть идентифицирована с применением рентгеновской порошковой дифрактометрии. Согласно некоторым вариантам реализа-

ции характеристические углы дифракции при рентгеновской порошковой дифрактометрии (2 $\theta$ ) формы А-I соли формулы А включают 6,2, 9,4, 16,3, 17,2 и 19,0°, причем для каждого из измеренных значений 2 $\theta$  ошибка составляет приблизительно  $\pm 0,2^\circ$  (20).

Согласно некоторым вариантам реализации характеристические углы дифракции при рентгеновской порошковой дифрактометрии (2 $\theta$ ) формы А-I соли формулы А включают 6,2, 9,4, 10,8, 16,3, 17,2, 19,0, 20,1, 21,7, 24,6 и 29,2°, причем для каждого из измеренных значений 2 $\theta$  ошибка составляет приблизительно  $\pm 0,2^\circ$  (20).

Согласно некоторым вариантам реализации характеристические углы дифракции при рентгеновской порошковой дифрактометрии (2 $\theta$ ) формы А-I соли формулы А включают 6,2, 9,4, 10,8, 12,1, 15,8, 16,3, 17,2, 19,0, 20,1, 21,7, 22,7, 24,6, 25,4 и 29,2°, причем для каждого из измеренных значений 2 $\theta$  ошибка составляет приблизительно  $\pm 0,2^\circ$  (20).

Согласно некоторым вариантам реализации характеристические углы дифракции при рентгеновской порошковой дифрактометрии (2 $\theta$ ) формы А-I соли формулы А включают 6,2, 9,4, 10,8, 12,1, 14,1, 15,8, 16,3, 17,2, 19,0, 19,3, 20,1, 21,1, 21,7, 22,2, 22,7, 24,6, 25,4 и 29,2°, причем для каждого из измеренных значений 2 $\theta$  ошибка составляет приблизительно  $\pm 0,2^\circ$  (20).

Согласно некоторым вариантам реализации характеристические углы дифракции при рентгеновской порошковой дифрактометрии (2 $\theta$ ) формы А-I соли формулы А включают 6,2, 9,4, 10,8, 12,1, 14,1, 15,8, 16,3, 17,2, 19,0, 19,3, 20,1, 21,1, 21,7, 22,2, 22,7, 24,6, 25,4, 26,8, 27,2, 27,5, 29,2, 30,6 и 31,8°, причем для каждого из измеренных значений 2 $\theta$  ошибка составляет приблизительно  $\pm 0,2^\circ$  (20).

Согласно некоторым вариантам реализации форма А-I соли формулы А характеризуется дифрактограммой, представленной на фиг. 1. Несмотря на экспериментальные погрешности, инструментальные погрешности, предпочтительную ориентацию и т.п. специалист в данной области техники может получить достаточный объем информации на основании данных XRPD, предложенной в настоящем изобретении для идентификации формы А-I соли формулы А.

Согласно некоторым вариантам реализации форма А-I соли формулы А может быть охарактеризована с применением дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC).

Согласно некоторым вариантам реализации форма А-I соли формулы А характеризуется кривой DSC, представленной на фиг. 2. В профиле DSC эндотермические пики формы А-I соли формулы А наблюдаются приблизительно при 162,8-179,6 и 217,0-219,4°C.

Согласно некоторым вариантам реализации форма А-I соли формулы А может быть охарактеризована с применением термогравиметрического анализа (TGA). Согласно некоторым вариантам реализации форма А-I соли формулы А характеризуется кривой TGA, которая приведена на фиг. 3, указывающей на уменьшение массы приблизительно на 10,96% между 100 и 170°C, что соответствует испарению уксусной кислоты при нагревании; форма А-I представляет собой безводный материал или беспримесный кристалл.

Согласно некоторым вариантам реализации форма А-I соли формулы А по существу не содержит других кристаллических форм согласно описанию в настоящем документе. Например, массовое содержание формы А-I соли формулы А составляет по меньшей мере 99%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 90% или еще меньше до 80%. В дополнительных вариантах массовое содержание формы А-I соли формулы А составляет по меньшей мере 70% или по меньшей мере 60%. В других дополнительных вариантах массовое содержание формы А-I соли формулы А составляет по меньшей мере 50%.

Способы получения формы А-I.

Способ А.

Настоящее изобретение относится к способу получения формы А-I соли формулы А, включающему

(1) проведение реакции соединения (S)-7-(4-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)фенил)-N-(морфолин-2-илметил)пиридо[3,4-b]пиазин-5-амин с уксусной кислотой с образованием соли, которую добавляют, перемешивая, по меньшей мере в один растворитель проб или в смешанный растворитель, состоящий из смешивающегося с водой органического растворителя и воды;

(2) выделение с получением твердой формы А-I ацетата (S)-7-(4-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)фенил)-N-(морфолин-2-илметил)пиридо[3,4-b]пиазин-5-амин;

(3) необязательно высушивание твердого вещества, полученного на этапе (2).

Согласно некоторым вариантам реализации мольное соотношение уксусной кислоты и соединения (S)-7-(4-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)фенил)-N-(морфолин-2-илметил)пиридо[3,4-b]пиазин-5-амин составляет не менее чем приблизительно 1:1. Согласно некоторым вариантам реализации указанное мольное соотношение составляет приблизительно 1,5:1. Согласно некоторым вариантам реализации указанное мольное соотношение составляет приблизительно 2:1. Согласно некоторым вариантам реализации указанное мольное соотношение составляет приблизительно 3:1. Согласно некоторым вариантам реализации указанное мольное соотношение составляет приблизительно 10:1. Согласно некоторым вариантам реализации указанное мольное соотношение составляет приблизительно 25:1.

Согласно некоторым вариантам реализации отношение объема (мл) растворителя проб или смешанного растворителя к массе (г) соединения (S)-7-(4-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)фенил)-N-



(морфолин-2-илметил)пиридо[3,4-b]пиазин-5-амин на этапе (1) составляет не менее чем приблизительно 10 мл/г (об./мас.), например 13, 18, 23, 24, 25, 31, 35, 90, 100 мл/г.

Согласно некоторым вариантам реализации указанный растворитель проб выбирают из  $C_{1-6}$  алканол, тетрагидрофурана, диоксана, галоалкана, содержащего менее трех атомов углерода, ацетона, бутанола и ацетонитрила. Согласно некоторым вариантам реализации указанный растворитель проб выбирают из метанола, этанола, изопропанола, трет-бутанола, диоксана, ацетона и ацетонитрила. Согласно некоторым вариантам реализации указанный растворитель проб выбирают из этанола, изопропанола и диоксана.

Согласно некоторым вариантам реализации объемное процентное содержание смешивающегося с водой органического растворителя в указанном смешанном растворителе составляет менее чем приблизительно 95%.

Согласно некоторым вариантам реализации указанный смешивающийся с водой органический растворитель выбирают из ацетона,  $C_{1-6}$  алканол (например, метанола, этанола, изопропанола), диоксана и ацетонитрила. Согласно некоторым вариантам реализации указанный смешивающийся с водой органический растворитель выбирают из ацетона, этанола и диоксана.

Согласно некоторым вариантам реализации указанный смешивающийся с водой органический растворитель и воду смешивают в подходящем соотношении. Согласно некоторым вариантам реализации объемное соотношение смешивающегося с водой органического растворителя и воды варьирует от приблизительно 15:1 до 3:1, например этанол/вода (приблизительно 11,6:1 по объему), ацетон/вода (приблизительно 11:1 по объему), диоксан/вода (приблизительно 8:1 по объему).

Согласно некоторым вариантам реализации на этапе (1) образуется соль при нагревании и/или перемешивании. Температура нагрева не превышает температуру точки кипения системы растворителей, например, приблизительно 40-50°C, приблизительно 60-70°C или приблизительно 80-85°C.

Согласно некоторым вариантам реализации на этапе (1) образовавшуюся соль перемешивают при охлаждении, предпочтительно при естественном охлаждении, например охлаждении до комнатной или более низкой температуры, например, приблизительно 20-25°C, приблизительно 5-10°C и приблизительно 0-5°C.

Согласно некоторым вариантам реализации на этапе (1) образовавшуюся соль перемешивают в течение 1-120 ч, например, в течение по меньшей мере 1 ч, по меньшей мере 2 ч, по меньшей мере 12 ч, по меньшей мере 17 ч, по меньшей мере 24 ч, по меньшей мере 72 ч, по меньшей мере 120 ч.

Согласно некоторым вариантам реализации температура высушивания и продолжительность высушивания на этапе (3) должны подходить для достаточного высушивания твердого вещества при сохранении требуемых кристаллических свойств. Согласно некоторым вариантам реализации температура высушивания составляет 55°C. Согласно некоторым вариантам реализации температура высушивания составляет 60°C.

Способ В.

Согласно настоящему изобретению предложен дополнительный способ получения формы A-I соли формулы А, включающий

(1) добавление соединения (S)-7-(4-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)фенил)-N-(морфолин-2-илметил)пиридо[3,4-b]пиазин-5-амин и уксусной кислоты в подходящее количество по меньшей мере одного растворителя проб или смешанного растворителя, состоящего из смешивающегося с водой органического растворителя и воды, и проведение реакции с образованием соли с получением таким образом первого раствора;

(2) добавление по меньшей мере одного неполного растворителя проб в указанный первый раствор с получением второго раствора;

(3) выделение с получением твердой формы A-I ацетата (S)-7-(4-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)фенил)-N-(морфолин-2-илметил)пиридо[3,4-b]пиазин-5-амин;

(4) необязательно высушивание твердого вещества, полученного на этапе (3).

Согласно некоторым вариантам реализации указанный растворитель проб выбирают из  $C_{1-6}$  алканол (например, этанола, изопропанола) и дихлорметана.

Согласно некоторым вариантам реализации указанный смешивающийся с водой органический растворитель выбирают из  $C_{1-6}$  алканол (например, метанола, этанола, изопропанола), диоксана, ацетона и ацетонитрила. Согласно некоторым вариантам реализации указанный смешивающийся с водой органический растворитель выбирают из этанола. Объемное процентное содержание этанола в указанном смешанном растворителе составляет не менее чем приблизительно 50%, например 86,4, 95%.

Согласно некоторым вариантам реализации указанный неполный растворитель проб выбирают из ацетона, простого изопропилового эфира и простого метил-трет-бутилового эфира.

Согласно некоторым вариантам реализации объемное соотношение растворителя проб или смешанного растворителя и неполного растворителя проб варьирует от приблизительно 1:2 до приблизительно 30:1, например составляет 1:2,3, 3,2:1, 4:1, 27,5:1.

Согласно некоторым вариантам реализации на этапе (1) осуществляют перемешивание и одновременно может осуществляться нагревание. Температура нагрева не превышает температуру точки кипения.

ния системы растворителей, например составляет приблизительно 40-50°C, приблизительно 60-64°C и приблизительно 80°C.

Форма В-I.

Согласно настоящему изобретению предложена форма В-I соли формулы А (где  $n=1$ , М представляет собой п-толуолсульфоновую кислоту).

Согласно некоторым вариантам реализации форма В-I соли формулы А может быть идентифицирована с применением рентгеновской порошковой дифрактометрии. Согласно некоторым вариантам реализации характеристические углы дифракции при рентгеновской порошковой дифрактометрии ( $2\theta$ ) формы В-I соли формулы А включают 4,9, 5,5, 9,6, 14,4, 16,4, и 19,8°, причем для каждого из измеренных значений  $2\theta$  ошибка составляет приблизительно  $\pm 0,2^\circ$  ( $2\theta$ ).

Согласно некоторым вариантам реализации характеристические углы дифракции при рентгеновской порошковой дифрактометрии ( $2\theta$ ) формы В-I соли формулы А включают 4,9, 5,5, 9,6, 14,4, 15,9, 16,4, 17,3, 18,4, 19,3 и 19,8°, причем для каждого из измеренных значений  $2\theta$  ошибка составляет приблизительно  $\pm 0,2^\circ$  ( $2\theta$ ).

Согласно некоторым вариантам реализации характеристические углы дифракции при рентгеновской порошковой дифрактометрии ( $2\theta$ ) формы В-I соли формулы А включают 4,9, 5,5, 6,8, 9,6, 10,1, 14,4, 14,8, 15,9, 16,4, 17,3, 18,4, 19,3, 19,8, 22,5 и 23,2°, причем для каждого из измеренных значений  $2\theta$  ошибка составляет приблизительно  $\pm 0,2^\circ$  ( $2\theta$ ).

Согласно некоторым вариантам реализации характеристические углы дифракции при рентгеновской порошковой дифрактометрии ( $2\theta$ ) формы В-I соли формулы А включают 4,9, 5,5, 6,8, 9,6, 10,1, 14,4, 14,8, 15,9, 16,4, 17,3, 18,4, 19,3, 19,8, 20,7, 21,4, 22,5, 23,2, 25,0, 26,1, 27,0 и 29,0°, причем для каждого из измеренных значений  $2\theta$  ошибка составляет приблизительно  $\pm 0,2^\circ$  ( $2\theta$ ).

Согласно некоторым вариантам реализации форма В-I соли формулы А характеризуется дифрактограммой, представленной на фиг. 4. Несмотря на экспериментальные погрешности, инструментальные погрешности, предпочтительную ориентацию и т.п. специалист в данной области техники может получить достаточный объем информации на основании данных XRPD, предложенной в настоящем изобретении для идентификации формы В-I соли формулы А.

Согласно некоторым вариантам реализации форма В-I соли формулы А может быть охарактеризована с применением дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC). Согласно некоторым вариантам реализации форма В-I соли формулы А характеризуется кривой DSC, представленной на фиг. 5. В профиле DSC эндотермический пик формы В-I соли формулы А наблюдается приблизительно при 205,7-209,6°C.

Согласно некоторым вариантам реализации форма В-I соли формулы А может быть охарактеризована с применением термогравиметрического анализа (TGA). Согласно некоторым вариантам реализации форма В-I соли формулы А характеризуется кривой TGA, которая приведена на фиг. 6, указывающей на то, что форма В-I представляет собой безводный материал или беспримесный кристалл.

Согласно некоторым вариантам реализации форма В-I соли формулы А по существу не содержит других кристаллических форм согласно описанию в настоящем документе. Например, массовое содержание формы В-I соли формулы А составляет по меньшей мере 99%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 90% или еще меньше до 80%. В дополнительных вариантах массовое содержание формы В-I соли формулы А составляет по меньшей мере 70% или по меньшей мере 60%. В других дополнительных вариантах массовое содержание формы В-I соли формулы А составляет по меньшей мере 50%.

Способы получения формы В-I.

Способ А.

Настоящее изобретение относится к способу получения формы В-I соли формулы А, включающему (1) проведение реакции соединения (S)-7-(4-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)фенил)-N-(морфолин-2-илметил)пиридо[3,4-b]пиазин-5-амин с п-толуолсульфоновой кислотой с образованием соли, которую добавляют, перемешивая, в смешанный растворитель, состоящий из смешивающегося с водой органического растворителя и воды;

(2) выделение с получением твердой формы В-I п-тозилата (S)-7-(4-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)фенил)-N-(морфолин-2-илметил)пиридо[3,4-b]пиазин-5-амин;

(3) необязательно высушивание твердого вещества, полученного на этапе (2).

Согласно некоторым вариантам реализации мольное соотношение п-толуолсульфоновой кислоты и соединения (S)-7-(4-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)фенил)-N-(морфолин-2-илметил)пиридо[3,4-b]пиазин-5-амин составляет не менее чем приблизительно 1:1. Согласно некоторым вариантам реализации указанное мольное соотношение составляет приблизительно 1,1:1.

Согласно некоторым вариантам реализации отношение объема (мл) смешанного растворителя к массе (г) соединения (S)-7-(4-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)фенил)-N-(морфолин-2-илметил)пиридо[3,4-b]пиазин-5-амин на этапе (1) составляет не менее чем приблизительно 10 мл/г (об./мас.), например 25, 32, 33,5, 37, 42, 52 мл/г.

Согласно некоторым вариантам реализации объемное процентное содержание указанного смеси-

вающегося с водой органического растворителя в указанном смешанном растворителе составляет менее чем приблизительно 96%.

Согласно некоторым вариантам реализации указанный смешивающийся с водой органический растворитель выбирают из  $C_{1-6}$  алканолов (например, этанола, изопропанола) и ацетона. Согласно некоторым вариантам реализации указанный смешивающийся с водой органический растворитель выбирают из этанола и изопропанола.

Согласно некоторым вариантам реализации указанный смешивающийся с водой органический растворитель и воду смешивают в подходящем соотношении. Согласно некоторым вариантам реализации объемное соотношение смешивающегося с водой органического растворителя и воды варьирует от приблизительно 22:1 до 4:1, например этанол/вода (приблизительно 4,3:1, приблизительно 7,7:1 или приблизительно 13:1 по объему), изопропанол/вода (приблизительно 4,3:1 или приблизительно 17,4:1 по объему), ацетон/вода (приблизительно 22:1 по объему).

Согласно некоторым вариантам реализации на этапе (1) образуется соль при нагревании и/или перемешивании. Температура нагрева не превышает температуру точки кипения системы растворителей, например составляет приблизительно 50-60°C и приблизительно 80-90°C.

Согласно некоторым вариантам реализации на этапе (1) образовавшуюся соль перемешивают при охлаждении, предпочтительно при естественном охлаждении, например охлаждении до комнатной или более низкой температуры, например, приблизительно до 15-20°C.

Согласно некоторым вариантам реализации на этапе (1) образовавшуюся соль перемешивают в течение 1-120 ч, например по меньшей мере 3 ч, по меньшей мере 16 ч, по меньшей мере 72 ч.

Согласно некоторым вариантам реализации температура высушивания и продолжительность высушивания на этапе (3) должны подходить для достаточного высушивания твердого вещества при сохранении требуемых кристаллических свойств. Согласно некоторым вариантам реализации температура высушивания представлена комнатной температурой. Согласно некоторым вариантам реализации температура высушивания составляет 60°C.

Способ В.

Согласно настоящему изобретению предложен дополнительный способ получения формы В-I соли формулы А, включающий: перемешивание формы В-II соли формулы А в приблизительно 95% этаноле при температуре, составляющей приблизительно 10-30°C, например, при комнатной температуре, с получением формы В-I.

Согласно некоторым вариантам реализации продолжительность перемешивания составляет 4 дня.

Форма В-II.

Согласно настоящему изобретению предложена форма В-II соли формулы А (где  $n=1$ , М представляет собой п-толуолсульфоновую кислоту).

Согласно некоторым вариантам реализации форма В-II соли формулы А может быть идентифицирована с применением рентгеновской порошковой дифрактометрии. Согласно некоторым вариантам реализации характеристические углы дифракции при рентгеновской порошковой дифрактометрии ( $2\theta$ ) формы В-II соли формулы А включают 5,1, 6,0, 10,2, 17,1 и 19,1°, причем для каждого из измеренных значений  $2\theta$  ошибка составляет приблизительно  $\pm 0,2^\circ$  ( $2\theta$ ).

Согласно некоторым вариантам реализации характеристические углы дифракции при рентгеновской порошковой дифрактометрии ( $2\theta$ ) формы В-II соли формулы А включают 5,1, 6,0, 9,5, 10,2, 14,8, 15,8, 17,1, 19,1 и 22,4°, причем для каждого из измеренных значений  $2\theta$  ошибка составляет приблизительно  $\pm 0,2^\circ$  ( $2\theta$ ).

Согласно некоторым вариантам реализации характеристические углы дифракции при рентгеновской порошковой дифрактометрии ( $2\theta$ ) формы В-II соли формулы А включают 5,1, 6,0, 9,5, 10,2, 14,3, 14,8, 15,8, 17,1, 19,1, 20,2, 20,8, 22,4 и 26,0°, причем для каждого из измеренных значений  $2\theta$  ошибка составляет приблизительно  $\pm 0,2^\circ$  ( $2\theta$ ).

Согласно некоторым вариантам реализации характеристические углы дифракции при рентгеновской порошковой дифрактометрии ( $2\theta$ ) формы В-II соли формулы А включают 5,1, 6,0, 9,5, 10,2, 14,3, 14,8, 15,3, 15,8, 17,1, 17,9, 19,1, 19,7, 20,2, 20,8, 22,4, 23,4, 26,0 и 27,2°, причем для каждого из измеренных значений  $2\theta$  ошибка составляет приблизительно  $\pm 0,2^\circ$  ( $2\theta$ ).

Согласно некоторым вариантам реализации форма В-II соли формулы А характеризуется дифрактограммой, представленной на фиг. 7. Несмотря на экспериментальные погрешности, инструментальные погрешности, предпочтительную ориентацию и т.п. специалист в данной области техники может получить достаточный объем информации на основании данных XRPD, предложенной в настоящем изобретении для идентификации формы В-II соли формулы А.

Согласно некоторым вариантам реализации форма В-II соли формулы А может быть охарактеризована с применением дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC). Согласно некоторым вариантам реализации форма В-II соли формулы А характеризуется кривой DSC, представленной на фиг. 8. В профиле DSC эндотермический пик формы В-II соли формулы А наблюдается приблизительно при 203,0-211,4°C.

Согласно некоторым вариантам реализации форма В-II соли формулы А может быть охарактеризована с применением термогравиметрического анализа (TGA). Согласно некоторым вариантам реализации форма В-II соли формулы А характеризуется кривой TGA, которая приведена на фиг. 8, указывающей на то, что форма В-II представляет собой безводный материал или беспримесный кристалл.

Согласно некоторым вариантам реализации форма В-II соли формулы А по существу не содержит других кристаллических форм согласно описанию в настоящем документе. Например, массовое содержание формы В-II соли формулы А составляет по меньшей мере 99%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 90% или еще меньше до 80%. В дополнительных вариантах массовое содержание формы В-II соли формулы А составляет по меньшей мере 70% или по меньшей мере 60%. В других дополнительных вариантах массовое содержание формы В-II соли формулы А составляет по меньшей мере 50%.

Способы получения формы В-II.

Настоящее изобретение относится к способу получения формы В-II соли формулы А, включающему

(1) проведение реакции соединения (S)-7-(4-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)фенил)-N-(морфолин-2-илметил)пиридо[3,4-b]пиазин-5-амин с п-толуолсульфоновой кислотой с образованием соли, которую добавляют, перемешивая, в смешанный растворитель, состоящий из метанол и воды;

(2) выделение с получением твердой формы В-II п-тозилата (S)-7-(4-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)фенил)-N-(морфолин-2-илметил)пиридо[3,4-b]пиазин-5-амин;

(3) необязательно высушивание твердого вещества, полученного на этапе (2).

Согласно некоторым вариантам реализации мольное соотношение п-толуолсульфоновой кислоты к соединению (S)-7-(4-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)фенил)-N-(морфолин-2-илметил)пиридо[3,4-b]пиазин-5-амину составляет не менее чем приблизительно 1:1. Согласно некоторым вариантам реализации указанное мольное соотношение составляет приблизительно 1,1:1.

Согласно некоторым вариантам реализации отношение объема (мл) смешанного растворителя к массе (г) соединения (S)-7-(4-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)фенил)-N-(морфолин-2-илметил)пиридо[3,4-b]пиазин-5-амин на этапе (1) составляет не менее чем приблизительно 10 мл/г (об./мас.), например приблизительно 32 мл/г.

Согласно некоторым вариантам реализации объемное соотношение метанола и воды на этапе (1) составляет приблизительно 13:1.

Согласно некоторым вариантам реализации на этапе (1) образуется соль при нагревании и/или перемешивании. Температура нагрева не превышает температуру точки кипения системы растворителей.

Согласно некоторым вариантам реализации на этапе (1) образовавшуюся соль перемешивают при охлаждении, предпочтительно при естественном охлаждении, например охлаждении до комнатной температуры.

Согласно некоторым вариантам реализации на этапе (1) образовавшуюся соль перемешивают в течение 1-120 ч, например в течение по меньшей мере 72 ч.

Гидрат (форма В-III).

Согласно настоящему изобретению также предложен гидрат соли формулы А (где  $n=1$ , М представляет собой п-толуолсульфоновую кислоту).

Согласно некоторым вариантам реализации гидрат соли формулы А (где  $n=1$ , М представляет собой п-толуолсульфоновую кислоту) представляет собой гемигидрат.

Согласно некоторым вариантам реализации гемигидрат соли формулы А (где  $n=1$ , М представляет собой п-толуолсульфоновую кислоту) представляет собой форму В-III.

Согласно некоторым вариантам реализации форма В-III гемигидрата соли формулы А может быть охарактеризован с применением рентгеновской порошковой дифрактометрии. Характеристические углы дифракции при рентгеновской порошковой дифрактометрии ( $2\theta$ ) формы В-III включают 5,3, 5,9, 10,7, 13,6 и 15,6°, причем для каждого из измеренных значений  $2\theta$  ошибка составляет приблизительно  $\pm 0,2^\circ$  ( $2\theta$ ).

Согласно некоторым вариантам реализации характеристические углы дифракции при рентгеновской порошковой дифрактометрии ( $2\theta$ ) формы В-III гемигидрата соли формулы А включают 5,3, 5,9, 9,9, 10,7, 11,8, 13,6, 14,9, 15,6 и 17,6°, причем для каждого из измеренных значений  $2\theta$  ошибка составляет приблизительно  $\pm 0,2^\circ$  ( $2\theta$ ).

Согласно некоторым вариантам реализации характеристические углы дифракции при рентгеновской порошковой дифрактометрии ( $2\theta$ ) формы В-III гемигидрата соли формулы А включают 5,3, 5,9, 9,9, 10,7, 11,8, 13,6, 14,9, 15,6, 16,0, 17,6, 20,0 и 22,8°, причем для каждого из измеренных значений  $2\theta$  ошибка составляет приблизительно  $\pm 0,2^\circ$  ( $2\theta$ ).

Согласно некоторым вариантам реализации характеристические углы дифракции при рентгеновской порошковой дифрактометрии ( $2\theta$ ) формы В-III гемигидрата соли формулы А включают 5,3, 5,9, 9,9, 10,7, 11,8, 13,6, 14,9, 15,6, 16,0, 17,6, 18,9, 20,0, 21,6, 22,8, 25,0 и 27,0°, причем для каждого из измеренных значений  $2\theta$  ошибка составляет приблизительно  $\pm 0,2^\circ$  ( $2\theta$ ).

Согласно некоторым вариантам реализации форма В-III гемигидрата соли формулы А характеризуется дифрактограммой, представленной на фиг. 9. Несмотря на экспериментальные погрешности, инструментальные погрешности, предпочтительную ориентацию и т.п. специалист в данной области техники

может получить достаточный объем информации на основании данных XRPD, предложенной в настоящем изобретении для идентификации формы В-III гемигидрата соли формулы А.

Согласно некоторым вариантам реализации форма В-III гемигидрата соли формулы А может быть охарактеризована с применением дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC). Согласно некоторым вариантам реализации форма В-III гемигидрата соли формулы А характеризуется кривой DSC, представленной на фиг. 10. В профиле DSC формы В-III гемигидрата соли формулы А наблюдается экзотермический пик приблизительно при 168,1-172,5°C и очевидный эндотермический пик приблизительно при 199,6-208,3°C.

Согласно некоторым вариантам реализации форма В-III гемигидрата соли формулы А может быть охарактеризована с применением термогравиметрического анализа (TGA). Согласно некоторым вариантам реализации форма В-III гемигидрата соли формулы А характеризуется кривой TGA, которая приведена на фиг. 10, указывающей на то, что форма В-III представляет собой гемигидрат.

Согласно некоторым вариантам реализации форма В-III гемигидрата соли формулы А по существу не содержит других кристаллических форм согласно описанию в настоящем документе. Например, массовое содержание формы В-III гемигидрата соли формулы А составляет по меньшей мере 99%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 90% или еще меньше до 80%. В дополнительных вариантах массовое содержание формы В-III гемигидрата соли формулы А составляет по меньшей мере 70% или по меньшей мере 60%. В других дополнительных вариантах массовое содержание формы В-III гемигидрата соли формулы А составляет по меньшей мере 50%.

Способы получения формы В-III.

Способ А.

Настоящее изобретение относится к способу получения формы В-III гидрата соли формулы А, включающему

(1) проведение реакции соединения (S)-7-(4-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)фенил)-N-(морфолин-2-илметил)пиридо[3,4-b]пиазин-5-амин с п-толуолсульфоновой кислотой с образованием соли, которую добавляют, перемешивая, в воду;

(2) выделение с получением твердой формы В-III п-тозилата (S)-7-(4-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)фенил)-N-(морфолин-2-илметил)пиридо[3,4-b]пиазин-5-амин;

(3) необязательно высушивание твердого вещества, полученного на этапе (2).

Согласно некоторым вариантам реализации мольное соотношение п-толуолсульфоновой кислоты и соединения (S)-7-(4-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)фенил)-N-(морфолин-2-илметил)пиридо[3,4-b]пиазин-5-амин составляет не менее чем приблизительно 1:1. Согласно некоторым вариантам реализации указанное мольное соотношение составляет приблизительно 1,1:1.

Согласно некоторым вариантам реализации отношение объема (мл) воды к массе (г) соединения (S)-7-(4-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)фенил)-N-(морфолин-2-илметил)пиридо[3,4-b]пиазин-5-амин на этапе (1) составляет приблизительно 54 мл/г (об./мас.).

Согласно некоторым вариантам реализации на этапе (1) образуется соль при нагревании и/или перемешивании и температура нагрева должна быть подходящей, например составлять приблизительно 80-85°C.

Согласно некоторым вариантам реализации на этапе (1) образовавшуюся соль перемешивают при охлаждении, предпочтительно при естественном охлаждении, например при охлаждении до комнатной температуры.

Способ В.

Согласно настоящему изобретению предложен дополнительный способ получения формы В-III гидрата соли формулы А, включающий перемешивание формы В-I соли формулы А в воде при температуре, составляющей приблизительно 10-30°C, например при комнатной температуре, сбор твердого вещества путем фильтрации, и необязательно высушивание с получением формы В-III.

Согласно некоторым вариантам реализации продолжительность перемешивания составляет 4 дня.

Согласно некоторым вариантам реализации высушивание представляет собой высушивание под вакуумом. Согласно некоторым вариантам реализации температура высушивания и продолжительность высушивания должны подходить для достаточного высушивания твердого вещества при сохранении требуемых кристаллических свойств. Согласно некоторым вариантам реализации температура высушивания составляет 60°C. Согласно некоторым вариантам реализации продолжительность высушивания составляет 2 ч.

Форма С-I.

Согласно настоящему изобретению предложена форма С-I соли формулы А (где n=1, М представляет собой яблочную кислоту).

Согласно некоторым вариантам реализации форма С-I соли формулы А может быть идентифицирована с применением рентгеновской порошковой дифрактометрии. Согласно некоторым вариантам реализации характеристические углы дифракции при рентгеновской порошковой дифрактометрии (2 $\theta$ ) формы С-I соли формулы А включают 8,6, 14,3, 15,5, 19,5 и 22,2°, причем для каждого из измеренных значений 2 $\theta$

ошибка составляет приблизительно  $\pm 0,2^\circ$  (20).

Согласно некоторым вариантам реализации характеристические углы дифракции при рентгеновской порошковой дифрактометрии (20) формы C-I соли формулы А включают 8,6, 10,8, 14,3, 15,5, 16,4, 17,7, 18,4, 19,5, 22,2 и  $23,8^\circ$ , причем для каждого из измеренных значений  $2\theta$  ошибка составляет приблизительно  $\pm 0,2^\circ$  (20).

Согласно некоторым вариантам реализации характеристические углы дифракции при рентгеновской порошковой дифрактометрии (20) формы C-I соли формулы А включают 8,6, 10,8, 14,3, 15,5, 16,4, 17,2, 17,7, 18,4, 19,5, 20,9, 22,2, 22,6, 23,8, 29,2, 29,8 и  $30,7^\circ$ , причем для каждого из измеренных значений  $2\theta$  ошибка составляет приблизительно  $\pm 0,2^\circ$  (20).

Согласно некоторым вариантам реализации характеристические углы дифракции при рентгеновской порошковой дифрактометрии (20) формы C-I соли формулы А включают 8,6, 10,8, 11,8, 13,5, 14,3, 15,5, 16,4, 17,2, 17,7, 18,1, 18,4, 19,5, 20,9, 22,2, 22,6, 23,8, 25,8, 26,7, 27,8, 29,2, 29,8 и  $30,7^\circ$ , причем для каждого из измеренных значений  $2\theta$  ошибка составляет приблизительно  $\pm 0,2^\circ$  (20).

Согласно некоторым вариантам реализации форма C-I соли формулы А характеризуется дифрактограммой, представленной на фиг. 11. Несмотря на экспериментальные погрешности, инструментальные погрешности, предпочтительную ориентацию и т.п. специалист в данной области техники может получить достаточный объем информации на основании данных XRPD, предложенной в настоящем изобретении для идентификации формы C-I соли формулы А.

Согласно некоторым вариантам реализации форма C-I соли формулы А может быть охарактеризована с применением дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC). Согласно некоторым вариантам реализации форма C-I соли формулы А характеризуется кривой DSC, представленной на фиг. 12. В профиле DSC эндотермический пик формы C-I соли формулы А наблюдается приблизительно при  $211,1-214,9^\circ\text{C}$ .

Согласно некоторым вариантам реализации форма C-I соли формулы А может быть охарактеризована с применением термогравиметрического анализа (TGA). Согласно некоторым вариантам реализации форма C-I соли формулы А характеризуется кривой TGA, которая приведена на фиг. 13, указывающей на то, что форма C-I представляет собой безводный материал или беспримесный кристалл.

Согласно некоторым вариантам реализации форма C-I соли формулы А по существу не содержит других кристаллических форм согласно описанию в настоящем документе. Например, массовое содержание формы C-I соли формулы А составляет по меньшей мере 99%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 90% или еще меньше до 80%. В дополнительных вариантах массовое содержание формы C-I соли формулы А составляет по меньшей мере 70% или по меньшей мере 60%. В других дополнительных вариантах массовое содержание формы C-I соли формулы А составляет по меньшей мере 50%.

Способы получения формы C-I.

Настоящее изобретение относится к способу получения формы C-I соли формулы А, включающему

(1) проведение реакции соединения (S)-7-(4-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)фенил)-N-(морфолин-2-илметил)пиридо[3,4-b]пиазин-5-амин с яблочной кислотой с образованием соли, которую добавляют, перемешивая, по меньшей мере в один растворитель проб или в смешанный растворитель, состоящий из смешивающегося с водой органического растворителя и воды;

(2) выделение с получением твердой формы C-I маната (S)-7-(4-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)фенил)-N-(морфолин-2-илметил)пиридо[3,4-b]пиазин-5-амин;

(3) необязательно высушивание твердого вещества, полученного на этапе (2).

Согласно некоторым вариантам реализации мольное соотношение яблочной кислоты и соединения (S)-7-(4-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)фенил)-N-(морфолин-2-илметил)пиридо[3,4-b]пиазин-5-амин составляет не менее чем приблизительно 1:1. Согласно некоторым вариантам реализации указанное мольное соотношение составляет приблизительно 1,1:1. Согласно некоторым вариантам реализации указанное мольное соотношение составляет приблизительно 1,5:1.

Согласно некоторым вариантам реализации отношение объема (мл) растворителя проб или смешанного растворителя к массе (г) соединения (S)-7-(4-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)фенил)-N-(морфолин-2-илметил)пиридо[3,4-b]пиазин-5-амин на этапе (1) составляет не менее чем приблизительно 30 мл/г (об./мас.), например 38, 53, 67, 86, 135 мл/г.

Согласно некоторым вариантам реализации указанный растворитель проб выбирают из  $C_{1-6}$  алканол (такого как метанол, этанол, изопропанол) и тетрагидрофурана. Согласно некоторым вариантам реализации указанный растворитель проб выбирают из этанола.

Согласно некоторым вариантам реализации указанный смешивающийся с водой органический растворитель выбирают из  $C_{1-6}$  алканол (такого как метанол, этанол, изопропанол) и тетрагидрофурана.

Согласно некоторым вариантам реализации указанный смешивающийся с водой органический растворитель и воду смешивают в подходящем соотношении. Согласно некоторым вариантам реализации объемное соотношение смешивающегося с водой органического растворителя и воды варьирует от приблизительно 12:1 до 1:1, например этанол/вода (приблизительно 1,5:1 по объему), метанол/вода (приблизительно 1,5:1 по объему), изопропанол/вода (приблизительно 1,4:1 по объему), тетрагидрофуран/вода

(приблизительно 12:1 по объему).

Согласно некоторым вариантам реализации на этапе (1) образуется соль при нагревании и/или перемешивании. Температура нагрева не превышает температуру точки кипения системы растворителей, например составляет приблизительно 40-50°C, приблизительно 60-70°C и приблизительно 75-85°C.

Согласно некоторым вариантам реализации на этапе (1) образовавшуюся соль перемешивают при охлаждении, предпочтительно при естественном охлаждении, например охлаждении до комнатной или более низкой температуры, например приблизительно до 15-20°C.

Согласно некоторым вариантам реализации на этапе (1) образовавшуюся соль перемешивают в течение 1-120 ч, например в течение по меньшей мере 12 ч, по меньшей мере 14 ч, по меньшей мере 20 ч, по меньшей мере 72 ч.

Согласно некоторым вариантам реализации температура высушивания и продолжительность высушивания на этапе (3) должны подходить для достаточного высушивания твердого вещества при сохранении требуемых кристаллических свойств. Согласно некоторым вариантам реализации температура высушивания составляет 60°C.

Гидрат (форма С-II).

Согласно настоящему изобретению также предложен гидрат соли формулы А (где  $n=0,5$ , М представляет собой яблочную кислоту).

Согласно некоторым вариантам реализации гидрат соли формулы А (где  $n=0,5$ , М представляет собой яблочную кислоту) содержит 0,75 молекулы воды.

Согласно некоторым вариантам реализации гидрат, содержащий 0,75 молекулы воды, соли формулы А (где  $n=0,5$ , М представляет собой яблочную кислоту) представляет собой форму С-II.

Согласно некоторым вариантам реализации форма С-II гидрата соли формулы А может быть охарактеризована с применением рентгеновской порошковой дифрактометрии. Характеристические углы дифракции при рентгеновской порошковой дифрактометрии ( $2\theta$ ) формы С-II включают 11,3, 11,6, 17,0, 20,0, 21,6 и 23,1°, причем для каждого из измеренных значений  $2\theta$  ошибка составляет приблизительно  $\pm 0,2^\circ$  ( $2\theta$ ).

Согласно некоторым вариантам реализации характеристические углы дифракции при рентгеновской порошковой дифрактометрии ( $2\theta$ ) формы С-II гидрата соли формулы А включают 5,3, 9,5, 10,0, 11,3, 11,6, 17,0, 20,0, 21,6, 23,1, 26,9 и 28,3°, причем для каждого из измеренных значений  $2\theta$  ошибка составляет приблизительно  $\pm 0,2^\circ$  ( $2\theta$ ).

Согласно некоторым вариантам реализации характеристические углы дифракции при рентгеновской порошковой дифрактометрии ( $2\theta$ ) формы С-II гидрата соли формулы А включают 5,3, 9,5, 10,0, 10,6, 11,3, 11,6, 12,4, 12,8, 17,0, 20,0, 21,6, 23,1, 24,9, 26,4, 26,9 и 28,3°, причем для каждого из измеренных значений  $2\theta$  ошибка составляет приблизительно  $\pm 0,2^\circ$  ( $2\theta$ ).

Согласно некоторым вариантам реализации характеристические углы дифракции при рентгеновской порошковой дифрактометрии ( $2\theta$ ) формы С-II гидрата соли формулы А включают 5,3, 9,5, 10,0, 10,6, 11,3, 11,6, 12,4, 12,8, 13,6, 15,9, 17,0, 18,4, 20,0, 20,9, 21,6, 23,1, 24,9, 26,4, 26,9 и 28,3°, причем для каждого из измеренных значений  $2\theta$  ошибка составляет приблизительно  $\pm 0,2^\circ$  ( $2\theta$ ).

Согласно некоторым вариантам реализации форма С-II гидрата соли формулы А характеризуется дифрактограммой, представленной на фиг. 14. Несмотря на экспериментальные погрешности, инструментальные погрешности, предпочтительную ориентацию и т.п. специалист в данной области техники может получить достаточный объем информации на основании данных XRPD, предложенной в настоящем изобретении для идентификации формы С-II гидрата соли формулы А.

Согласно некоторым вариантам реализации форма С-II гидрата соли формулы А может быть охарактеризована с применением дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC). Согласно некоторым вариантам реализации форма С-II гидрата соли формулы А характеризуется кривой DSC, представленной на фиг. 15. В профиле DSC эндотермические пики формы С-II гидрата соли формулы А наблюдаются приблизительно при 70,2-90,4°C и приблизительно при 202,6-215,0°C.

Согласно некоторым вариантам реализации форма С-II гидрата соли формулы А может быть охарактеризована с применением термогравиметрического анализа (TGA). Согласно некоторым вариантам реализации форма С-II гидрата соли формулы А характеризуется кривой TGA, которая приведена на фиг. 16, указывающей на то, что уменьшение массы приблизительно при 30-90°C составляет 2,61%, форма С-II представляет собой гидрат, содержащий 0,75 молекулы воды.

Согласно некоторым вариантам реализации форма С-II гидрата соли формулы А по существу не содержит других кристаллических форм согласно описанию в настоящем документе. Например, массовое содержание формы С-II гидрата соли формулы А составляет по меньшей мере 99%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 90% или еще меньше до 80%. В дополнительных вариантах массовое содержание формы С-II гидрата соли формулы А составляет по меньшей мере 70% или по меньшей мере 60%. В других дополнительных вариантах массовое содержание формы С-II гидрата соли формулы А составляет по меньшей мере 50%.

Способы получения формы С-II.

Настоящее изобретение относится к способу получения формы С-II гидрата соли формулы А, включающему

(1) проведение реакции соединения (S)-7-(4-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)фенил)-N-(морфолин-2-илметил)пиридо[3,4-b]пиазин-5-амин с яблочной кислотой с образованием соли, которую добавляют, перемешивая, в смешанный растворитель, состоящий из ацетонитрила и воды;

(2) выделение с получением твердой формы С-II малата (S)-7-(4-(1-(метилсульфонил) пиперидин-4-ил)фенил)-N-(морфолин-2-илметил)пиридо[3,4-b]пиазин-5-амин;

(3) необязательно высушивание твердого вещества, полученного на этапе (2).

Согласно некоторым вариантам реализации мольное соотношение яблочной кислоты и соединения (S)-7-(4-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)фенил)-N-(морфолин-2-илметил)пиридо[3,4-b]пиазин-5-амин составляет не менее чем приблизительно 1:1. Согласно некоторым вариантам реализации указанное мольное соотношение составляет приблизительно 1,1:1.

Согласно некоторым вариантам реализации отношение объема (мл) смешанного растворителя к массе (г) соединения (S)-7-(4-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)фенил)-N-(морфолин-2-илметил)пиридо[3,4-b]пиазин-5-амин на этапе (1) составляет приблизительно 88 мл/г (об./мас.).

Согласно некоторым вариантам реализации объемное соотношение воды и ацетонитрила на этапе (1) составляет не менее чем приблизительно 6:1. Согласно некоторым вариантам реализации указанное объемное соотношение составляет приблизительно 6:1.

Согласно некоторым вариантам реализации на этапе (1) образуется соль при нагревании и/или перемешивании. Температура нагрева не превышает температуру точки кипения системы растворителей, например, составляет приблизительно 80-85°C.

Согласно некоторым вариантам реализации на этапе (1) образовавшуюся соль перемешивают при охлаждении, предпочтительно при естественном охлаждении, например при охлаждении до комнатной температуры.

Согласно некоторым вариантам реализации на этапе (1) образовавшуюся соль перемешивают в течение 1-120 ч, например в течение по меньшей мере 18 ч.

Гидрат (форма С-III).

Согласно настоящему изобретению также предложен гидрат соли формулы А (где  $n=0,5$ , М представляет собой яблочную кислоту).

Согласно некоторым вариантам реализации гидрат соли формулы А (где  $n=0,5$ , М представляет собой яблочную кислоту) представляет собой моногидрат.

Согласно некоторым вариантам реализации моногидрат соли формулы А (где  $n=0,5$ , М представляет собой яблочную кислоту) представляет собой форму С-III.

Согласно некоторым вариантам реализации форма С-III моногидрата соли формулы А может быть охарактеризована с применением рентгеновской порошковой дифрактометрии. Характеристические углы дифракции при рентгеновской порошковой дифрактометрии ( $2\theta$ ) формы С-III включают 5,3, 10,6, 17,0, 17,9 и 25,2°, причем для каждого из измеренных значений  $2\theta$  ошибка составляет приблизительно  $\pm 0,2^\circ$  ( $2\theta$ ).

Согласно некоторым вариантам реализации характеристические углы дифракции при рентгеновской порошковой дифрактометрии ( $2\theta$ ) формы С-III моногидрата соли формулы А включают 5,3, 10,6, 12,8, 17,0, 17,9, 20,3, 21,7, 22,5 и 25,2°, причем для каждого из измеренных значений  $2\theta$  ошибка составляет приблизительно  $\pm 0,2^\circ$  ( $2\theta$ ).

Согласно некоторым вариантам реализации характеристические углы дифракции при рентгеновской порошковой дифрактометрии ( $2\theta$ ) формы С-III моногидрата соли формулы А включают 5,3, 10,6, 11,8, 12,8, 16,0, 17,0, 17,9, 18,9, 20,3, 21,7, 22,5 и 25,2°, причем для каждого из измеренных значений  $2\theta$  ошибка составляет приблизительно  $\pm 0,2^\circ$  ( $2\theta$ ).

Согласно некоторым вариантам реализации характеристические углы дифракции при рентгеновской порошковой дифрактометрии ( $2\theta$ ) формы С-III моногидрата соли формулы А включают 5,3, 10,6, 11,8, 12,8, 16,0, 17,0, 17,9, 18,6, 18,9, 20,3, 21,7, 22,5, 23,1, 25,2, 25,6 и 27,4°, причем для каждого из измеренных значений  $2\theta$  ошибка составляет приблизительно  $\pm 0,2^\circ$  ( $2\theta$ ).

Согласно некоторым вариантам реализации форма С-III моногидрата соли формулы А характеризуется дифрактограммой, представленной на фиг. 17. Несмотря на экспериментальные погрешности, инструментальные погрешности, предпочтительную ориентацию и т.п. специалист в данной области техники может получить достаточный объем информации на основании данных XRPD, предложенной в настоящем изобретении для идентификации формы С-III моногидрата соли формулы А.

Согласно некоторым вариантам реализации форма С-III моногидрата соли формулы А может быть охарактеризована с применением дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC). Согласно некоторым вариантам реализации форма С-III моногидрата соли формулы А характеризуется кривой DSC, представленной на фиг. 18. В профиле DSC эндотермические пики формы С-III моногидрата соли формулы А наблюдаются приблизительно при 69,9-88,5°C и приблизительно при 201,6-206,7°C.

Согласно некоторым вариантам реализации форма С-III моногидрата соли формулы А может быть



охарактеризована с применением термогравиметрического анализа (TGA). Согласно некоторым вариантам реализации форма С-III моногидрата соли формулы А характеризуется кривой TGA, которая приведена на фиг. 19, указывающей на то, что уменьшение массы приблизительно при 30-90°C составляет 3,2%. Форма С-III представляет собой моногидрат.

Согласно некоторым вариантам реализации форма С-III моногидрата соли формулы А по существу не содержит других кристаллических форм согласно описанию в настоящем документе. Например, массовое содержание формы С-III моногидрата соли формулы А составляет по меньшей мере 99%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 90% или еще меньше до 80%. В дополнительных вариантах массовое содержание формы С-III моногидрата соли формулы А составляет по меньшей мере 70% или по меньшей мере 60%. В других дополнительных вариантах массовое содержание формы С-III моногидрата соли формулы А составляет по меньшей мере 50%.

Способы получения формы С-III.

Настоящее изобретение относится к способу получения формы С-III гидрата соли формулы А, включающему

(1) проведение реакции соединения (S)-7-(4-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)фенил)-N-(морфолин-2-илметил)пиридо[3,4-b]пиазин-5-амин с яблочной кислотой с образованием соли, которую добавляют, перемешивая, в смешанный растворитель, состоящий из этанола и воды;

(2) выделение с получением твердой формы С-III малата (S)-7-(4-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)фенил)-N-(морфолин-2-илметил)пиридо[3,4-b]пиазин-5-амин;

(3) необязательно высушивание твердого вещества, полученного на этапе (2).

Согласно некоторым вариантам реализации мольное соотношение яблочной кислоты и соединения (S)-7-(4-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)фенил)-N-(морфолин-2-илметил)пиридо[3,4-b]пиазин-5-амин составляет не менее чем приблизительно 1:1. Согласно некоторым вариантам реализации указанное мольное соотношение составляет приблизительно 1,5:1.

Согласно некоторым вариантам реализации отношение объема (мл) смешанного растворителя к массе (г) соединения (S)-7-(4-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)фенил)-N-(морфолин-2-илметил)пиридо[3,4-b]пиазин-5-амин на этапе (1) составляет приблизительно 55 мл/г (об./мас.).

Согласно некоторым вариантам реализации объемное соотношение воды и этанола на этапе (1) составляет не менее чем приблизительно 4:1. Согласно некоторым вариантам реализации указанное объемное соотношение составляет приблизительно 4:1.

Согласно некоторым вариантам реализации на этапе (1) образуется соль при нагревании и/или перемешивании. Температура нагрева не превышает температуру точки кипения системы растворителей, например составляет приблизительно 80°C.

Согласно некоторым вариантам реализации на этапе (1) образовавшуюся соль перемешивают при охлаждении, предпочтительно при естественном охлаждении, например при охлаждении до комнатной или более низкой температуры, например приблизительно до 15-20°C.

Согласно некоторым вариантам реализации на этапе (1) образовавшуюся соль перемешивают в течение 1-120 ч, например в течение по меньшей мере 12 ч.

Признаки каждого варианта реализации вышеописанных способов получения кристаллических форм соли формулы А или ее сольватов могут быть скомбинированы произвольным образом. Каждый вариант реализации, происходящий из таких произвольных комбинаций, включен в объем настоящего изобретения, как если бы указанные варианты реализации, происходящие из таких произвольных комбинаций, были конкретным образом индивидуально перечислены в настоящем документе.

Фармацевтические композиции и способы лечения.

Соль формулы А или ее сольваты или кристаллические формы соли формулы А или ее сольватов (такие как форма А-I, форма В-I, форма В-II, форма В-III, форма С-I, форма С-II и форма С-III) подходят для лечения заболеваний, таких как аутоиммунные заболевания, воспалительные заболевания и рак. Рак предпочтительно представляет собой злокачественное гематологическое заболевание. Указанные аутоиммунные заболевания, воспалительные заболевания и рак включают, не ограничиваясь перечисленными, системную красную волчанку, ревматоидный артрит, синдром Шегрена, IgA-нефропатию, аутоиммунную гемолитическую анемию, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, рассеянный склероз, тяжелую миастению, аллергический ринит, хроническую обструктивную болезнь легких, респираторный дистресс-синдром взрослого возраста, астму, лимфому (такую как В-клеточная лимфома, Т-клеточная лимфома), лейкоз (такой как хронический лимфоцитарный лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз и острый миелоидный лейкоз) и множественную миелому.

Согласно настоящему изобретению предложен способ лечения заболеваний, отвечающих на ингибирование активности киназы Syk, включающий введение активных фармацевтических ингредиентов, состоящих из соли формулы А, или чего-либо одного или более из соли формулы А или ее сольватов, или кристаллических форм соли формулы А или ее сольватов, таких как форма А-I, форма В-I, форма В-II, форма В-III, форма С-I, форма С-II или форма С-III.

Согласно некоторым вариантам реализации указанный способ лечения направлен по меньшей мере на одно заболевание, отвечающее на ингибирование активности киназы Syk, например аутоиммунные

заболевания, воспалительные заболевания и рак (предпочтительно злокачественное гематологическое заболевание). Эффективное количество фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению вводят нуждающемуся в этом субъекту, причем указанная фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель и что-либо одно или более из соли формулы А или ее сольватов или кристаллических форм соли формулы А или ее сольватов (таких как форма А-I, форма В-I, форма В-II, форма В-III, форма С-I, форма С-II или форма С-III).

Дозировка по меньшей мере одного активного фармацевтического ингредиента, выбранного из соли формулы А, или кристаллических форм соли формулы А, или сольватов соли формулы А или их кристаллических форм (таких как форма А-I, форма В-I, форма В-II, форма В-III, форма С-I, форма С-II или форма С-III) для достижения требуемого биологического эффекта может зависеть от ряда факторов, например предполагаемого применения, способа введения и клинического состояния пациента. Суточная доза может, например, варьировать в диапазоне от 0,01 мг до 3 г/сутки (например, от 0,05 мг до 2 г/сутки, даже от 100 мг до 1 г/сутки). Единичные дозированные лекарственные формы, которые могут вводиться перорально, включают, например, таблетки или капсулы.

Для терапии вышеупомянутых состояний по меньшей мере один активный фармацевтический ингредиент, выбранный из соли формулы А или ее сольватов или кристаллических форм соли формулы А или ее сольватов, может вводиться в чистом виде, однако, как правило, его вводят в форме фармацевтической композиции, содержащей один или более фармацевтически приемлемых носителей или вспомогательных веществ.

Репрезентативные носители или вспомогательные вещества должны быть совместимы с другими ингредиентами композиции и не должны оказывать пагубного эффекта на здоровье пациента. Носитель или вспомогательное вещество может представлять собой твердое вещество, или жидкость, или и первое, и второе и может вводиться наряду с солью формулы А или ее сольватами или кристаллическими формами соли формулы А или ее сольватов (такими как форма А-I, форма В-I, форма В-II, форма В-III, форма С-I, форма С-II и/или форма С-III) в состав фармацевтической композиции или единичной лекарственной формы (например, таблетки, капсулы), которая может содержать от 0,05 до 95% по массе соли формулы А. Описанные в настоящем документе фармацевтические композиции могут быть получены с применением известных фармацевтических способов, например, включающих смешивание с фармацевтически приемлемыми носителями и/или вспомогательными веществами и разбавителями.

Согласно некоторым вариантам реализации указанный по меньшей мере один активный фармацевтический ингредиент, выбранный из соли формулы А или ее сольватов, или кристаллических форм соли формулы А или ее сольватов (таких как форма А-I, форма В-I, форма В-II, форма В-III, форма С-I, форма С-II и форма С-III) может быть скомбинирован по меньшей мере с одним компонентом, таким как носитель, и/или вспомогательное вещество, и/или разбавитель, который может быть выбран из подсластителей, вкусоароматических агентов, подкрашивающих агентов, красителей и эмульгаторов.

Согласно некоторым вариантам реализации при введении в состав с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, и/или вспомогательными веществами, и/или разбавителями соли формулы А или ее сольватов, или кристаллических форм соли формулы А или ее сольватов (таких как форма А-I, форма В-I, форма В-II, форма В-III, форма С-I, форма С-II и форма С-III) не происходит ее преобразования. Согласно другим вариантам реализации соль формулы А или ее сольваты или кристаллические формы соли формулы А или ее сольватов (такие как форма А-I, форма В-I, форма В-II, форма В-III, форма С-I, форма С-II или форма С-III) могут быть преобразованы полностью или частично в одну или более других форм, в том числе в не являющуюся твердой форму, при введении в состав с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, и/или вспомогательными веществами, и/или разбавителями. Согласно некоторым вариантам реализации форма А-I или другие формы, описанные в настоящем документе, могут растворяться при введении в состав фармацевтической композиции. Соответственно в случае таких "растворяемых" вариантов форма А-I или другие формы уже не находятся в фармацевтической композиции в соответствующих кристаллических формах.

Согласно некоторым вариантам реализации указанный по меньшей мере один активный фармацевтический ингредиент, выбранный из соли формулы А или ее сольватов, или кристаллических форм соли формулы А или ее сольватов (таких как форма А-I, форма В-I, форма В-II, форма В-III, форма С-I, форма С-II и форма С-III) вводят в состав подходящей лекарственной формы.

Фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, могут представлять собой лекарственные формы, подходящие для орального и перорального (например, сублингвального) введения. Подходящий способ введения может зависеть не только от состояния в каждом индивидуальном случае и тяжести состояния, подлежащего лечению, но также и от природы конкретных форм активного фармацевтического ингредиента, выбранного из соли формулы А или ее сольватов, или кристаллических форм соли формулы А или ее сольватов (таких как форма А-I, форма В-I, форма В-II, форма В-III, форма С-I, форма С-II и форма С-III), который используют для получения указанной фармацевтической композиции.

Подходящие фармацевтические композиции для перорального введения, полученные по меньшей мере из одного активного фармацевтического ингредиента, выбранного из соли формулы А или ее соль-

ватов, или кристаллических форм соли формулы А или ее сольватов (таких как форма А-I, форма В-I, форма В-II, форма В-III, форма С-I, форма С-II и форма С-III), могут быть представлены единичными лекарственными формами, такими как капсулы, облатки и таблетки, в том числе рассасываемые таблетки, в каждую из которых при получении вводится определенное количество по меньшей мере одного активного фармацевтического ингредиента, описанного в настоящем документе; а также формами, выбранными из порошков, гранул, растворов, суспензий в водной или неводной жидкости, и эмульсий типа "масло в воде" и "вода в масле". Указанные композиции могут, как уже было упомянуто, быть получены с применением любых подходящих способов приготовления фармацевтических составов, например, включающих этап, на котором приводят в контакт по меньшей мере один активный фармацевтический ингредиент, выбранный из соли формулы А или ее сольватов или кристаллических форм соли формулы А или ее сольватов (таких как форма А-I, форма В-I, форма В-II, форма В-III, форма С-I, форма С-II и форма С-III), и носитель, и/или вспомогательное вещество, и/или разбавитель (который может состоять из одного или более добавленных ингредиентов). Указанные композиции могут, как правило, быть получены путем равномерного и однородного перемешивания по меньшей мере одного активного фармацевтического ингредиента, выбранного из соли формулы А или ее сольватов, или кристаллических форм соли формулы А или ее сольватов (такие как форма А-I, форма В-I, форма В-II, форма В-III, форма С-I, форма С-II и форма С-III), с жидкими или тонкодисперсными твердыми носителями, после чего продукту может быть придана форма.

Указанный по меньшей мере один активный фармацевтический ингредиент, выбранный из соли формулы А или ее сольватов или кристаллических форм соли формулы А или ее сольватов (таких как форма А-I, форма В-I, форма В-II, форма В-III, форма С-I, форма С-II и форма С-III), могут также вводиться в комбинации с одним или более другими активными ингредиентами (например, при синергетической терапии). При введении в виде комбинации активные ингредиенты могут быть введены в состав отдельных композиций, которые вводят одновременно или последовательно в разные моменты времени (например, вводят последовательно в любом порядке), используя один и тот же или разные маршруты введения, или указанные активные ингредиенты могут вводиться в составе одной фармацевтической композиции.

Согласно некоторым вариантам реализации указанный по меньшей мере один активный фармацевтический ингредиент, выбранный из соли формулы А или ее сольватов, или кристаллических форм соли формулы А или ее сольватов (таких как форма А-I, форма В-I, форма В-II, форма В-III, форма С-I, форма С-II и форма С-III), может вводиться в комбинации с одним или более другими активными ингредиентами с известным терапевтическим эффектом, например, для лечения заболеваний, отвечающих на ингибирование активности киназы Syk, таких как аутоиммунные заболевания, воспалительные заболевания и рак (предпочтительно злокачественное гематологическое заболевание).

Выражение "комбинация" в настоящем документе означает комбинированное применение по меньшей мере одного активного фармацевтического ингредиента, выбранного из соли формулы А или ее сольватов, или кристаллических форм соли формулы А или ее сольватов (таких как форма А-I, форма В-I, форма В-II, форма В-III, форма С-I, форма С-II и форма С-III), с одним или более другими активными ингредиентами, например комбинированное применение при лечении аутоиммунных заболеваний или воспалительных заболеваний (например, в комбинации с иммунодепрессантами, стероидами), комбинированное применение в способе противоопухолевой терапии (например, в комбинации с ингибиторами тирозинкиназы Брутона (ВТК), ингибиторами PI3K5, ингибиторами Bcl-2, леналидомидом). Примеры ингибиторов ВТК включают, не ограничиваясь перечисленными, ибрутиниб, АСР-196 (акабрутиниб), СС-292 (спебрутиниб), ОНО-4059 (тирабрутиниб), ВGB-3111 и GDC-0853. Примеры ингибиторов PI3K5 включают, не ограничиваясь перечисленными, иделалисиб, IPI-145 (дувелисиб), TGR-1202 (умбралисиб), GS-9820 (акалисиб) и INCB-050465. Примеры ингибиторов Bcl-2 включают, не ограничиваясь перечисленными, венетоклаке (ABT-199) и ABT-263 (навитоклаке). В настоящем документе термин "способ противоопухолевой терапии" относится к любому способу, предназначенному для лечения рака (в том числе злокачественного гематологического заболевания). Примеры способов противоопухолевой терапии включают, не ограничиваясь перечисленными: химиотерапию, радиационную терапию, направленную терапию и иммунотерапию.

Примеры иммунодепрессантов включают, не ограничиваясь перечисленными, кортикостероиды (например, пропионат флутиказона, дипропионат беклометазона, фуруат мометазона, ацетонид триамцинолона или будесонид), модифицирующие течение заболевания агенты (например, противомаларийные средства, метотрексат, сульфасалазин, месаламин, азатиоприн, 6-меркаптопурин, метронидазол или D-пеницилламин), нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (например, ацетаминофен, аспирин, салицилат натрия, кромогликат натрия, салицилат магния, салицилат холина/магния, салицилсалициловую кислоту, ибупрофен, напроксен, диклофенак, дифлунисал, этодолак, фенпрофен кальция, флурбипрофен, пироксикам, индометацин, кетопрофен, кеторолак трометамин, меклофенамат, меклофенамат натрия, мефенамовую кислоту, набуметон, оксапрозин, фенилбутилнитрон (PBN), сулиндак или толметин), ингибиторы COX-2, ингибиторы синтеза/высвобождения цитокинов (например, антицитокиновые антитела, антитела против цитокиновых рецепторов и т.п.).

Соответственно способы, описанные в настоящем документе, не ограничены последовательностью введения; один или более других активных ингредиентов может вводиться одновременно с введением, до или после введения по меньшей мере одного активного фармацевтического ингредиента. Указанный по меньшей мере один активный фармацевтический ингредиент в комбинации, описанной выше, выбирают из соли формулы А или ее сольватов или кристаллических форм соли формулы А или ее сольватов (таких как форма А-I, форма В-I, форма В-II, форма В-III, форма С-I, форма С-II и форма С-III).

Ниже приведены неограничивающие примеры.

Эксперименты.

Исходный материал, соединение (S)-7-(4-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)фенил)-N-(морфолин-2-илметил)пиридо[3,4-b]пиазин-5-амин, используемый в примерах, получали в соответствии с WO 2012167733 A1.

Все используемые согласно настоящему изобретению реагенты за исключением промежуточных продуктов коммерчески доступны. Названия всех соединений за исключением реагентов получали с помощью ChemBioDraw Ultra 16.0.

Если не указано иное, рентгеновские порошковые дифрактограммы получали с использованием рентгеновского дифрактометра D8 ADVANCE от Bruker, Германия (мишень: Си; напряжение: 40 кВ; сила тока: 40 мА; скорость сканирования: 4°/мин; величина шага: 0,02 степень; диапазон сканирования: 3-45°).

Если не указано иное, дифференциальную сканирующую калориметрию (DSC) проводили на NETZSCH DSC 204F1, Германия (продувочный газ: азот; скорость потока: 20-60 мл мин<sup>-1</sup>; скорость нагревания: 5-10°С/мин; температурный диапазон: 30-300°С). Измерения образцов проводили в проколотых алюминиевых тиглях. Для температурной калибровки использовали индий.

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

Дифференциальную сканирующую калориметрию (DSC) и термогравиметрический (ТГ) анализ, показанные на фиг. 8 и 10, проводили на DSC Q2000 и TG Q500 от American TA company соответственно.

Пример 1. Получение формы А-I соли формулы А.

(S)-7-(4-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)фенил)-N-(морфолин-2-илметил)пиридо[3,4-b]пиазин-5-амин (100 мг, 0,21 ммоль) суспендировали в 1 мл этанола и нагревали до незначительной конденсации при перемешивании. Затем 0,315 мл 1 М водного раствора уксусной кислоты добавляли с получением прозрачного раствора и прекращали нагревание. Затем раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 5 дней. Затем осадок отфильтровывали и высушивали с получением 71,52 мг твердого вещества желтого цвета.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,88 (d, J=1,9 Гц, 1H), 8,59 (d, J=1,9 Гц, 1H), 8,12 (d, J=8,3 Гц, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,33 (d, J=8,3 Гц, 2H), 7,07 (t, J=5,6 Гц, 1H), 4,06-3,94 (m, 4H), 3,89 (tdd, J=6,6, 3,9, 2,4 Гц, 1H), 3,70 (dtd, J=10,9, 6,9, 4,5 Гц, 2H), 3,11 (dd, J=12,3, 2,0 Гц, 2H), 2,93 (dd, J=10,4, 3,0 Гц, 2H), 2,85 (d, J=1,7 Гц, 3H), 2,83-2,75 (m, 2H), 2,74-2,63 (m, 1H), 2,05 (s, 2H), 2,02 (d, J=13,9 Гц, 2H), 1,97-1,83 (m, 2H).

Полученный образец порошка представляет собой форму А-I соли формулы А, рентгеновская порошковая дифрактограмма для которого приведена на фиг. 1. Выбранные пики (2θ) на чертеже соответствуют следующим значениям: 6,2, 9,4, 10,8, 12,1, 14,1, 15,8, 16,3, 17,2, 19,0, 19,3, 20,1, 21,1, 21,7, 22,2, 22,7, 24,6, 25,4, 26,8, 27,2, 27,5, 29,2, 30,6 и 31,8°, при этом для каждого из измеренных значений 2θ ошибка составляет приблизительно ±0,2° (2θ), с характеристическими пиками (2θ) при 6,2, 9,4, 16,3, 17,2, и 19,0°. На фиг. 2 приведены результаты DSC, показывающие, что для формы А-I очевидные эндотермические пики наблюдаются приблизительно при 162,8-179,6°С и приблизительно при 217,0-219,4°С.

Пример 2. Получение формы А-I соли формулы А.

Ледяную уксусную кислоту (0,124 мл, 2,1 ммоль) и (S)-7-(4-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)фенил)-N-(морфолин-2-илметил)пиридо[3,4-b]пиазин-5-амин (100 мг, 0,21 ммоль) добавляли в 2 мл этанола и нагревали до растворения при перемешивании, после чего прекращали нагревание. Затем добавляли 0,5 мл простого изопропилового эфира и продолжали перемешивание при комнатной температуре в течение ночи. Затем осадок отфильтровывали и высушивали с получением 60 мг твердого вещества желтого цвета. После проведения измерений рентгеновская порошковая дифрактограмма полученного образца согласуется с дифрактограммой для формы А-I соли формулы А, полученной согласно примеру 1.

Пример 3. Получение формы А-I соли формулы А.

(S)-7-(4-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)фенил)-N-(морфолин-2-илметил)пиридо[3,4-b]пиазин-5-амин (100 мг, 0,21 ммоль) и 0,5 мл 1 М водного раствора уксусной кислоты смешивали в 95% этаноле (5 мл) и нагревали до растворения при перемешивании, после чего смешанный раствор охлаждали до комнатной температуры. Затем добавляли 0,2 мл простого изопропилового эфира и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем осадок отфильтровывали и высушивали с получением 20 мг твердого вещества желтого цвета. После проведения измерений рентгеновская порошковая ди-

фрактограмма полученного образца согласуется с дифрактограммой для формы А-I соли формулы А, полученной согласно примеру 1.

Пример 4. Получение формы А-I соли формулы А.

(S)-7-(4-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)фенил)-N-(морфолин-2-илметил)пиридо[3,4-b]пиазин-5-амин (1,0 г, 2,1 ммоль) добавляли в 4 мл этанола и нагревали до 50-55°C при перемешивании. Затем добавляли 3 мл ледяной уксусной кислоты с получением прозрачного раствора. Затем добавляли по каплям 9 мл простого метил-трет-бутилового эфира. После поддержания в тепле при температуре 50-55°C в течение 30 мин раствор охлаждали до 20-25°C, а затем перемешивали в течение еще 17 ч. Затем осадок отфильтровывали и высушивали при 55°C под вакуумом в течение 5 ч с получением 0,98 г продукта с выходом 87% и чистотой 99,55%. После проведения измерений рентгеновская порошковая дифрактограмма полученного образца согласуется с дифрактограммой для формы А-I соли формулы А, полученной согласно примеру 1.

Пример 5. Получение формы А-I соли формулы А.

(S)-7-(4-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)фенил)-N-(морфолин-2-илметил)пиридо[3,4-b]пиазин-5-амин (4,0 г, 8,29 ммоль) добавляли в смешанный растворитель, состоящий из 16 мл этанола и 10 мл воды, и нагревали до 70-75°C при перемешивании. Затем добавляли 1,42 мл ледяной уксусной кислоты с получением прозрачного раствора. Затем медленно добавляли 100 мл этанола. После поддержания в тепле при температуре 70-75°C при перемешивании в течение 30 мин раствор медленно охлаждали до 0-5°C. Затем осадок отфильтровывали и высушивали при 55°C под вакуумом в течение 17 ч с получением 3,8 г продукта с выходом 84% и чистотой 99,77%. После проведения измерений рентгеновская порошковая дифрактограмма полученного образца согласуется с дифрактограммой для формы А-I соли формулы А, полученной согласно примеру 1.

Пример 6. Получение формы А-I соли формулы А.

(S)-7-(4-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)фенил)-N-(морфолин-2-илметил)пиридо[3,4-b]пиазин-5-амин (1,0 г, 2,1 ммоль) добавляли в 4 мл изопропанола и нагревали до 50-55°C при перемешивании. Затем добавляли 3 мл ледяной уксусной кислоты с получением прозрачного раствора. Затем добавляли по каплям 9 мл простого метил-трет-бутилового эфира. После поддержания в тепле при температуре 50-55°C в течение 30 мин раствор охлаждали до 20-25°C, а затем перемешивали в течение еще 17 ч. Затем осадок отфильтровывали и высушивали при 55°C под вакуумом в течение 5 ч с получением 0,99 г продукта с выходом 88% и чистотой 99,54%. После проведения измерений рентгеновская порошковая дифрактограмма полученного образца согласуется с дифрактограммой для формы А-I соли формулы А, полученной согласно примеру 1.

Пример 7. Получение формы А-I соли формулы А.

(S)-7-(4-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)фенил)-N-(морфолин-2-илметил)пиридо[3,4-b]пиазин-5-амин (48 мг, 0,1 ммоль) суспендировали в 4 мл изопропанола и нагревали до 80°C при перемешивании. Затем 0,32 мл 1 М водного раствора уксусной кислоты добавляли с получением прозрачного раствора. Затем раствор перемешивали в течение ночи после охлаждения до комнатной температуры. Затем осадок отфильтровывали и высушивали с получением 40 мг твердого вещества. После проведения измерений рентгеновская порошковая дифрактограмма полученного образца согласуется с дифрактограммой для формы А-I соли формулы А, полученной согласно примеру 1.

Пример 8. Получение формы А-I соли формулы А.

(S)-7-(4-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)фенил)-N-(морфолин-2-илметил)пиридо[3,4-b]пиазин-5-амин (1,0 г, 2,1 ммоль) суспендировали в 10 мл изопропанола и нагревали до 80-85°C. Затем добавляли 3,11 мл 1 М водного раствора уксусной кислоты с получением прозрачного раствора. Затем добавляли 10 мл изопропанола; реакционную систему охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Затем осадок собирали путем фильтрации, промывали изопропанолом и высушивали при 60°C под вакуумом в течение 2 ч с получением 880 мг продукта с чистотой 99,2%. После проведения измерений рентгеновская порошковая дифрактограмма полученного образца согласуется с дифрактограммой для формы А-I соли формулы А, полученной согласно примеру 1.

Пример 9. Получение формы А-I соли формулы А.

(S)-7-(4-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)фенил)-N-(морфолин-2-илметил)пиридо[3,4-b]пиазин-5-амин (100 мг, 0,21 ммоль) суспендировали в 1 мл ацетонитрила и нагревали до незначительной конденсации при перемешивании. Затем добавляли 0,315 мл 1 М водного раствора уксусной кислоты с получением прозрачного раствора. Затем прекращали нагревание и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем добавляли 1 мл ацетонитрила и продолжали перемешивание в течение 5 дней. Затем осадок отфильтровывали и высушивали с получением 38,54 мг твердого вещества желтого цвета. После проведения измерений рентгеновская порошковая дифрактограмма полученного образца согласуется с дифрактограммой для формы А-I соли формулы А, полученной согласно примеру 1.

Пример 10. Получение формы А-I соли формулы А.

(S)-7-(4-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)фенил)-N-(морфолин-2-илметил)пиридо[3,4-b]пиазин-5-амин (48 мг, 0,1 ммоль) суспендировали в 4,5 мл ацетонитрила и нагревали до 80-85°C. Затем добавляли 0,2 мл 1 М водного раствора уксусной кислоты и 0,1 мл воды с получением прозрачного раствора.

Затем реакционную систему охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Затем собирали осадок путем фильтрации и высушивали с получением 39,4 мг продукта. После проведения измерений рентгеновская порошковая дифрактограмма полученного образца согласуется с дифрактограммой для формы А-I соли формулы А, полученной согласно примеру 1.

Пример 11. Получение формы А-I соли формулы А.

(S)-7-(4-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)фенил)-N-(морфолин-2-илметил)пиридо[3,4-b]пиазин-5-амин (100 мг, 0,21 ммоль) суспендировали в 1 мл ацетона и нагревали до незначительной конденсации. Затем добавляли 0,315 мл 1 М водного раствора уксусной кислоты с получением прозрачного раствора и прекращали нагревание. Затем реакционную систему перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, и продукт выпадал в осадок. Перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение еще 5 дней. После этого осадок собирали путем фильтрации и высушивали при комнатной температуре с получением 76,04 мг продукта. После проведения измерений рентгеновская порошковая дифрактограмма полученного образца согласуется с дифрактограммой для формы А-I соли формулы А, полученной согласно примеру 1.

Пример 12. Получение формы А-I соли формулы А.

(S)-7-(4-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)фенил)-N-(морфолин-2-илметил)пиридо[3,4-b]пиазин-5-амин (1,0 г, 2,1 ммоль) растворяли в 3 мл ледяной уксусной кислоты при 60-64°C. Затем добавляли по каплям 18 мл трет-бутанола, после чего перемешивание продолжали в течение 30 минут. После охлаждения до 20-25°C раствор перемешивали в течение еще 17 ч. Затем осадок собирали путем фильтрации и высушивали при 60°C под вакуумом в течение 6 ч с получением 1,04 г продукта с выходом 92% и чистотой 98,74%. После проведения измерений рентгеновская порошковая дифрактограмма полученного образца согласуется с дифрактограммой для формы А-I соли формулы А, полученной согласно примеру 1.

Пример 13. Получение формы А-I соли формулы А.

(S)-7-(4-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)фенил)-N-(морфолин-2-илметил)пиридо[3,4-b]пиазин-5-амин (1,0 г, 2,1 ммоль) суспендировали в смешанном растворителе, состоящем из 6 мл диоксана и 2 мл воды, и нагревали до 45-50°C при перемешивании. Затем добавляли 0,36 мл ледяной уксусной кислоты с получением прозрачного раствора. Затем добавляли 10 мл диоксана при 50-55°C. Затем реакционную систему охлаждали до 20-25°C, после чего перемешивали в течение еще 2 ч. Затем осадок собирали путем фильтрации и высушивали при 55°C под вакуумом с получением 0,7 г продукта с выходом 62% и чистотой 99,83%. После проведения измерений рентгеновская порошковая дифрактограмма полученного образца согласуется с дифрактограммой для формы А-I соли формулы А, полученной согласно примеру 1.

Пример 14. Получение формы А-I соли формулы А.

(S)-7-(4-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)фенил)-N-(морфолин-2-илметил)пиридо[3,4-b]пиазин-5-амин (1,0 г, 2,1 ммоль) растворяли в 3 мл ледяной уксусной кислоты при 40-50°C. Затем добавляли по каплям 35 мл диоксана, после чего реакционную систему охлаждали до 20-25°C и перемешивали в течение 1 ч. Затем продолжали охлаждение до 5-10°C и перемешивали в течение 1 ч. Затем осадок собирали путем фильтрации и высушивали при 55°C под вакуумом в течение 17 ч с получением 0,23 г продукта. После проведения измерений рентгеновская порошковая дифрактограмма полученного образца согласуется с дифрактограммой для формы А-I соли формулы А, полученной согласно примеру 1.

Пример 15. Получение формы А-I соли формулы А.

(S)-7-(4-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)фенил)-N-(морфолин-2-илметил)пиридо[3,4-b]пиазин-5-амин (0,5 г, 1,04 ммоль) растворяли в 9,5 мл дихлорметана при 40-45°C и добавляли 0,12 мл ледяной уксусной кислоты при перемешивании. Затем добавляли 3 мл простого метил-трет-бутилового эфира. После поддержания в тепле при температуре 40-45°C и перемешивания в течение 10 мин раствор охлаждали до 20-25°C, а затем перемешивали в течение еще 17 ч. Затем осадок собирали путем фильтрации и высушивали при 55°C под вакуумом в течение 4 ч с получением 0,5 г продукта с чистотой 99,56%. После проведения измерений рентгеновская порошковая дифрактограмма полученного образца согласуется с дифрактограммой для формы А-I соли формулы А, полученной согласно примеру 1.

Пример 16. Получение формы А-I соли формулы А.

(S)-7-(4-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)фенил)-N-(морфолин-2-илметил)пиридо[3,4-b]пиазин-5-амин (48 мг, 0,1 ммоль) суспендировали в 1 мл метанола и нагревали до 70°C. Затем добавляли 0,2 мл 1 М водного раствора уксусной кислоты с получением прозрачного раствора. Затем реакционную систему охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Затем осадок собирали путем фильтрации и высушивали с получением 30,2 мг продукта. После проведения измерений рентгеновская порошковая дифрактограмма полученного образца согласуется с дифрактограммой для формы А-I соли формулы А, полученной согласно примеру 1.

Пример 17. Получение формы А-I соли формулы А.

(S)-7-(4-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)фенил)-N-(морфолин-2-илметил)пиридо[3,4-b]пиазин-5-амин (1,5 г, 3,11 ммоль) и 0,37 г ледяной уксусной кислоты суспендировали в смешанном растворителе, состоящем из 6 мл ацетона и 3 мл воды, и нагревали до 50°C. После перемешивания при 50°C в течение 20 мин медленно добавляли 27 мл ацетона. Затем смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 2 ч, после чего смесь охлаждали естественным путем до комнатной температуры и перемешивали в течение

ние ночи. Затем собирали осадок путем фильтрации и высушивали с получением 1,4 г продукта с чистотой 99,72%. После проведения измерений рентгеновская порошковая дифрактограмма полученного образца согласуется с дифрактограммой для формы А-I соли формулы А, полученной согласно примеру 1.

Пример 18. Получение формы В-I соли формулы А.

(S)-7-(4-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)фенил)-N-(морфолин-2-илметил)пиридо[3,4-b]пиразин-5-амин (1,0 г, 2,1 ммоль) суспендировали в смешанном растворителе, состоящем из 30 мл изопропанола и 4,6 мл воды, и нагревали до 80-85°C при перемешивании. Затем добавляли 2,3 мл 1 М водного раствора п-толуолсульфоновой кислоты. После полного растворения реакцию систему охлаждали до 15-20°C, а затем перемешивали в течение еще 16 ч. Затем осадок собирали путем фильтрации и высушивали с получением 1,06 г продукта.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,03-7,99 (m, J=2,0 Гц, 1H), 7,76-7,73 (m, J=2,0 Гц, 1H), 7,18-7,11 (m, J=8,4 Гц, 2H), 7,06-6,99 (m, J=6,0 Гц, 1H), 6,58-6,55 (m, 1H), 6,47-6,42 (m, 2H), 6,41-6,36 (m, J=8,4 Гц, 2H), 6,10-6,05 (m, J=7,8 Гц, 2H), 3,13-3,04 (m, 1H), 3,04-2,96 (m, J=12,5, 3,2 Гц, 1H), 2,83-2,64 (m, 7H), 2,18-2,11 (m, J=12,2 Гц, 1H), 2,08-1,96 (m, J=12,5, 8,7 Гц, 1H), 1,89 (s, 3H), 1,86-1,78 (m, J=12,0, 9,6 Гц, 3H), 1,74-1,66 (m, J=12,0 Гц, 1H), 1,25 (s, 3H), 0,94-0,85 (m, J=12,6 Гц, 2H), 0,77-0,64 (m, 2H).

Полученный образец порошка представляет собой форму В-I соли формулы А, рентгеновская порошковая дифрактограмма для которого приведена на фиг. 4. Выбранные пики (2θ) на чертеже соответствуют следующим значениям: 4,9, 5,5, 6,8, 9,6, 10,1, 14,4, 14,8, 15,9, 16,4, 17,3, 18,4, 19,3, 19,8, 20,7, 21,4, 22,5, 23,2, 25,0, 26,1, 27,0 и 29,0°, при этом для каждого из измеренных значений 2θ ошибка составляет приблизительно ±0,2° (2θ) с характеристическими пиками (2θ) при 4,9, 5,5, 9,6, 14,4, 16,4 и 19,8°. На фиг. 5 приведены результаты DSC, показывающие, что эндотермический пик формы В-I наблюдается приблизительно при 205,7-209,6°C.

Пример 19. Получение формы В-I соли формулы А.

(S)-7-(4-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)фенил)-N-(морфолин-2-илметил)пиридо[3,4-b]пиразин-5-амин (48 мг, 0,1 ммоль) суспендировали в 1,5 мл 95% этанола при 80°C. Затем добавляли 0,11 мл 1 М водного раствора п-толуолсульфоновой кислоты с получением прозрачного раствора. После охлаждения до 15-20°C реакцию систему перемешивали в течение еще 3 ч. Затем осадок отфильтровывали и высушивали с получением продукта. После проведения измерений рентгеновская порошковая дифрактограмма полученного образца согласуется с дифрактограммой для формы В-I соли формулы А, полученной согласно примеру 18.

Пример 20. Получение формы В-I соли формулы А.

(S)-7-(4-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)фенил)-N-(морфолин-2-илметил)пиридо[3,4-b]пиразин-5-амин (100 мг, 0,21 ммоль) суспендировали в 1 мл этанола и нагревали до незначительной конденсации при перемешивании. Затем добавляли 0,23 мл 1 М водного раствора п-толуолсульфоновой кислоты с получением прозрачного раствора. Затем прекращали нагревание и масло выпадало в осадок. Затем добавляли 2 мл этанола и продолжали перемешивание при комнатной температуре в течение еще 3 дней. Затем осадок отфильтровывали и высушивали с получением 124,36 мг твердого вещества. После проведения измерений рентгеновская порошковая дифрактограмма полученного образца согласуется с дифрактограммой для формы В-I соли формулы А, полученной согласно примеру 18.

Пример 21. Получение формы В-I соли формулы А.

(S)-7-(4-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)фенил)-N-(морфолин-2-илметил)пиридо[3,4-b]пиразин-5-амин (100 мг, 0,21 ммоль) суспендировали в смешанном растворителе, состоящем из 2 мл этанола и 0,23 мл воды, и нагревали до 80-90°C. Затем добавляли 0,23 мл 1 М водного раствора п-толуолсульфоновой кислоты с получением прозрачного раствора. Затем раствор охлаждали до комнатной температуры, после чего перемешивали в течение еще 16 ч. Затем осадок собирали путем фильтрации и высушивали при комнатной температуре с получением 85 мг продукта. После проведения измерений рентгеновская порошковая дифрактограмма полученного образца согласуется с дифрактограммой для формы В-I соли формулы А, полученной согласно примеру 18.

Пример 22. Получение формы В-I соли формулы А.

Приблизительно 50 мг образца формы В-II соли формулы А суспендировали приблизительно в 0,5 мл 95% этанола и перемешивали при 20°C в течение 4 дней. Затем осадок собирали путем фильтрации с получением продукта. После проведения измерений рентгеновская порошковая дифрактограмма полученного образца согласуется с дифрактограммой для формы В-I соли формулы А, полученной согласно примеру 18.

Пример 23. Получение формы В-I соли формулы А.

(S)-7-(4-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)фенил)-N-(морфолин-2-илметил)пиридо[3,4-b]пиразин-5-амин (100 мг, 0,21 ммоль) суспендировали в 1 мл изопропанола и нагревали до незначительной конденсации при перемешивании. Затем добавляли 0,23 мл 1 М водного раствора п-толуолсульфоновой кислоты с получением прозрачного раствора. Затем прекращали нагревание, и масло выпадало в осадок. Затем добавляли 3 мл изопропанола и перемешивали при комнатной температуре в течение еще 3 дней. Затем осадок отфильтровывали и высушивали с получением 131,92 мг твердого вещества. После прове-

дения измерений рентгеновская порошковая дифрактограмма полученного образца согласуется с дифрактограммой для формы В-I соли формулы А, полученной согласно примеру 18.

Пример 24. Получение формы В-I соли формулы А.

(S)-7-(4-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)фенил)-N-(морфолин-2-илметил)пиридо[3,4-b]пиазин-5-амин (100 мг, 0,21 ммоль) суспендировали в 1 мл ацетона и нагревали до незначительной конденсации при перемешивании. Затем добавляли 0,23 мл 1 М водного раствора п-толуолсульфоновой кислоты с получением прозрачного раствора. Затем прекращали нагревание, и масло выпадало в осадок. Затем добавляли 4 мл ацетона и перемешивали при комнатной температуре в течение еще 3 дней. Затем осадок отфильтровывали и высушивали с получением 94,77 мг твердого вещества. После проведения измерений рентгеновская порошковая дифрактограмма полученного образца согласуется с дифрактограммой для формы В-I соли формулы А, полученной согласно примеру 18.

Пример 25. Получение формы В-II соли формулы А.

(S)-7-(4-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)фенил)-N-(морфолин-2-илметил)пиридо[3,4-b]пиазин-5-амин (100 мг, 0,21 ммоль) суспендировали в 1 мл метанола и нагревали до незначительной конденсации при перемешивании. Затем добавляли 0,23 мл 1 М водного раствора п-толуолсульфоновой кислоты с получением прозрачного раствора. Затем прекращали нагревание и масло выпадало в осадок. Затем добавляли 2 мл метанола и перемешивали при комнатной температуре в течение еще 3 дней. Затем осадок отфильтровывали и высушивали с получением 71,66 мг твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,88 (d, J=1,9 Гц, 1H), 8,57 (d, J=1,9 Гц, 1H), 8,07 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,65 (d, J=8,2 Гц, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,31 (d, J=8,3 Гц, 2H), 7,07 (d, J=7,9 Гц, 2H), 6,95 (t, J=6,0 Гц, 1H), 4,21-4,12 (m, 1H), 4,04-3,88 (m, 6H), 3,47 (dd, J=42,8, 12,1 Гц, 2H), 3,12-3,03 (m, 1H), 2,98 (t, J=11,8 Гц, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,80-2,75 (m, 2H), 2,71-2,62 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,98 (d, J=12,4 Гц, 2H), 1,92-1,84 (m, 2H).

Полученный образец порошка представляет собой форму В-II соли формулы А, рентгеновская порошковая дифрактограмма для которого приведена на фиг. 7. Выбранные пики (2θ) на чертеже соответствуют следующим значениям: 5,1, 6,0, 9,5, 10,2, 14,3, 14,8, 15,3, 15,8, 17,1, 17,9, 19,1, 19,7, 20,2, 20,8, 22,4, 23,4, 26,0 и 27,2°, при этом для каждого из измеренных значений 2θ ошибка составляет приблизительно ±0,2° (2θ) с характеристическими пиками (2θ) при 5,1, 6,0, 10,2, 17,1 и 19,1°. На фиг. 8 приведены результаты DSC, показывающие, что эндотермический пик формы В-II наблюдается приблизительно при 203,0-211,4°C.

Пример 26. Получение формы В-III соли формулы А.

(S)-7-(4-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)фенил)-N-(морфолин-2-илметил)пиридо[3,4-b]пиазин-5-амин (48 мг, 0,1 ммоль) суспендировали в 2,5 мл воды при 80-85°C. Затем добавляли 0,11 мл 1 М водного раствора п-толуолсульфоновой кислоты с получением прозрачного раствора. Затем раствор охлаждали до комнатной температуры при перемешивании; появлялся осадок. Затем осадок отфильтровывали и высушивали с получением твердого вещества.

Полученный образец порошка представляет собой форму В-III соли формулы А, рентгеновская порошковая дифрактограмма для которого приведена на фиг. 9. Выбранные пики (2θ) на чертеже соответствуют следующим значениям: 5,3, 5,9, 9,9, 10,7, 11,8, 13,6, 14,9, 15,6, 16,0, 17,6, 18,9, 20,0, 21,6, 22,8, 25,0 и 27,0°, при этом для каждого из измеренных значений 2θ ошибка составляет приблизительно ±0,2° (2θ) с характеристическими пиками (2θ) при 5,3, 5,9, 10,7, 13,6 и 15,6°. На фиг. 10 приведены результаты DSC, показывающие, что для формы В-III наблюдается экзотермический пик приблизительно при 168,1-172,5°C и очевидный эндотермический пик приблизительно при 199,6-208,3°C.

Пример 27. Получение формы В-III соли формулы А.

Приблизительно 50 мг образца формы В-I соли формулы А суспендировали в 0,5 мл воды и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 дней. Затем осадок собирали путем фильтрации и высушивали при 60°C под вакуумом в течение 2 ч с получением продукта. После проведения измерений рентгеновская порошковая дифрактограмма полученного образца согласуется с дифрактограммой для формы В-III соли формулы А, полученной согласно примеру 26.

Пример 28. Получение формы С-I соли формулы А.

(S)-7-(4-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)фенил)-N-(морфолин-2-илметил)пиридо[3,4-b]пиазин-5-амин (96,5 мг, 0,2 ммоль) суспендировали в 3 мл изопропанола и нагревали до 80-85°C при перемешивании. Затем добавляли 0,3 мл 1 М водного раствора яблочной кислоты и 1,8 мл воды, и реакционная система принимала вид прозрачного раствора. Затем раствор охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Затем осадок собирали путем фильтрации и высушивали с получением 97,7 мг продукта.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,03 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,77 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,17 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,98 (t, J=6,1 Гц, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,41 (d, J=8,4 Гц, 2H), 4,07-3,94 (m, 3H), 3,91 (dd, J=9,8, 4,2 Гц, 1H), 3,78-3,61 (m, 8H), 3,07-2,66 (m, 14H), 2,33 (dd, J=15,6, 4,2 Гц, 1H), 1,93 (d, J=13,2 Гц, 2H), 1,74 (dt, J=12,5, 8,9 Гц, 2H).

Полученный образец порошка представляет собой форму С-I соли формулы А, рентгеновская порошковая дифрактограмма для которого приведена на фиг. 11. Выбранные пики (2θ) на чертеже соответ-



ствуют следующим значениям: 8,6, 10,8, 11,8, 13,5, 14,3, 15,5, 16,4, 17,2, 17,7, 18,1, 18,4, 19,5, 20,9, 22,2, 22,6, 23,8, 25,8, 26,7, 27,8, 29,2, 29,8 и 30,7°, при этом для каждого из измеренных значений 2 $\theta$  ошибка составляет приблизительно  $\pm 0,2^\circ$  (2 $\theta$ ) с характеристическими пиками (2 $\theta$ ) при 8,6, 14,3, 15,5, 19,5 и 22,2°. На фиг. 12 приведены результаты DSC, показывающие, что эндотермический пик формы С-I наблюдается приблизительно при 211,1-214,9°C.

Пример 29. Получение формы С-I соли формулы А.

(S)-7-(4-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)фенил)-N-(морфолин-2-илметил)пиридо[3,4-b]пиазин-5-амин (1,0 г, 2,1 ммоль) суспендировали в 20 мл этанола и нагревали до 80°C. Затем добавляли 3,1 мл 1 М водного раствора яблочной кислоты, а затем 12 мл воды, и реакционная система принимала вид прозрачного раствора. Затем добавляли 3 мл этанола, после чего реакционную систему охлаждали до 15-20°C, а затем перемешивали в течение еще 14 ч. Затем осадок отфильтровывали и высушивали при 60°C под вакуумом в течение 2 ч с получением 1,03 г продукта с чистотой 99,7%. После проведения измерений рентгеновская порошковая дифрактограмма полученного образца согласуется с дифрактограммой для формы С-I соли формулы А, полученной согласно примеру 28.

Пример 30. Получение формы С-I соли формулы А.

(S)-7-(4-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)фенил)-N-(морфолин-2-илметил)пиридо[3,4-b]пиазин-5-амин (96,5 мг, 0,2 ммоль) смешивали с 7 мл тетрагидрофурана, 0,7 мл воды и 0,3 мл 1 М водного раствора яблочной кислоты и нагревали для растворения с получением прозрачного раствора. Затем реакционную систему охлаждали до 15-20°C, после чего добавляли 5 мл тетрагидрофурана, а затем перемешивали в течение еще 3 дней. Затем осадок отфильтровывали и высушивали с получением 87,9 мг продукта. После проведения измерений рентгеновская порошковая дифрактограмма полученного образца согласуется с дифрактограммой для формы С-I соли формулы А, полученной согласно примеру 28.

Пример 31. Получение формы С-I соли формулы А.

(S)-7-(4-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)фенил)-N-(морфолин-2-илметил)пиридо[3,4-b]пиазин-5-амин (96,5 мг, 0,2 ммоль) смешивали с 5 мл метанола, 3 мл воды и 0,3 мл 1 М водного раствора яблочной кислоты и нагревали до 75-80°C с получением прозрачного раствора. Затем реакционную систему медленно охлаждали до 15-20°C при перемешивании. Затем осадок отфильтровывали и высушивали с получением 104 мг продукта. После проведения измерений рентгеновская порошковая дифрактограмма полученного образца согласуется с дифрактограммой для формы С-I соли формулы А, полученной согласно примеру 28.

Пример 32. Получение формы С-I соли формулы А.

(S)-7-(4-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)фенил)-N-(морфолин-2-илметил)пиридо[3,4-b]пиазин-5-амин (48 мг, 0,1 ммоль) суспендировали в 3 мл этанола и добавляли суспензию 14,8 мг яблочной кислоты в 0,2 мл этанола. Затем реакционную систему поддерживали в теплом состоянии при 40°C и перемешивали в течение 20 ч, после чего охлаждали до комнатной температуры при перемешивании. Затем осадок отфильтровывали и высушивали с получением приблизительно 40 мг продукта. После проведения измерений рентгеновская порошковая дифрактограмма полученного образца согласуется с дифрактограммой для формы С-I соли формулы А, полученной согласно примеру 28.

Пример 33. Получение формы С-II соли формулы А.

(S)-7-(4-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)фенил)-N-(морфолин-2-илметил)пиридо[3,4-b]пиазин-5-амин (48 мг, 0,1 ммоль) смешивали с 3,5 мл воды, 0,6 мл ацетонитрила и 0,11 мл 1 М водного раствора яблочной кислоты и нагревали до 80-85°C при перемешивании для растворения. Затем реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, после чего перемешивали в течение еще 18 ч. Затем осадок отфильтровывали и высушивали с получением 35,2 мг продукта.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  9,02 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,77 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,17 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,89 (t, J=6,0 Гц, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,42 (d, J=8,4 Гц, 2H), 3,89 (d, J=9,1 Гц, 2H), 3,84 (dd, J=10,8, 3,4 Гц, 1H), 3,80-3,63 (m, 5H), 3,56 (dd, J=23,4, 11,8 Гц, 2H), 3,08 (d, J=12,7 Гц, 1H), 2,92 (d, J=2,1 Гц, 4H), 2,85 (dd, J=12,2, 9,8 Гц, 5H), 2,70 (dt, J=22,5, 11,2 Гц, 3H), 2,46 (d, J=10,8 Гц, 1H), 2,31 (dd, J=15,6, 3,4 Гц, 1H), 1,93 (d, J=12,9 Гц, 2H), 1,74 (dt, J=12,2, 8,5 Гц, 2H).

Полученный образец порошка представляет собой форму С-II соли формулы А, рентгеновская порошковая дифрактограмма для которого приведена на фиг. 14. Выбранные пики (2 $\theta$ ) на чертеже соответствуют следующим значениям: 5,3, 9,5, 10,0, 10,6, 11,3, 11,6, 12,4, 12,8, 13,6, 15,9, 17,0, 18,4, 20,0, 20,9, 21,6, 23,1, 24,9, 26,4, 26,9 и 28,3°, при этом для каждого из измеренных значений 2 $\theta$  ошибка составляет приблизительно  $\pm 0,2^\circ$  (2 $\theta$ ) с характеристическими пиками (2 $\theta$ ) при 11,3, 11,6, 17,0, 20,0, 21,6 и 23,1°. На фиг. 15 приведены результаты DSC, показывающие, что эндотермические пики для формы С-II наблюдаются приблизительно при 70,2-90,4°C и приблизительно 202,6-215,0°C.

Пример 34. Получение формы С-III соли формулы А.

(S)-7-(4-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)фенил)-N-(морфолин-2-илметил)пиридо[3,4-b]пиазин-5-амин (1,0 г, 2,1 ммоль) смешивали с 11 мл этанола, 41 мл воды и 3,1 мл 1 М водного раствора яблочной кислоты и нагревали до 80°C для растворения. Затем реакционную систему медленно охлаждали до 15-20°C и продолжали перемешивать в течение ночи. Затем осадок собирали путем фильтрации и высу-

шивали с получением 0,94 г продукта с чистотой 99,7%.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,02 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,76 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,16 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,90 (t, J=5,9 Гц, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,41 (d, J=8,4 Гц, 2H), 3,90 (d, J=8,9 Гц, 2H), 3,84 (dd, J=10,7, 3,4 Гц, 1H), 3,80-3,65 (m, 5H), 3,62-3,54 (m, 2H), 3,10 (d, J=11,8 Гц, 2H), 2,98-2,79 (m, 7H), 2,78-2,65 (m, 2H), 2,46 (d, J=10,7 Гц, 1H), 2,31 (dd, J=15,6, 3,4 Гц, 1H), 1,92 (d, J=12,8 Гц, 2H), 1,74 (qd, J=12,6, 4,0 Гц, 2H).

Полученный образец порошка представляет собой форму С-III соли формулы А, рентгеновская порошковая дифрактограмма для которого приведена на фиг. 17. Выбранные пики (2θ) на чертеже соответствуют следующим значениям: 5,3, 10,6, 11,8, 12,8, 16,0, 17,0, 17,9, 18,6, 18,9, 20,3, 21,7, 22,5, 23,1, 25,2, 25,6 и 27,4°, при этом для каждого из измеренных значений 2θ ошибка составляет приблизительно ±0,2° (2θ) с характеристическими пиками (2θ) при 5,3, 10,6, 17,0, 17,9 и 25,2°. На фиг. 18 приведены результаты DSC, показывающие, что эндотермические пики формы С-III наблюдаются приблизительно при 69,9-88,5°C и приблизительно 201,6-206,7°C.

Пример 35. Эксперимент для исследования стабильности соли формулы А.

Способ определения: образцы для тестирования формы А-I, формы В-I, формы С-I и формы С-III соли формулы А, соответственно, помещали в культуральные сосуды, которые в незакрытом виде помещали в запечатываемые чистые контейнеры. Указанные контейнеры помещали в условия температуры 60°C в течение 10 дней; освещенности 4500±500 лк в течение 10 дней; и температуры 25°C и относительной влажности 92,5±5% в течение 10 дней соответственно. Затем отбирают образцы на 5- и 10-й день соответственно. Исследовали чистоту (с применением ВЭЖХ-анализа) и кристаллическую форму (с применением рентгеновского порошкового дифрактометрического анализа) образцов и сравнивали результаты исследований. Экспериментальные результаты для солей и их кристаллических форм приведены в табл. 1, 2, 3 и 4.

Таблица 1  
Результаты экспериментов для исследования стабильности формы А-I соли формулы А

| Соль формулы А (n = 1, М представляет собой уксусную кислоту) |         | Форма | Чистота (%) | Хиральная чистота (%) |
|---------------------------------------------------------------|---------|-------|-------------|-----------------------|
|                                                               | 0 дней  | А-I   | 99,39       | 99,63                 |
| Высокая температура (60°C)                                    | 5 дней  | А-I   | 99,31       | 99,66                 |
|                                                               | 10 дней | А-I   | 99,37       | 99,71                 |
| Высокая влажность (92,5%RH)                                   | 5 дней  | А-I   | 99,35       | 99,69                 |
|                                                               | 10 дней | А-I   | 99,53       | 99,71                 |
| Освещенность (4500 лк)                                        | 5 дней  | А-I   | 99,30       | 99,69                 |
|                                                               | 10 дней | А-I   | 98,99       | 99,71                 |

Таблица 2  
Результаты экспериментов для исследования стабильности формы В-I соли формулы А

| Соль формулы А (n = 1, М представляет собой п-толуолсульфоновую кислоту) |         | Форма | Чистота (%) | Хиральная чистота (%) |
|--------------------------------------------------------------------------|---------|-------|-------------|-----------------------|
|                                                                          | 0 дней  | В-I   | 99,49       | 99,71                 |
| Высокая температура (60°C)                                               | 5 дней  | В-I   | 99,48       | 99,70                 |
|                                                                          | 10 дней | В-I   | 99,51       | 99,76                 |
| Высокая влажность (92,5%RH)                                              | 5 дней  | В-I   | 99,47       | 99,76                 |
|                                                                          | 10 дней | В-I   | 99,63       | 99,71                 |
| Освещенность (4500 лк)                                                   | 5 дней  | В-I   | 99,19       | 99,76                 |
|                                                                          | 10 дней | В-I   | 99,05       | 99,72                 |

Таблица 3  
Результаты экспериментов для исследования стабильности формы С-I соли формулы А

| Соль формулы А (n = 1, М представляет собой яблочную кислоту) |         | Форма | Чистота (%) | Хиральная чистота (%) |
|---------------------------------------------------------------|---------|-------|-------------|-----------------------|
|                                                               | 0 дней  | С-I   | 99,71       | 99,52                 |
| Высокая температура (60°C)                                    | 5 дней  | С-I   | 99,61       | 99,52                 |
|                                                               | 10 дней | С-I   | 99,63       | 99,54                 |
| Высокая влажность (92,5%RH)                                   | 5 дней  | С-I   | 99,72       | 99,53                 |
|                                                               | 10 дней | С-I   | 99,68       | 99,53                 |
| Освещенность (4500 лк)                                        | 5 дней  | С-I   | 99,67       | 99,51                 |
|                                                               | 10 дней | С-I   | 99,61       | 99,50                 |

Таблица 4

Результаты экспериментов для исследования стабильности формы С-III соли формулы А

| Соль формулы А (n = 0,5, М представляет собой яблочную кислоту) |         | Форма | Чистота (%) | Хиральная чистота (%) |
|-----------------------------------------------------------------|---------|-------|-------------|-----------------------|
| Высокая температура (60°C)                                      | 0 дней  | С-III | 99,75       | 99,39                 |
|                                                                 | 5 дней  | С-III | 99,57       | 99,40                 |
|                                                                 | 10 дней | С-III | 99,70       | 99,39                 |
| Высокая влажность (92,5%RH)                                     | 5 дней  | С-III | 99,67       | 99,39                 |
|                                                                 | 10 дней | С-III | 99,69       | 99,38                 |
| Освещенность (4500 лк)                                          | 5 дней  | С-III | 99,59       | 99,37                 |
|                                                                 | 10 дней | С-III | 99,65       | 99,40                 |

Закключение. Данные в табл. 1, 2, 3 и 4 иллюстрируют тот факт, что химическая чистота и кристаллические формы формы А-I, формы В-I, формы С-I и формы С-III соли формулы А не меняются после выдерживания в условиях высокой температуры в течение 10 дней, освещенности в течение 10 дней или высокой влажности в течение 10 дней, что указывает на стабильность формы А-I, формы В-I, формы С-I и формы С-III соли формулы А.

Пример 36. Тестирование растворимости соли формулы А.

(1) Тестирование растворимости соли формулы А (ацетат, форма А-I). Подходящее количество образца соли формулы А (ацетат, форма А-I) и подходящее количество образца ее свободного основания (соединения (S)-7-(4-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)фенил)-N-(морфолин-2-илметил)пиродо[3,4-b]пиразин-5-амин), соответственно, добавляли в разные растворители и перемешивали при определенной температуре в течение 4 ч. Затем избыток твердых веществ отфильтровывали и прозрачные фильтраты использовали для определения растворимости. Результаты представлены в табл. 5.

Таблица 5

| Среда растворения | Температура тестирования | Растворимость (мг/мл)         |                                    |
|-------------------|--------------------------|-------------------------------|------------------------------------|
|                   |                          | Свободное основание формулы А | Соль формулы А (ацетат, Форма А-I) |
| Очищенная вода    | 37°C                     | 0,0025                        | 26,15                              |
| Очищенная вода    | Комнатная температура    | 0,0024                        | 21,83                              |
| Метанол           | Комнатная температура    | 1,58                          | 7,11                               |
| Этанол            | Комнатная температура    | 0,64                          | 2,04                               |
| Тетрагидрофуран   | Комнатная температура    | 10,66                         | 5,58                               |
| Ацетон            | Комнатная температура    | 2,12                          | 2,53                               |

Закключение. Данные в табл. 5 иллюстрируют тот факт, что растворимость в воде соли формулы А (ацетат, форма А-I) значительно превышает растворимость ее свободного основания.

(2) Приблизительное тестирование на растворимость соли формулы А. Соль формулы А, приблизительную растворимость которых требовалось определить, предварительно взвешивали и добавляли в пробирку для тестирования. Затем в пробирку добавляли порциями воду по каплям, и регистрировали добавленное каждый раз количество воды. После каждого добавления воды пробирку для тестирования встряхивали в течение 5 мин до полного растворения твердого вещества. Затем рассчитывали приблизительную растворимость соединения на основании массы взвешенного соединения и общего количества добавленной воды. Рассчитанные результаты приведены в табл. 6.

Таблица 6

| Среда растворения | Температура тестирования | Соль формулы А        | Приблизительная растворимость (мг/мл) |
|-------------------|--------------------------|-----------------------|---------------------------------------|
| Очищенная вода    | 19°C                     | Ацетат (Форма А-I)    | 14,6                                  |
| Очищенная вода    | 19°C                     | п-тозилат (Форма В-I) | 0,65                                  |
| Очищенная вода    | 19°C                     | Малат (Форма С-I)     | 0,48                                  |

Закключение. Данные в табл. 6 в совокупности с данными в табл. 5 иллюстрируют тот факт, что растворимость в воде всех солей формулы А до некоторой степени улучшается по сравнению с соответствующим свободным основанием, при этом значительно улучшается растворимость ацетата; за ней следует растворимость п-тозилата и маната.

Следует понимать, что примеры и варианты реализации, описанные в настоящем документе, приве-

дены исключительно для понимания настоящего изобретения и что различные усовершенствования или модификации, основанные на этих примерах и вариантах, могут быть предложены специалистами в данной области техники и предусмотрены без отступления от существа и объема настоящего изобретения настоящим описанием и прилагаемой формулой изобретения. Все публикации, патенты и патентные заявки, цитируемые в настоящем документе, включены в настоящий документ посредством ссылок для любых целей.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соль (S)-7-(4-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)фенил)-N-(морфолин-2-илметил)пиридо[3,4-b]пиазин-5-амин, представляющая собой ацетат, п-тозилат или малат.
2. Соль по п.1, отличающаяся тем, что указанная соль представляет собой моноацетат.
3. Соль по п.1, отличающаяся тем, что указанная соль представляет собой моно-п-тозилат.
4. Соль по п.3, представляющая собой сольват, отличающаяся тем, что указанный сольват представляет собой гидрат.
5. Соль по п.4, отличающаяся тем, что указанный гидрат представляет собой гемигидрат.
6. Соль по п.1, отличающаяся тем, что указанная соль представляет собой мономалат.
7. Соль по п.1, отличающаяся тем, что указанная соль представляет собой гемималат.
8. Соль по п.7, отличающаяся тем, что указанная соль представляет собой сольват.
9. Соль по п.8, отличающаяся тем, что указанный сольват представляет собой гидрат.
10. Соль по п.9, отличающаяся тем, что указанный гидрат содержит 0,75 молекулы воды.
11. Соль по п.9, отличающаяся тем, что указанный гидрат представляет собой моногидрат.
12. Форма А-I моноацетата (S)-7-(4-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)фенил)-N-(морфолин-2-илметил)пиридо[3,4-b]пиазин-5-амин по п.2, характеризующаяся тем, что рентгеновская порошковая дифрактограмма формы А-I содержит характеристические пики при следующих значениях 2-тета: 6,2, 9,4, 16,3, 17,2 и 19,0°, причем для каждого из измеренных значений 2θ ошибка составляет приблизительно ±0,2° (2θ).
13. Форма А-I моноацетата (S)-7-(4-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)фенил)-N-(морфолин-2-илметил)пиридо[3,4-b]пиазин-5-амин по п.12, отличающаяся тем, что рентгеновская порошковая дифрактограмма формы А-I содержит характеристические пики при следующих значениях 2-тета: 6,2, 9,4, 10,8, 16,3, 17,2, 19,0, 20,1, 21,7, 24,6 и 29,2°, причем для каждого из измеренных значений 2θ ошибка составляет приблизительно ±0,2° (2θ).
14. Форма В-I моно-п-тозилата (S)-7-(4-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)фенил)-N-(морфолин-2-илметил)пиридо[3,4-b]пиазин-5-амин по п.3, характеризующаяся тем, что рентгеновская порошковая дифрактограмма формы В-I содержит характеристические пики при следующих значениях 2-тета: 4,9, 5,5, 9,6, 14,4, 16,4 и 19,8°, причем для каждого из измеренных значений 2θ ошибка составляет приблизительно ±0,2° (2θ).
15. Форма В-II моно-п-тозилата (S)-7-(4-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)фенил)-N-(морфолин-2-илметил)пиридо[3,4-b]пиазин-5-амин по п.3, характеризующаяся тем, что рентгеновская порошковая дифрактограмма формы В-II содержит характеристические пики при следующих значениях 2-тета: 5,1, 6,0, 10,2, 17,1 и 19,1°, причем для каждого из измеренных значений 2θ ошибка составляет приблизительно ±0,2° (2θ).
16. Форма В-III гемигидрата моно-п-тозилата (S)-7-(4-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)фенил)-N-(морфолин-2-илметил)пиридо[3,4-b]пиазин-5-амин по п.5, характеризующаяся тем, что рентгеновская порошковая дифрактограмма формы В-III содержит характеристические пики при следующих значениях 2-тета: 5,3, 5,9, 10,7, 13,6 и 15,6°, причем для каждого из измеренных значений 2θ ошибка составляет приблизительно ±0,2° (2θ).
17. Форма С-I мономалата (S)-7-(4-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)фенил)-N-(морфолин-2-илметил)пиридо[3,4-b]пиазин-5-амин по п.6, характеризующаяся тем, что рентгеновская порошковая дифрактограмма формы С-I содержит характеристические пики при следующих значениях 2-тета: 8,6, 14,3, 15,5, 19,5 и 22,2°, причем для каждого из измеренных значений 2θ ошибка составляет приблизительно ±0,2° (2θ).
18. Форма С-II гидрата гемималата (S)-7-(4-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)фенил)-N-(морфолин-2-илметил)пиридо[3,4-b]пиазин-5-амин, содержащего 0,75 молекулы воды, по п.10, характеризующаяся тем, что рентгеновская порошковая дифрактограмма формы С-II содержит характеристические пики при следующих значениях 2-тета: 11,3, 11,6, 17,0, 20,0, 21,6 и 23,1°, причем для каждого из измеренных значений 2θ ошибка составляет приблизительно ±0,2° (2θ).
19. Форма С-III моногидрата гемималата (S)-7-(4-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)фенил)-N-(морфолин-2-илметил)пиридо[3,4-b]пиазин-5-амин по п.11, характеризующаяся тем, что рентгеновская порошковая дифрактограмма формы С-III содержит характеристические пики при следующих значениях 2-тета: 5,3, 10,6, 17,0, 17,9 и 25,2°, причем для каждого из измеренных значений 2θ ошибка составляет

приблизительно  $\pm 0,2^\circ$  (20).

20. Фармацевтическая композиция, отличающаяся тем, что она содержит эффективное количество одной или более солей по п.1 и фармацевтически приемлемые носители.

21. Применение солей по п.1 для лечения заболеваний, ассоциированных с активностью киназы Syk, выбранных из аутоиммунных заболеваний, воспалительных заболеваний и рака, представляющего собой злокачественное гематологическое заболевание, причем указанные аутоиммунные заболевания, воспалительные заболевания и рак выбирают из системной красной волчанки, ревматоидного артрита, синдрома Шегрена, IgA-нефropатии, аутоиммунной гемолитической анемии, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, рассеянного склероза, тяжелой миастении, аллергического ринита, хронической обструктивной болезни легких, респираторного дистресс-синдрома взрослого возраста, астмы, лимфомы, выбранной из В-клеточной лимфомы, Т-клеточной лимфомы, лейкоза, выбранного из хронического лимфоцитарного лейкоза, острого лимфоцитарного лейкоза и острого миелоидного лейкоза и множественной миеломы.

22. Способ получения соли по п.12, представляющей собой форму A-I, включающий

(1) проведение реакции соединения (S)-7-(4-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)фенил)-N-(морфолин-2-илметил)пиридо[3,4-b]пиазин-5-амина с уксусной кислотой с образованием соли, которую добавляют, перемешивая, по меньшей мере в один растворитель проб, выбранный из C<sub>1-6</sub> алканол, тетрагидрофурана, диоксана, галоалкана, содержащего менее трех атомов углерода, ацетона, бутанона или ацетонитрила, или в смешанный растворитель, состоящий из смешивающегося с водой органического растворителя, выбранного из ацетона, C<sub>1-6</sub> алканол, диоксана или ацетонитрила, и воды;

(2) выделение с получением твердой формы A-I ацетата (S)-7-(4-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)фенил)-N-(морфолин-2-илметил)пиридо[3,4-b]пиазин-5-амина.

23. Способ получения соли по п.12, представляющей собой форму A-I, включающий

(1) добавление соединения (S)-7-(4-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)фенил)-N-(морфолин-2-илметил)пиридо[3,4-b]пиазин-5-амина и уксусной кислоты в подходящее количество по меньшей мере одного растворителя проб, выбранного из C<sub>1-6</sub> алканол или дихлорметана, или смешанного растворителя, состоящего из смешивающегося с водой органического растворителя, выбранного из C<sub>1-6</sub> алканол, диоксана, ацетона или ацетонитрила, и воды, и проведение реакции с образованием соли, с получением таким образом первого раствора;

(2) добавление по меньшей мере одного неполного растворителя проб, выбранного из ацетона, простого изопропилового эфира или простого метил-трет-бутилового эфира в указанный первый раствор с получением второго раствора;

(3) выделение с получением твердой формы A-I ацетата (S)-7-(4-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)фенил)-N-(морфолин-2-илметил)пиридо[3,4-b]пиазин-5-амина.

24. Способ получения соли по п.14, представляющей собой форму B-I, включающий

(1) проведение реакции соединения (S)-7-(4-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)фенил)-N-(морфолин-2-илметил)пиридо[3,4-b]пиазин-5-амина с п-толуолсульфоновой кислотой с образованием соли, которую добавляют, перемешивая, в смешанный растворитель, состоящий из смешивающегося с водой органического растворителя, выбранного из C<sub>1-6</sub> алканол или ацетона, и воды;

(2) выделение с получением твердой формы B-I п-тозилата (S)-7-(4-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)фенил)-N-(морфолин-2-илметил)пиридо[3,4-b]пиазин-5-амина.

25. Способ получения соли по п.14, представляющей собой форму B-I, включающий перемешивание формы B-II соли (S)-7-(4-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)фенил)-N-(морфолин-2-илметил)пиридо[3,4-b]пиазин-5-амина в 95%-ном этаноле при температуре, составляющей 10-30°C, с получением формы B-I.

26. Способ получения соли по п.15, представляющей собой форму B-II, включающий

(1) проведение реакции соединения (S)-7-(4-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)фенил)-N-(морфолин-2-илметил)пиридо[3,4-b]пиазин-5-амина с п-толуолсульфоновой кислотой с образованием соли, которую добавляют, перемешивая, в смешанный растворитель, состоящий из метанола и воды;

(2) выделение с получением твердой формы B-II п-тозилата (S)-7-(4-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)фенил)-N-(морфолин-2-илметил)пиридо[3,4-b]пиазин-5-амина.

27. Способ получения соли по п.16, представляющей собой форму B-III, включающий

(1) проведение реакции соединения (S)-7-(4-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)фенил)-N-(морфолин-2-илметил)пиридо[3,4-b]пиазин-5-амина с п-толуолсульфоновой кислотой с образованием соли, которую добавляют, перемешивая, в воду;

(2) выделение с получением твердой формы B-III п-тозилата (S)-7-(4-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)фенил)-N-(морфолин-2-илметил)пиридо[3,4-b]пиазин-5-амина.

28. Способ получения соли по п.16, представляющей собой форму B-III, включающий перемешивание формы B-I соли (S)-7-(4-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)фенил)-N-(морфолин-2-илметил)пиридо[3,4-b]пиазин-5-амина в воде при температуре, составляющей 10-30°C, сбор твердого вещества путем фильтрации с получением формы B-III.

29. Способ получения соли по п.17, представляющей собой форму C-I, включающий

(1) проведение реакции соединения (S)-7-(4-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)фенил)-N-(морфолин-2-илметил)пиридо[3,4-b]пиазин-5-амин с яблочной кислотой с образованием соли, которую добавляют, перемешивая, по меньшей мере в один растворитель проб, выбранный из C<sub>1-6</sub> алканол или тетрагидрофурана, или в смешанный растворитель, состоящий из смешивающегося с водой органического растворителя, выбранного из C<sub>1-6</sub> алканол или тетрагидрофурана, и воды;

(2) выделение с получением твердой формы С-I малата (S)-7-(4-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)фенил)-N-(морфолин-2-илметил)пиридо[3,4-b]пиазин-5-амин.

30. Способ получения соли по п.18, которая представляет собой форму С-II, включающий

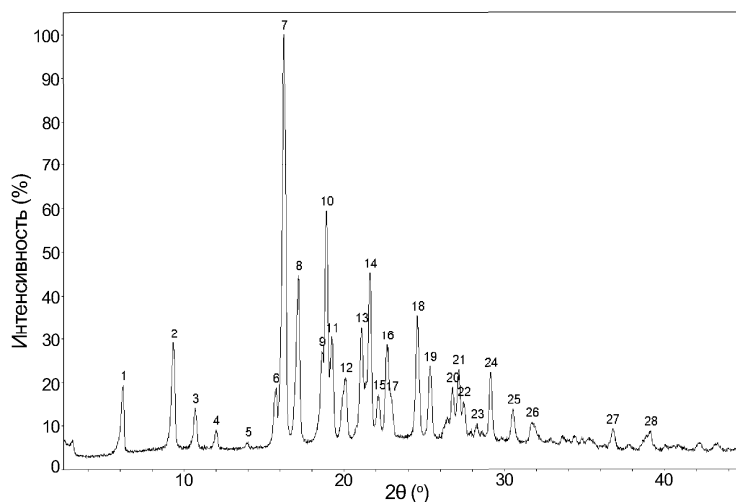
(1) проведение реакции соединения (S)-7-(4-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)фенил)-N-(морфолин-2-илметил)пиридо[3,4-b]пиазин-5-амин с яблочной кислотой с образованием соли, которую добавляют, перемешивая, в смешанный растворитель, состоящий из ацетонитрила и воды;

(2) выделение с получением твердой формы С-II малата (S)-7-(4-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)фенил)-N-(морфолин-2-илметил)пиридо[3,4-b]пиазин-5-амин.

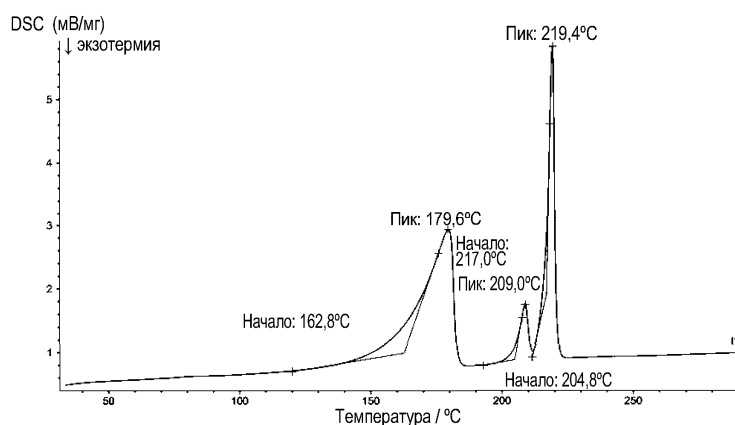
31. Способ получения соли по п.19, которая представляет собой форму С-III, включающий

(1) проведение реакции соединения (S)-7-(4-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)фенил)-N-(морфолин-2-илметил)пиридо[3,4-b]пиазин-5-амин с яблочной кислотой с образованием соли, которую добавляют, перемешивая, в смешанный растворитель, состоящий из этанола и воды;

(2) выделение с получением твердой формы С-III малата (S)-7-(4-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)фенил)-N-(морфолин-2-илметил)пиридо[3,4-b]пиазин-5-амин.

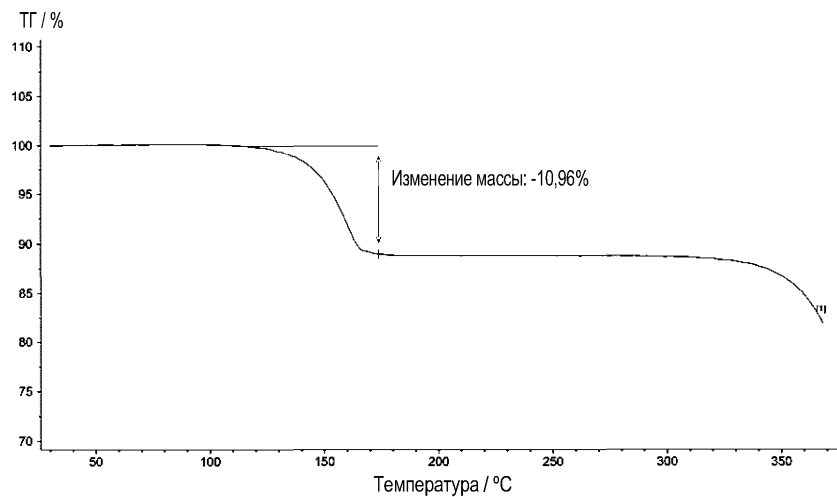


Фиг. 1

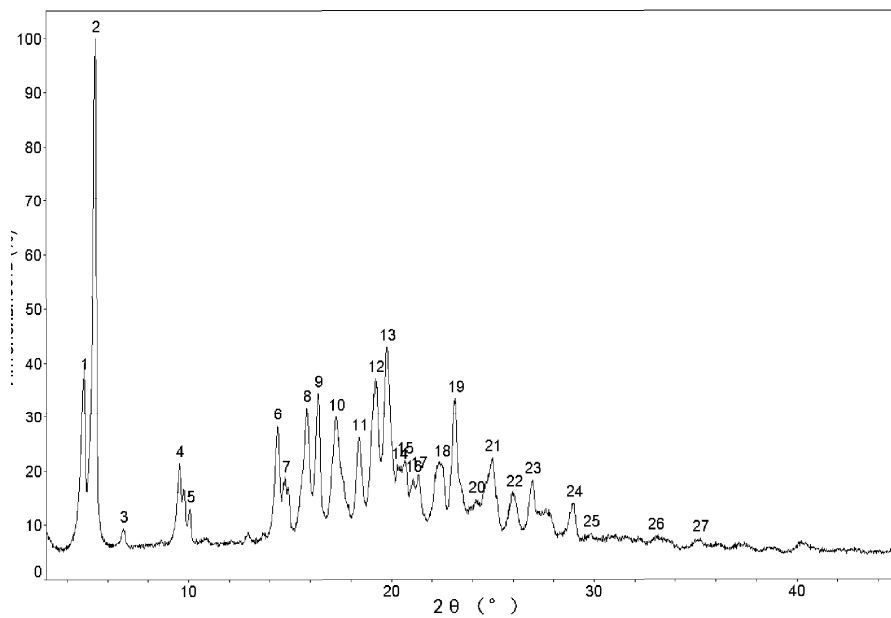


Фиг. 2

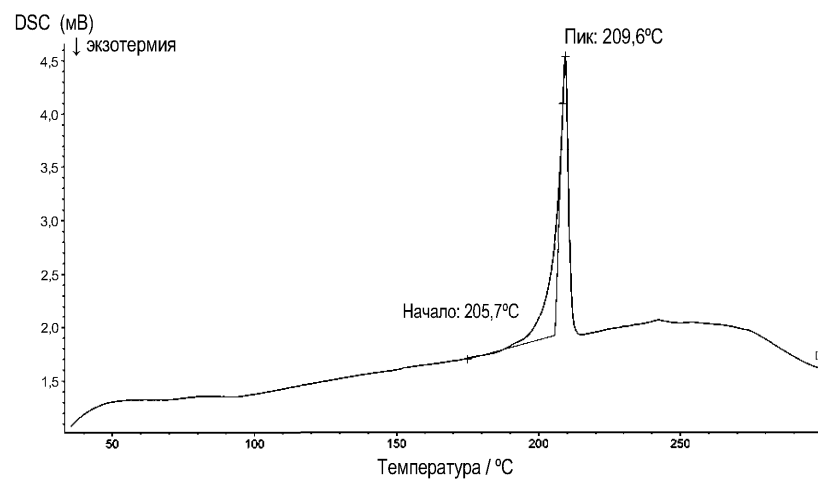
042657



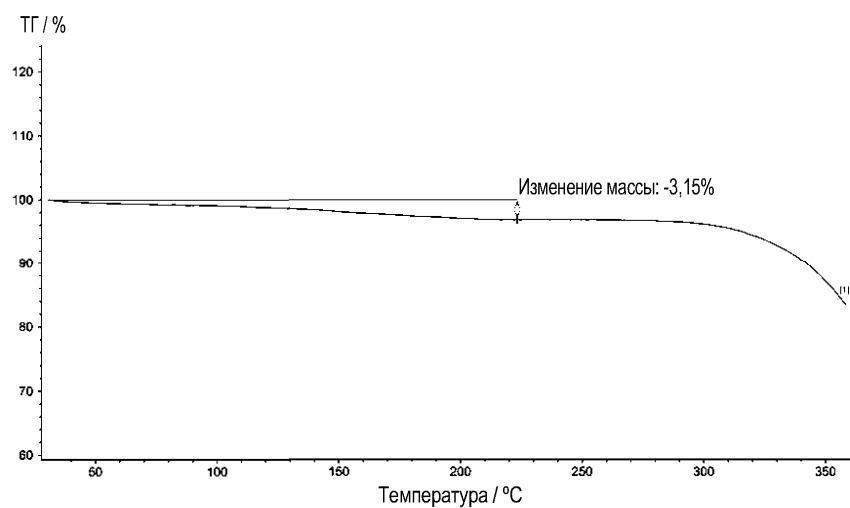
Фиг. 3



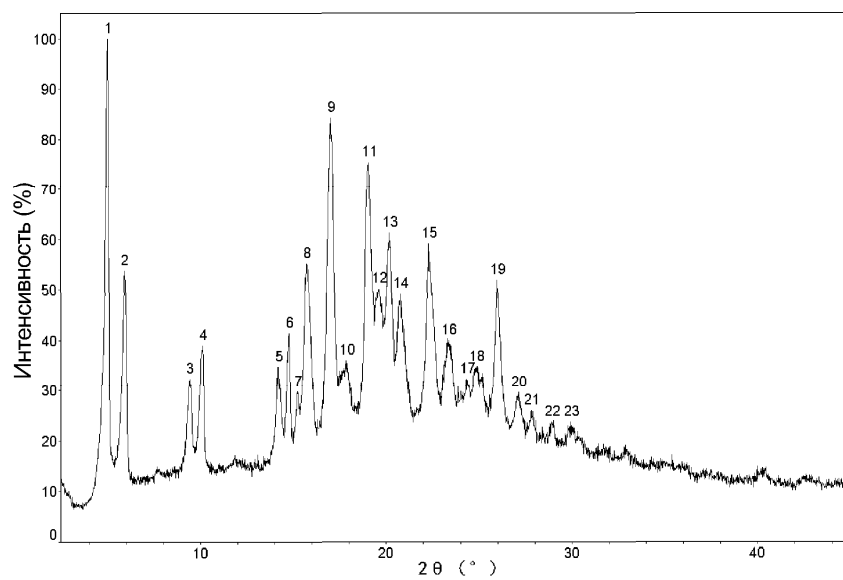
Фиг. 4



Фиг. 5

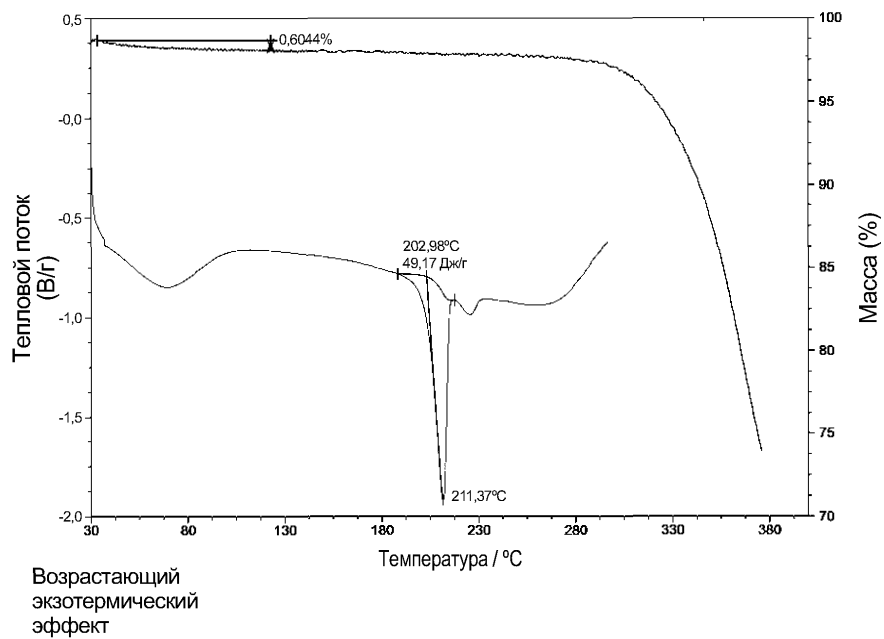


Фиг. 6

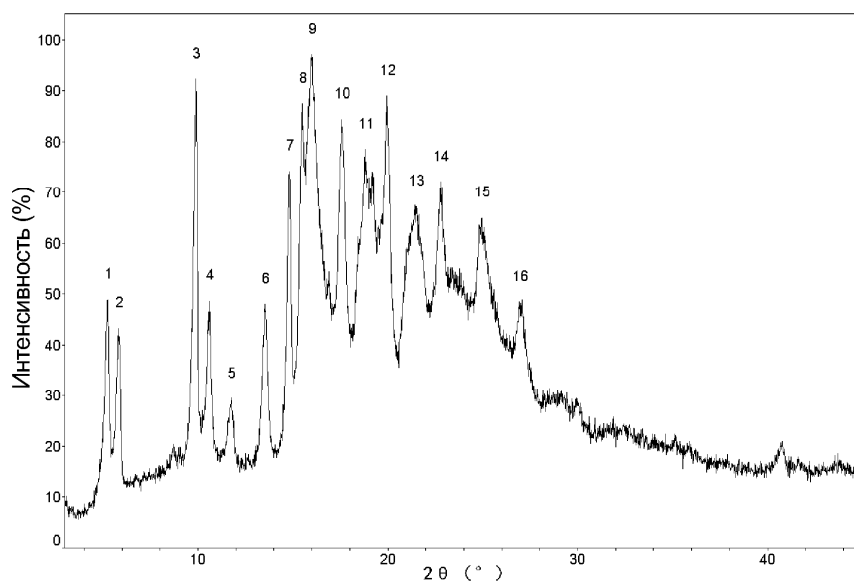


Фиг. 7



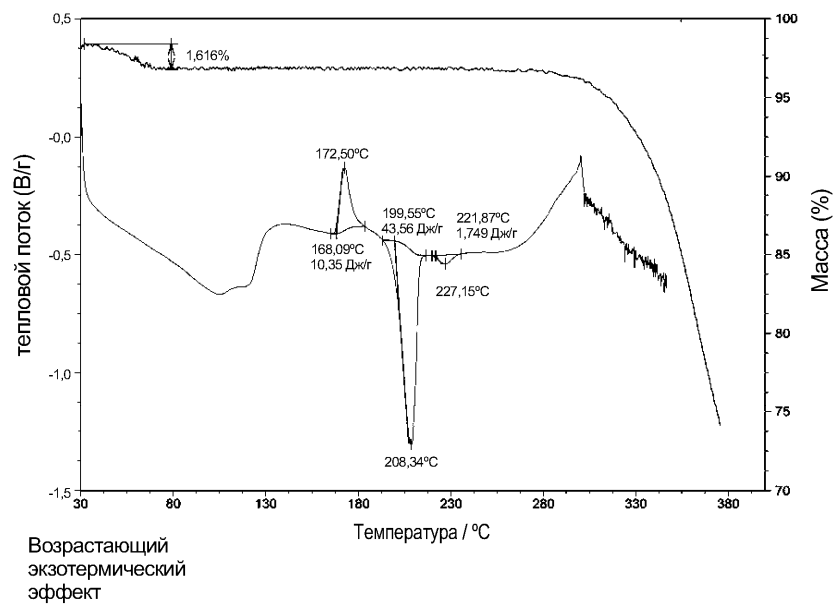


Фиг. 8

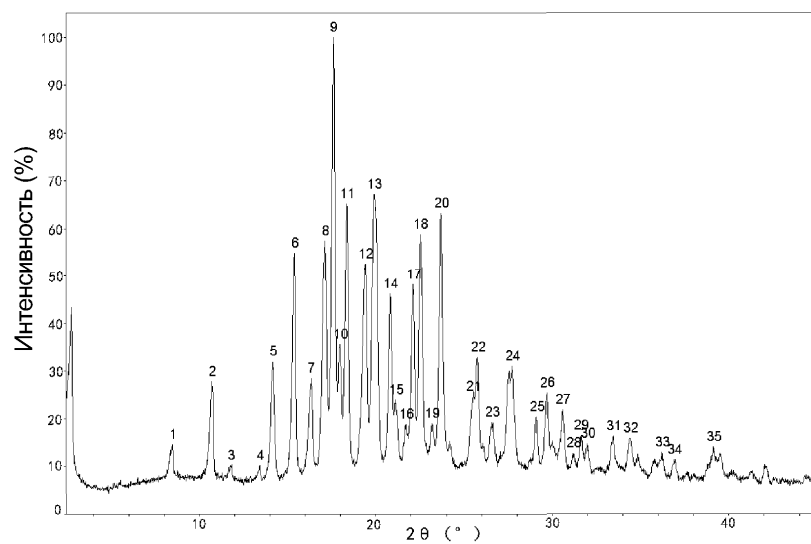


Фиг. 9

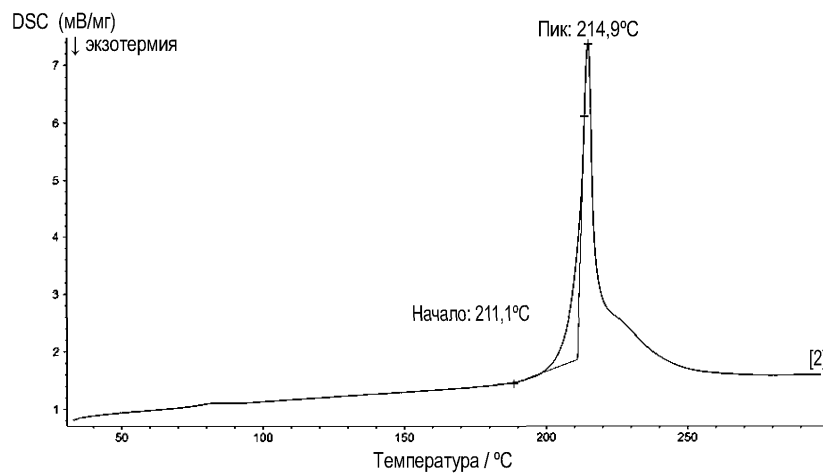
042657



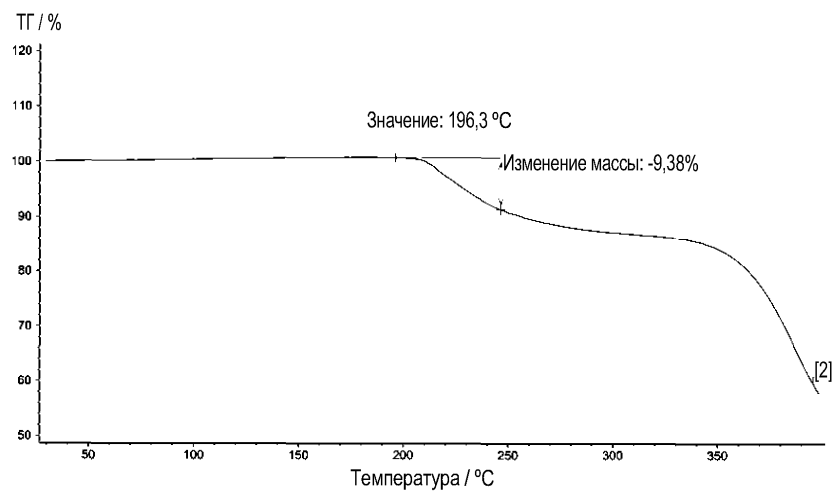
Фиг. 10



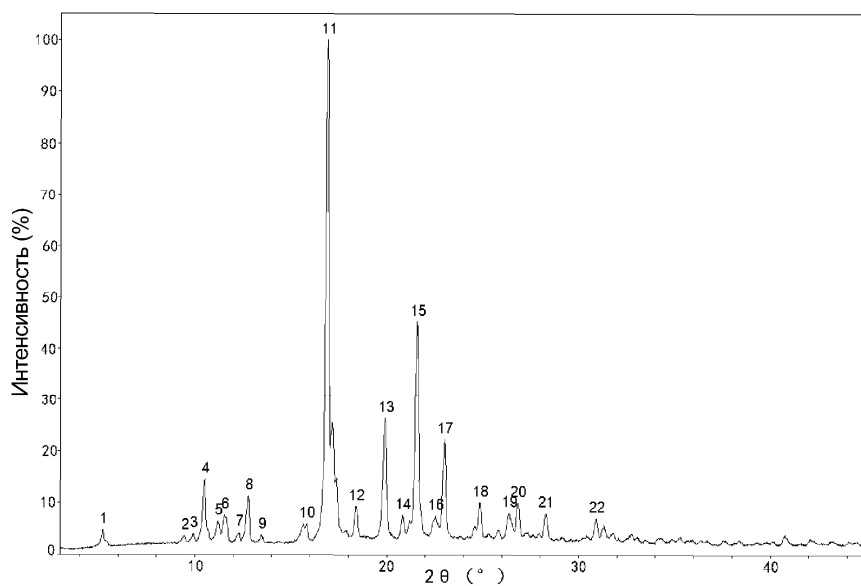
Фиг. 11



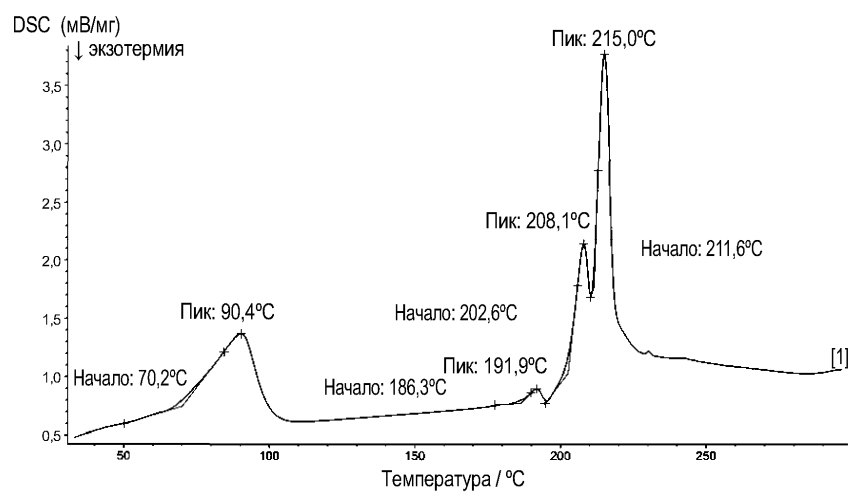
Фиг. 12



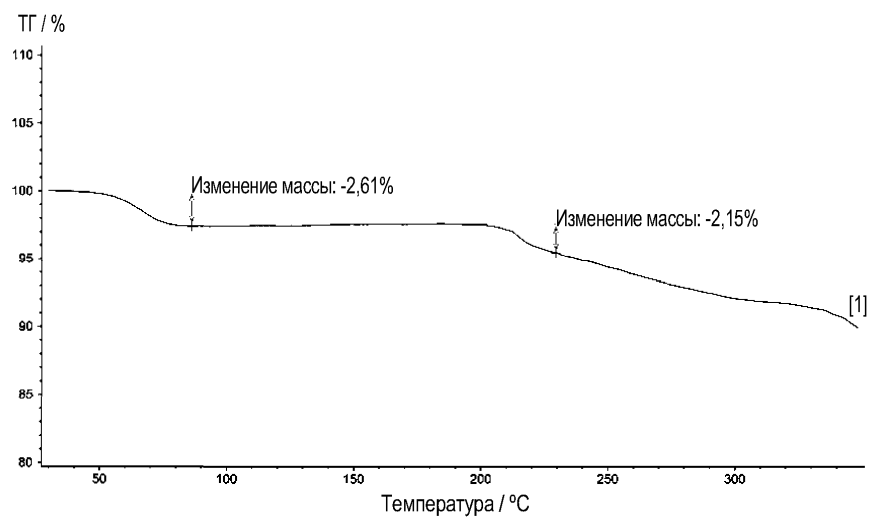
Фиг. 13



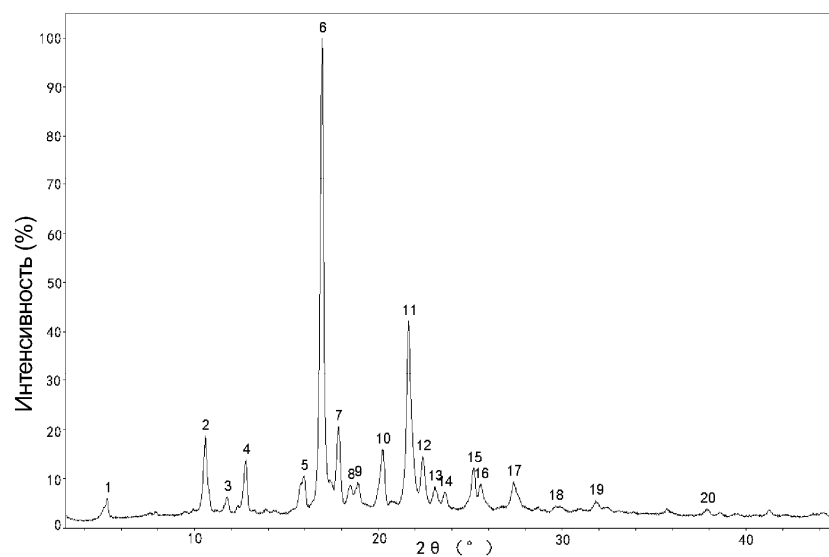
Фиг. 14



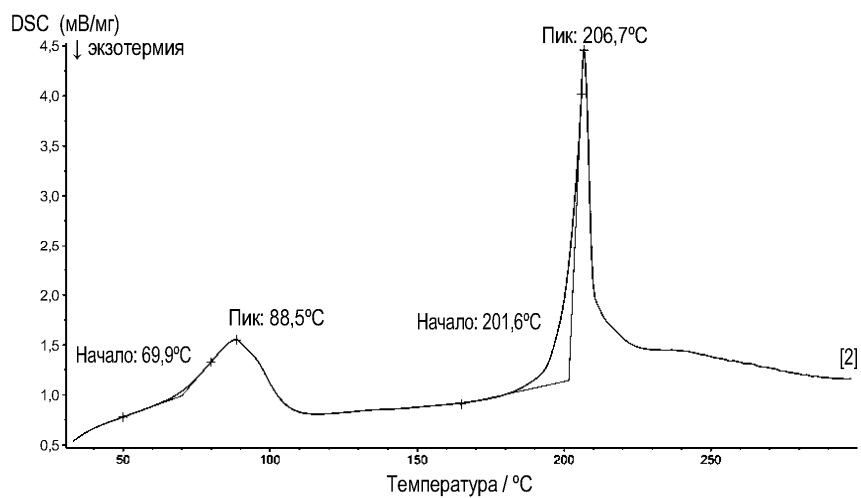
Фиг. 15



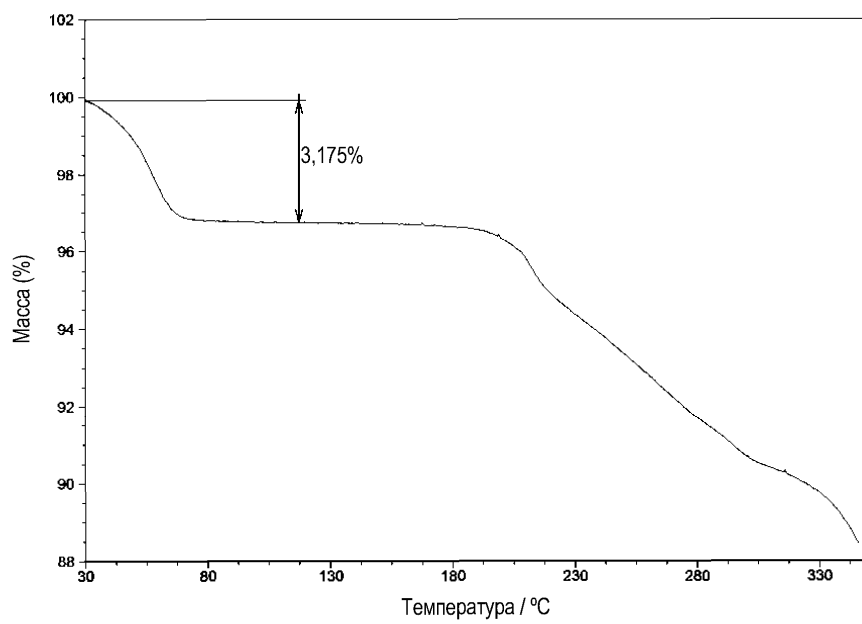
Фиг. 16



Фиг. 17



Фиг. 18



Фиг. 19

