

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **042753**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.03.22

(21) Номер заявки
201891431

(22) Дата подачи заявки
2016.12.16

(51) Int. Cl. **C07D 239/84** (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)

(54) **СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ ПОЛИМОРФА ДИГИДРОХЛОРИДА ЗАМЕЩЕННОГО 5,6-ДИГИДРО-6-ФЕНИЛБЕНЗО[F]ИЗОХИНОЛИН-2-АМИНА**

(31) **62/268,758**

(32) **2015.12.17**

(33) **US**

(43) **2018.11.30**

(86) **PCT/US2016/067161**

(87) **WO 2017/106639 2017.06.22**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
АрКьюл, Инк. (US)

(72) Изобретатель:
**Бэйтс Крейг, Рид Дэвид П., Мао
Цзяньминь (US)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) **WO-A1-2010078421**

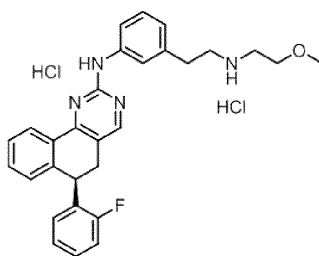
WO-A1-9828281

US-A-6133257

WO-A1-2012177852

EATHIRAJ S. et al. "A novel mode of protein kinase inhibition exploiting hydrophobic motifs of auto inhibited kinases" , The Journal of Biological Chemistry, 10 June 2011, Vol. 286, No. 23, pages 20677-20687 See page 20680; and figure 1A.

(57) Изобретение относится к способам получения полиморфа дигидрохлорида соединения А:



и фармацевтической композиции, содержащей полиморф дигидрохлорида соединения А.

B1**042753****042753****B1**

Настоящая заявка испрашивает приоритет и преимущество U.S.S.N. 62/268758, зарегистрированной 17 декабря 2015 года, содержание которой полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

Уровень техники, предшествующий изобретению

Злокачественная опухоль представляет собой вторую основную причину смертности в Соединенных Штатах Америки, которую превосходят только заболевания сердца. Несмотря на последние достижения в диагностике и лечении злокачественных опухолей, хирургия и лучевая терапия могут приводить к выздоровлению, если злокачественная опухоль выявлена на ранних стадиях, но современные лекарственные средства для метастатических заболеваний в основном являются паллиативными и редко обеспечивают долгосрочное выздоровление. Даже несмотря на поступление на рынок новых химиотерапевтических средств остается необходимость в новых лекарственных средствах, эффективных в качестве монотерапии или в комбинации с существующими средствами в качестве терапии первой линии и в качестве терапии второй и третьей линий при лечении устойчивых опухолей.

Злокачественные клетки по определению являются гетерогенными. Например, в одной ткани или в одном типе клеток к развитию злокачественной опухоли могут приводить несколько мутационных "механизмов". В связи с этим между злокачественными клетками, полученными из опухолей одной и той же ткани и того же типа, возникших у разных индивидуумов, часто существует гетерогенность. Часто наблюдаемые мутационные "механизмы", ассоциированные с определенными злокачественными опухолями, у одной и другой тканей могут различаться (например, часто наблюдаемые мутационные "механизмы", ведущие к раку толстого кишечника, могут отличаться от часто наблюдаемых "механизмов", ведущих к лейкозам). Таким образом, часто трудно предсказать будет ли конкретная злокачественная опухоль отвечать на конкретное химиотерапевтическое средство.

Составляющие клеточных путей передачи сигнала, которые регулируют рост и дифференцировку нормальных клеток, при нарушении регуляции могут приводить к развитию клеточных пролиферативных нарушений и злокачественным опухолям. Мутации в белках клеточной сигнализации могут приводить к тому, что экспрессия или активация таких белков начинает происходить на ненадлежащих уровнях или в ненадлежащее время в течение клеточного цикла, что, в свою очередь, может приводить к неконтролируемому росту клеток или изменениям в свойствах межклеточного поверхностного взаимодействия. Например, в развитие и прогрессирование злокачественных опухолей вовлечены нарушение регуляции рецепторных тирозинкиназ при мутации, перестановке генов, амплификации генов и сверхэкспрессии рецептора и лиганда.

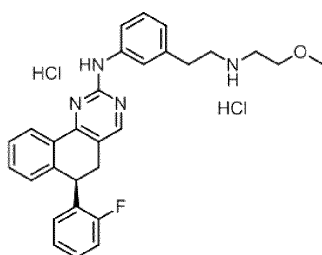
FGFR2 является представителем семейства рецепторов фактора роста фибробластов, у его представителей и на всем протяжении эволюции наблюдается высокая консервативность аминокислотной последовательности. Представители семейства FGFR отличаются друг от друга по их аффинности к лиганду и распределению в тканях. Характерный полноразмерный белок состоит из внеклеточной области, состоящей из трех иммуноглобулиноподобных доменов, одного гидрофобного трансмембранного участка и цитоплазматического тирозинкиназного домена. Внеклеточная часть белка взаимодействует с факторами роста фибробластов, передавая нисходящие сигналы, в конечном итоге влияя на митогенез и дифференцировку.

Изменения активности (экспрессии) гена FGFR2 ассоциированы с определенными злокачественными опухолями. Измененная экспрессия гена может усиливать несколько связанных со злокачественными опухолями процессов, таких как клеточная пролиферация, клеточная подвижность и развитие новых кровеносных сосудов, которые питают растущую опухоль. Ген FGFR2 является аномально активным (сверхэкспрессирован) в определенных типах рака желудка, и эта амплификация ассоциирована с более плохими прогнозом и реакцией на стандартные клинические способы. Аномальная экспрессия FGFR2 также выявлена у пациентов с раком предстательной железы. Также более чем 60 процентов женщин с раком молочной железы в Соединенных Штатах Америки несут по меньшей мере одну мутацию в этом гене.

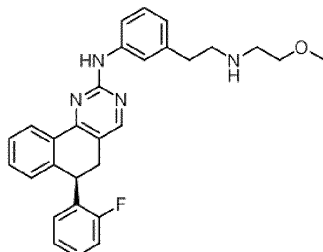
Таким образом, необходимы новые соединения для модуляции FGFR2 и лечения нарушений пролиферации, включая злокачественные опухоли, и способы получения этих новых соединений (например, с более высоким выходом, и/или повышенной чистотой, и/или в большем масштабе производства). Настоящая заявка удовлетворяет этим потребности.

Сущность

Изобретение относится к способу получения полиморфа дигидрохлорида соединения А:



включающему реакцию соединения A:



(A) ,

с HCl с формированием полиморфа и, необязательно, перекристаллизацию полиморфа.

Изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей полиморф дигидрохлорида соединения A, получаемый способом по настоящей заявке, и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

Если не определено иначе, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют то же значение, как обычно понимает специалист в области, к которой принадлежит настоящее изобретение. В настоящем описании, если из контекста явно не следует иначе, формы единственного числа включают формы множественного числа. Хотя в практическом осуществлении или тестировании настоящей заявки можно использовать способы и материалы, сходные или эквивалентные описываемым в настоящем документе, ниже описаны подходящие способы и материалы. Все публикации, патентные заявки, патенты и другие ссылки, указываемые в настоящем документе, включены в качестве ссылки. Ссылки, цитируемые в настоящем документе, не следует считать относящимися к предшествующему настоящей заявке уровню техники. В случае конфликта руководствоваться следует настоящим описанием, включая определения. Кроме того, материалы, способы и примеры являются исключительно иллюстративными и не предназначены для ограничения.

Другие свойства и преимущества изобретения будут понятны из приводимых ниже подробного описания и формулы изобретения.

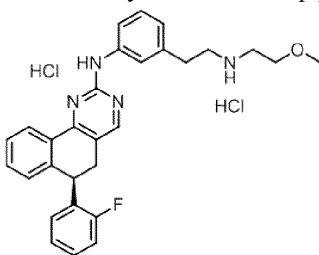
Краткое описание чертежей

На фигуре приведен профиль рентгеновской порошковой дифракции полиморфа дигидрохлорида соединения A, получаемого способами по настоящей заявке.

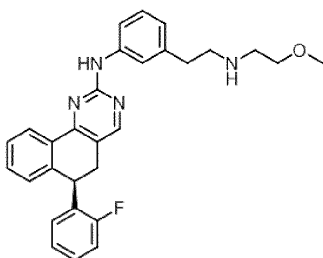
Подробное описание

Способы по настоящей заявке.

Настоящая заявка относится к способам получения полиморфа дигидрохлорида соединения A:



включающим этап 5a: реакцию соединения A:



(A) ,

с HCl.

В одном из вариантов осуществления этап 5a включает добавление HCl к раствору соединения A, необязательно с предшествующим растворением соединения A в ацетоне (например, при температуре приблизительно от 50°C до приблизительно 55°C). В одном из вариантов осуществления HCl добавляют к раствору соединения A при температуре приблизительно от 50°C до приблизительно 55°C. В одном из вариантов осуществления HCl добавляют к раствору соединения A постепенно (например, в течение периода приблизительно 60 минут). В одном из вариантов осуществления соединение A подвергают реакции с HCl при температуре приблизительно от 50°C до приблизительно 55°C.

В одном из вариантов осуществления этап 5a может дополнительно включать добавление ацетона (например, при температуре приблизительно от 50°C до приблизительно 55°C) после реакции соединения A и HCl. В одном из вариантов осуществления ацетон добавляют постепенно (например, в течение периода приблизительно 1,75 часа).

В одном из вариантов осуществления этап 5a после реакции соединения A и HCl может дополнительно включать добавление затравочного полиморфа дигидрохлорида соединения A с формированием взвеси.

В одном из вариантов осуществления этап 5a может дополнительно включать добавление к взвеси ацетона (например, при температуре приблизительно от 50°C до приблизительно 55°C). В одном из вариантов осуществления ацетон добавляют постепенно (например, в течение периода приблизительно 4,25 часов).

В одном из вариантов осуществления этап 5a может дополнительно включать охлаждение взвеси (например, до температуры приблизительно от 20°C до приблизительно 25°C). В одном из вариантов осуществления взвесь охлаждают постепенно (например, в течение периода приблизительно 2,5 часов).

В одном из вариантов осуществления этап 5a может дополнительно включать перемешивание взвеси (например, при температуре приблизительно от 20°C до приблизительно 25°C). В одном из вариантов осуществления взвесь перемешивают в течение периода приблизительно 4,5 часов.

В одном из вариантов осуществления этап 5a дополнительно содержит фильтрование и сушку взвеси с получением полиморфа дигидрохлорида соединения A.

В одном из вариантов осуществления способ получения полиморфа дигидрохлорида соединения A после этапа 5a может дополнительно включать этап 5b: перекристаллизацию полиморфа дигидрохлорида соединения A.

В одном из вариантов осуществления этап 5b включает смешивание полиморфа дигидрохлорида соединения A с ацетоном и водой и нагревание смеси. В одном из вариантов осуществления смесь нагревают до температуры приблизительно от 40°C до приблизительно 55°C (например, приблизительно от 45°C до приблизительно 52°C или приблизительно 50°C).

В одном из вариантов осуществления этап 5b может дополнительно включать добавление ацетона к смеси, необязательно с предшествующим фильтрованием и нагреванием смеси. В одном из вариантов осуществления смесь нагревают (например, до температуры выше 50°C (например, приблизительно 55°C)). В одном из вариантов осуществления после добавления ацетона смесь охлаждают (например, до температуры ниже 55°C (например, приблизительно 50°C)).

В одном из вариантов осуществления этап 5b может дополнительно включать добавление затравочного полиморфа дигидрохлорида соединения A с получением взвеси.

В одном из вариантов осуществления этап 5b может дополнительно включать перемешивание взвеси (например, приблизительно при 50°C). В одном из вариантов осуществления взвесь перемешивают в течение периода приблизительно 30 минут. В одном из вариантов осуществления взвесь охлаждают после перемешивания (например, приблизительно до 20°C).

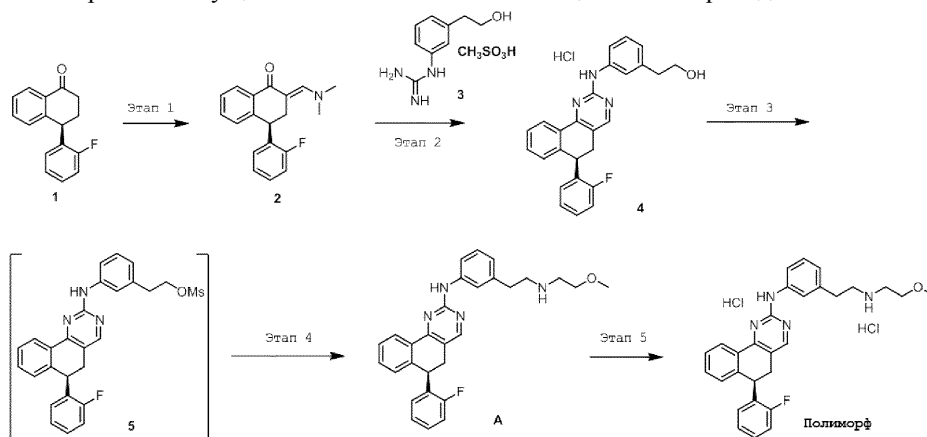
В одном из вариантов осуществления этап 5b может дополнительно включать нагревание взвеси (например, приблизительно от 20°C до приблизительно 40°C), и добавление ацетона (например, приблизительно при 40°C). В одном из вариантов осуществления после добавления ацетона взвесь охлаждают (например, приблизительно от 40°C до приблизительно 20°C). В одном из вариантов осуществления взвесь после охлаждения перемешивают (например, приблизительно при 20°C). В одном из вариантов осуществления взвесь перемешивают в течение периода приблизительно от 12 часов до приблизительно 24 часов (например, приблизительно 12 часов, приблизительно 16 часов, приблизительно 20 часов или приблизительно 24 часа).

В одном из вариантов осуществления этап 5b может дополнительно включать промывку взвеси (например, ацетоном) и фильтрование взвеси с получением полиморфа дигидрохлорида соединения A.

В одном из вариантов осуществления полиморф дигидрохлорида соединения A характеризуется профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пики приблизительно при 14,9, 23,1 и 23,8°2 θ с использованием K α -излучения Cu. В одном из вариантов осуществления полиморф дигидрохлорида соединения A характеризуется профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пики приблизительно при 10,6, 14,9, 23,1, 23,8 и 24,8°2 θ с использованием K α -излучения Cu. В одном из вариантов осуществления полиморф дигидрохлорида соединения A характеризуется профилем рентге-

новской порошковой дифракции, содержащим пики приблизительно при 10,6, 13,9, 14,9, 21,8, 22,3, 23,1, 23,8, 24,8, 28,1 и 28,7°2 θ с использованием K α -излучения Cu. В одном из вариантов осуществления полиморф дигидрохлорида соединения А характеризуется профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пики приблизительно при 10,6, 11,6, 13,9, 14,9, 19,0, 21,8, 22,3, 23,1, 23,8, 24,8, 25,3, 28,1, 28,2 и 28,7°2 θ с использованием K α -излучения Cu. В одном из вариантов осуществления полиморф дигидрохлорида соединения А характеризуется профилем рентгеновской порошковой дифракции в значительной степени сходным с профилем, приведенным на фигуре.

В одном из вариантов осуществления способ по настоящей заявке приведен на схеме I ниже:



В одном из вариантов осуществления способами по настоящей заявке получают полиморф дигидрохлорида соединения А с выходом по меньшей мере 50%, по меньшей мере 55%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95%. В одном из вариантов осуществления способами по настоящей заявке получают полиморф дигидрохлорида соединения А с выходом по меньшей мере 60%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95%.

В одном из вариантов осуществления способами по настоящей заявке получают по существу чистый полиморф дигидрохлорида соединения А. Как используют в настоящем документе, термин "чистота" относится к количеству полиморфа дигидрохлорида соединения А на основе общепринятых в данной области аналитических способов (например, ВЭЖХ). Чистота основана на "органической" чистоте соединения и не включает никакое количество воды, растворителя и т.д. В одном из вариантов осуществления чистоту полиморфа дигидрохлорида соединения А сравнивают с чистотой стандартного образца, например, известного образца соединения А, сравнивая площадь под пиками при ВЭЖХ. В одном из вариантов осуществления чистота полиморфа дигидрохлорида соединения А, получаемого способами по настоящей заявке, составляет больше чем приблизительно 96%. В одном из вариантов осуществления чистота полиморфа дигидрохлорида соединения А, получаемого способом по настоящей заявке, составляет больше чем приблизительно 98%. Например, чистота полиморфа дигидрохлорида соединения А, получаемых способами по настоящей заявке, составляет 96,0%, 96,1%, 96,2%, 96,3%, 96,4%, 96,5%, 96,6%, 96,7%, 96,8%, 96,9%, 97,0%, 97,1%, 97,2%, 97,3%, 97,4%, 97,5%, 97,6%, 97,7%, 97,8%, 97,9%, 98,0%, 98,1%, 98,2%, 98,3%, 98,4%, 98,5%, 98,6%, 98,7%, 98,8%, 98,9%, 99,0%, 99,1%, 99,2%, 99,3%, 99,4%, 99,5%, 99,6%, 99,7%, 99,8% или 99,9%. Например, чистота полиморфа дигидрохлорида соединения А, получаемого способом по настоящей заявке, составляет 98,0%, 98,1%, 98,2%, 98,3%, 98,4%, 98,5%, 98,6%, 98,7%, 98,8%, 98,9%, 99,0%, 99,1%, 99,2%, 99,3%, 99,4%, 99,5%, 99,6%, 99,7%, 99,8% или 99,9%. Например, чистота полиморфа дигидрохлорида соединения А, получаемого способом по настоящей заявке, составляет 98,0%, 98,5%, 99,0%, 99,5%, 99,6%, 99,7%, 99,8% или 99,9%.

В одном из вариантов осуществления способами по настоящей заявке получают полиморф дигидрохлорида соединения А высокой чистоты в большом масштабе (например, в коммерческом масштабе). Термин "в коммерческом масштабе" относится к выходу единой партии массой по меньшей мере приблизительно 100 г. В одном из вариантов осуществления способами по настоящей заявке получают полиморф дигидрохлорида соединения А высокой чистоты в большом количестве по меньшей мере 100 г, по меньшей мере 200 г, по меньшей мере 500 г, по меньшей мере 1 кг, по меньшей мере 2 кг или по меньшей мере 5 кг.

Способы характеристики и анализа. Протонный магнитный резонанс (^1H ЯМР).

Эксперименты ^1H -ЯМР проводили на устройстве Bruker AV400 (частота: 400 МГц). Эксперименты проводили в соответствующем растворителе и каждый образец получали в концентрации приблизительно 10 мМ.

Ионообменная хроматография.

Взвешивали 10 мг образца, разбавляли в 5 мл воды (или воды:метанола {4%}), а затем анализировали на содержание хлорида с использованием следующих экспериментальных условий:

Устройство: Dionex Chromatography System,

Колонка: Dionex IonPac AS14A-5мкм, 3×150 мм,

Предколонка: Dionex IonPac AG14A-5мкм, 3×30 мм,

Подвижная фаза: 15 мМ гидроксид калия,

Скорость потока: 0,6 мл/мин,

Время прохождения: 25 минут,

Поддавление детектора: 50 мА, водная регенерация по мере необходимости,

Температура колонки: 30°C,

Объем впрыска: 25 мкл.

Высокоэффективная жидкостная хроматография с детекцией в ультрафиолетовом излучении (ВЭЖХ-УФ).

Чистоту определяли посредством первоначального разбавления образцов в ацетонитриле:воде (50%) до 100 мг/мл; растворимость определяли посредством растворения 100 мкл насыщенного раствора в 900 мкл ацетонитрила:воды (50%). Затем образцы анализировали с использованием следующих экспериментальных условий:

Условия 1:

Устройство: Agilent 1100,

Колонка: Phenomenex Luna C18 5μ 150×4,6 мм LC/031,

Температура колонки: 25°C,

Температура автодозатора: 20°C,

Длина волны УФ-излучения: 255 нм,

Объем впрыска: 5 мкл,

Скорость потока: 1 мл/мин,

Подвижная фаза А: 0,1% TFA,

Подвижная фаза В: 0,085% TFA в ацетонитриле,

Программа градиента:

Время (минуты)	Растворитель В [%]
0	5
45	95
55	95
55,1	5
60	5

Условия 2:

Устройство: Agilent 1100,

Колонка: Phenomenex Luna C18 5μ 150×4,6 мм LC/031,

Температура колонки: 25°C,

Температура автодозатора: Ambient,

Длина волны УФ-излучения: 280 нм,

Объем впрыска: 5 мкл,

Скорость потока: 1 мл/мин,

Подвижная фаза А: 95:5:01% об./об./v/ H₂O:Метанол:TFA,

Подвижная фаза В: 95:5:01% об./об./v/ Метанол:H₂O: TFA,

Программа градиента:

Время (минуты)	Растворитель А [%]	Растворитель В [%]
0,0	90	10
8,0	65	35
10,0	30	70
24,0	20	80
30,0	5	95
35,0	0	100
35,1	90	10
40,0	90	10

Биологические анализы.

В настоящей заявке предоставлены способы оценки видов биологической активности соединений по настоящей заявке. В одном из способов можно использовать анализ на основе ферментативной активности. В одном конкретном анализе ферментативной активности ферментативная активность представляет собой киназную ферментативную активность (например, FGFR). Как используют в настоящем до-

кументе, "киназа" относится к ферментам, катализирующим перенос γ -фосфата с АТФ на гидроксильную группу боковой цепи Ser/Thr или Tyr в белках и пептидах и непосредственно участвующим в контроле различных важных клеточных функций, таких как передача сигнала, дифференцировка и пролиферация. Предпочтительно, анализируемая киназа представляет собой тирозинкиназу (например, FGFR).

В описываемых анализах можно определять изменение ферментативной активности, вызываемое соединениями по настоящей заявке. Изменение ферментативной активности можно охарактеризовать по изменению степени фосфорилирования определенных субстратов. Как используют в настоящем документе, "фосфорилирование" относится к добавлению фосфатной группы к субстрату, включая белки и органические молекулы, и оно играет важную роль в регуляции различных видов биологической активности белков. Предпочтительно, оцениваемое и определяемое фосфорилирование включает добавление фосфатных групп к тирозиновым остаткам. Субстрат может представлять собой пептид или белок.

В определенных анализах используют иммунологические реагенты, например, антитела и антигены. При определении ферментативной активности в некоторых анализах можно использовать флуоресценцию. Конкретные способы оценки биологической активности предоставляемых соединений, описаны в примерах. Специалист в данной области для подробного описания известных способов, описываемых в настоящем документе или эквивалентных способов, может обратиться к общим справочным руководствам. Эти руководства включают Ausubel et al., *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley and Sons, Inc. (2005); Sambrook et al., *Molecular Cloning, A Laboratory Manual* (3rd edition), Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, New York (2000); Coligan et al., *Current Protocols in Immunology*, John Wiley & Sons, N.Y.; Enna et al., *Current Protocols in Pharmacology*, John Wiley & Sons, N.Y.; Fingl et al., *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (1975), Remington's *Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, PA, 18th edition (1990). Разумеется, что на эти руководства также можно ссылаться при составлении или использования аспекта изобретения.

Фармацевтические композиции.

По настоящему изобретению также предоставлены фармацевтические композиции, содержащие полиморф дигидрохлорида соединения А, получаемые способами по настоящей заявке, в комбинации по меньшей мере с одним фармацевтически приемлемым эксципиентом или носителем.

"Фармацевтическая композиция" представляет собой состав, содержащий соединения по настоящей заявке в форме, подходящей для введения индивидууму. В одном из вариантов осуществления фармацевтическая композиция находится в нерасфасованной форме или в стандартной лекарственной форме. Стандартная лекарственная форма представляет собой любую из ряда форм, включающих, например, капсулу, пакет для в/в введения, таблетку, дозатор одиночных доз на аэрозольном ингаляторе или флаконе. Количество активного ингредиента (например, состава полиморфа дигидрохлорида соединения А) в стандартной дозе композиции представляет собой эффективное количество и варьирует в зависимости от конкретного рассматриваемого лечения. Специалисту в данной области понятно, что иногда необходимо осуществлять общепринятые изменения дозировки в зависимости от возраста и состояния пациента. Дозировка также зависит от маршрута введения. Предусмотрен ряд маршрутов введения, включая пероральный, легочный, ректальный, парентеральный, трансдермальный, подкожный, внутривенный, внутримышечный, интраперитонеальный, ингаляционный, буккальный, сублингвальный, интраплевральный, интратекальный, интраназальный и т.п. Лекарственные формы для местного или трансдермального введения соединения по настоящему изобретению включают порошки, спреи, мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, растворы, пластыри и ингаляторы. В одном из вариантов осуществления активное соединение в стерильных условиях смешивают с фармацевтически приемлемым носителем и с любыми консервантами, буферами или пропеллентами, которые необходимы.

Как используют в настоящем документе, фраза "фармацевтически приемлемый" относится к соединениям, веществам, композициям, носителям и/или лекарственным формам, которые в объеме обоснованного врачебного решения пригодны для использования в контакте с тканями людей и животных без избыточной токсичности, раздражения, аллергического ответа или других проблем или осложнений, в соответствии с приемлемым отношением положительный эффект/риск.

"Фармацевтически приемлемый эксципиент" означает эксципиент, который пригоден для получения фармацевтической композиции, который в основном безопасен, нетоксичен и ни биологически, ни иным образом не является нежелательным, и он включает эксципиенты, приемлемые для ветеринарного применения, а также для фармацевтического применения для человека. Как используют в настоящих описании и формуле изобретения "фармацевтически приемлемый эксципиент" включает один и более одного такого эксципиента.

Фармацевтическую композицию по настоящему изобретению формулируют так, чтобы она соответствовала предлагаемому маршруту введения. Примеры маршрутов введения включают парентеральное, например, внутривенное, интрадермальное, подкожное, пероральное (например, ингаляционное), трансдермальное (местное) и трансмукозальное введение. Растворы или суспензии, используемые для парентерального, интрадермального или подкожного применения могут включать следующие компоненты: стерильный разбавитель, такой как вода для инъекций, солевой раствор, жирные масла, полиэтиленгликоли, глицерин, пропиленгликоль или другие синтетические растворители; противобактериальные

средства, такие как бензиловый спирт или метилпарабены; антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота или бисульфит натрия; хелатирующие средства, такие как этилендиаминтетрауксусная кислота; буферы, такие как ацетаты, цитраты или фосфаты, и средства для регулировки тоничности, такие как хлорид натрия или декстроза. pH можно регулировать кислотами или основаниями, такими как соляная кислота или гидроксид натрия. Парентеральный препарат можно помещать в ампулы, одноразовые шприцы или многодозовые флаконы, изготавливаемые из стекла или пластика.

Соединение или фармацевтическую композицию по настоящей заявке можно вводить индивидууму множеством хорошо известных способов, используемых в настоящее время для химиотерапевтического лечения. Например, для лечения злокачественных опухолей соединение по настоящей заявке можно инъецировать непосредственно в опухоли, инъецировать в кровоток или полости тела, или их можно принимать перорально или вводить через кожу с использованием пластырей. Выбираемой дозы должно быть достаточно для обеспечения эффективного лечения, но она не должна являться настолько высокой, чтобы вызывать неприемлемые побочные эффекты. Состояние заболевания (например, злокачественной опухоли, предопухолевого состояния и т.п.) и здоровье пациента предпочтительно следует тщательно контролировать в течение лечения и в течение целесообразного периода времени после него.

Как используют в настоящем документе, термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству фармацевтического средства для лечения, улучшения состояния или предотвращения определенного заболевания или патологического состояния или для выявления детектируемого терапевтического или ингибирующего действия. Действие можно детектировать посредством любого способа анализа, известного в данной области. Точное эффективное количество для индивидуума зависит от массы, размера и состояния здоровья индивидуума; характера и степени патологического состояния и терапевтического средства или комбинации терапевтических средств, выбираемых для введения. Терапевтически эффективные количества в конкретной ситуации можно определять посредством общепринятого экспериментирования, в пределах квалификации и решения клинического специалиста. В предпочтительном аспекте предназначенное для лечения заболевание или патологическое состояние представляет собой злокачественную опухоль. В другом аспекте предназначенное для лечения заболевание или патологическое состояние представляет собой клеточное пролиферативное нарушение.

Для любого соединения терапевтически эффективное количество сначала можно рассчитать посредством анализов в культуре клеток, например, неопластических клеток, или в моделях на животных, как правило, крысах, мышей, кроликов, собак или свиней. Модель на животных также можно использовать для определения подходящего диапазона концентраций и маршрута введения. Такую информацию затем можно использовать для определения подходящих доз и маршрутов введения у людей. В культурах клеток или на экспериментальных животных стандартными фармацевтическими способами можно определять терапевтическую/профилактическую эффективность и токсичность, например, ED₅₀ (дозу, терапевтически эффективную у 50% популяции) и LD₅₀ (дозу, летальную для 50% популяции). Диапазон доз между токсическим и терапевтическим действием представляет собой терапевтический индекс, и его можно выражать в виде отношения LD₅₀/ED₅₀. Предпочтительные фармацевтические композиции, демонстрирующие большие терапевтические индексы. В зависимости от используемой лекарственной формы, чувствительности пациента и маршрута введения дозировка может варьировать в этом диапазоне.

Дозу и введение регулируют для обеспечения достаточных уровней активных средств(а) или для поддержания требуемого действия. Факторы, которые можно учитывать, включают тяжесть патологического состояния, общее состояние здоровья индивидуума, возраст, масса и пол индивидуума, режим питания, время и частоту введения, комбинацию(и) лекарственных средств, чувствительность реакции и переносимость/ответ на терапевтическое средство. Фармацевтические композиции пролонгированного действия можно вводить каждые 3-4 суток, каждую неделю или один раз каждые две недели в зависимости от времени полужизни и скорости выведения конкретного состава.

Фармацевтические композиции, содержащие активные соединения по настоящей заявке, можно производить способом, который является общеизвестным, например, посредством общепринятых способов смешивания, растворения, гранулирования, получения драже, растирания в порошок, эмульгирования, инкапсулирования, включения или лиофилизации. Фармацевтические композиции можно формулировать общепринятым способом с использованием одного или нескольких фармацевтически приемлемых носителей, содержащих эксципиенты и/или вспомогательные средства, которые облегчают обработку активных соединений в препараты, которые можно использовать фармацевтически. Понятно, что соответствующий состав зависит от выбранного маршрута введения.

Фармацевтические композиции, подходящие для инъекционного применения, включают стерильные водные растворы (где растворителем является вода) или дисперсии и стерильные порошки для получения стерильных инъектируемых растворов или дисперсий для немедленного применения. Подходящие для внутривенного введения носители включают физиологический солевой раствор, бактериостатическую воду, кремофор EL™ (BASF, Parsippany, N.J.) или фосфатно-солевой буфер (PBS). Во всех случаях композиция должна быть стерильной и должна быть текучей до такой степени, чтобы существовала легкая возможность введения через шприц. Она должна быть стабильной в условиях производства и хранения, и ее необходимо предохранять от загрязняющего действия микроорганизмов, та-

ких как бактерии и грибы. Носитель может представлять собой растворитель или диспергирующую среду, содержащие, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль и т.п.) и их подходящие смеси. Необходимую текучесть можно поддерживать, например, применяя покрытие, такое как лецитин, поддерживая требуемый размер частиц в случае дисперсии и применяя поверхностно-активные вещества. Предотвращение действия микроорганизмов можно обеспечивать различными противобактериальными и противогрибковыми средствами, например, парабенами, хлорбутанолом, фенолом, аскорбиновой кислотой, тимеросалом и т.п. Во многих случаях предпочтительным является включение в композицию средств придания изотоничности, например, сахаров, полиспиртов, таких как маннит, сорбит, хлорид натрия. Пролонгированное всасывание инъектируемой композиции можно обеспечивать, включая в композицию средство, задерживающее всасывание, например, моностеарат алюминия и желатин.

Стерильные инъектируемые растворы можно получать, добавляя требуемое количество активного соединения в подходящий растворитель с одним или комбинацией перечисленных выше ингредиентов, при необходимости, с последующей стерилизацией фильтрованием. Как правило, дисперсии получают посредством добавления активного соединения в стерильный носитель, содержащий основную диспергирующую среду и другие требуемые ингредиенты из указанных выше. В случае стерильных порошков для получения стерильных инъектируемых растворов способы получения представляют собой вакуумную сушку и лиофилизацию, которые позволяют получать порошок активного ингредиента и любого дополнительного требуемого ингредиента из их предварительно простерилизованного фильтрованием раствора.

Как правило, пероральные композиции содержат инертный разбавитель или пищевой фармацевтически приемлемый носитель. Их можно помещать в желатиновые капсулы или прессовать в таблетки. С целью перорального терапевтического введения активное соединение можно добавлять с эксципиентами и использовать в форме таблеток, пастилок или капсул. Пероральные композиции также можно получать с использованием жидкого носителя для применения в качестве ополаскивателя для рта, где соединение в жидком носителе применяют перорально и полоаскают и выплевывают или проглатывают. Как часть композиции можно включать фармацевтически совместимые связывающие средства и/или вспомогательные материалы. Таблетки, пилюли, капсулы, пастилки и т.п. могут содержать любой из приводимых далее ингредиентов или соединений подобного рода: связывающее средство, такое как микрокристаллическая целлюлоза, трагакантовая камедь или желатин; эксципиент, такой как крахмал или лактоза, дезинтегрирующее средство, такое как альгиновая кислота, примогель или кукурузный крахмал; смазочное средство, такое как стеарат магния или стеротес; способствующее скольжению средство, такое как коллоидный диоксид кремния; подсластитель, такой как сахароза или сахарин; или ароматизатор, такой как перечная мята, метилсалицилат или апельсиновое вкусоароматическое вещество.

Для введения посредством ингаляции соединения доставляют в форме аэрозольного спрея из находящегося под давлением контейнера или дозирующего устройства, содержащих подходящий пропеллент, например, газ, такой как диоксид углерода, или ингалятора.

Системное введение также можно проводить трансмукозальным или трансдермальным способами. Для трансмукозального или трансдермального введения в составе используют обеспечивающие проникновение вещества, подходящие для барьера, проникновение через который нужно обеспечить. Такие обеспечивающие проникновение вещества, как правило, известны в данной области и включают, например, для трансмукозального введения, поверхностно-активные вещества, соли желчных кислот и производные фузидовой кислоты. Трансмукзальное введение можно проводить, используя назальные спреи или суппозитории. Для трансдермального введения активные соединения формулируют в средствах для растирания, мазях, гелях или кремах, как общеизвестно в данной области.

Активные соединения можно получать с фармацевтически приемлемыми носителями, которые защищают соединения от быстрого выведения из организма, такими как состав с контролируемым высвобождением, включая имплантаты и микроинкапсулированные системы доставки. Можно использовать биоразлагаемые биосовместимые полимеры, такие как этиленвинилацетат, полиангидриды, полигликолевая кислота, коллаген, полиортоэфиры и полимолочная кислота. Способы получения таких составов известны специалистам в данной области. Материалы также можно получать коммерческим способом в Alza Corporation и Nova Pharmaceuticals, Inc. также в качестве фармацевтически приемлемых носителей можно использовать суспензии липосом (включая липосомы, направленные к инфицированным клеткам с использованием моноклональных антител к вирусным антигенам). Их можно получать способами, известными специалистам в данной области, например, как описано в патенте США № 4522811.

Особенно предпочтительно для простоты введения и унификации дозирования формулировать пероральные или парентеральные композиции в стандартных лекарственных формах. Как используют в настоящем документе, стандартная лекарственная форма относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве дозировок для подлежащего лечению индивидуума; где каждая единица содержит заданное количество активного соединения, рассчитанное так, чтобы обеспечивать требуемое терапевтическое действие, в ассоциации с требуемым фармацевтическим носителем.

Характеристики стандартных лекарственных форм по изобретению продиктованы и напрямую за-

висят от уникальных характеристик активного соединения и конкретного требуемого терапевтического действия.

В терапевтических применениях дозировки фармацевтических композиций, используемых по изобретению, наряду с другими факторами, влияющими на выбираемую дозировку, варьируют в зависимости от средства, возраста, массы и клинического состояния принимающего пациента, и знаний и решения клинициста или практика, проводящих введение терапевтического средства. Как правило, доза должна являться достаточной для обеспечения замедления, а предпочтительно регресса, роста опухоли, а также предпочтительно обеспечения полного регресса злокачественной опухоли. Дозы могут варьировать в диапазоне приблизительно от 0,01 мг/кг в сутки до приблизительно 5000 мг/кг в сутки. Эффективное количество фармацевтического средства представляет собой количество, которое обеспечивает объективно выявляемое улучшение, регистрируемое клиницистом или другим квалифицированным наблюдателем. Например, регресс опухоли у пациента можно определять на основе диаметра опухоли. Уменьшение диаметра опухоли означает регресс. Регресс также регистрируют по неспособности опухоли к рецидиву после окончания лечения. Как используют в настоящем документе, термин "эффективная дозировка" относится к количеству активного соединения для обеспечения требуемого биологического действия у индивидуума или в клетке.

Фармацевтические композиции можно помещать в контейнер, упаковку или дозирующее устройство вместе с инструкциями по введению.

Соединения по настоящей заявке вводят перорально, назально, трансдермально, легочным способом, ингаляционно, буккально, сублингвально, интраперитонеально, подкожно, внутримышечно, внутривенно, ректально, интраплеврально, интратекально и парентерально. В одном из вариантов осуществления соединения вводят перорально. Специалист в данной области понимает преимущества конкретных маршрутов введения.

Схему лечения с использованием соединения выбирают в соответствии с рядом факторов, включающих класс, вид, возраст, массу, пол и состояние пациента; тяжесть подлежащего лечению патологического состояния; маршрут введения; функционирование почек и печени пациента и конкретное используемое соединение. Как правило, квалифицированный врач или ветеринар могут легко определить и предписать эффективное количество лекарственного средства, требуемого для предотвращения, противодействия или прекращения прогрессирования патологического состояния.

Способы составления и введение описываемых соединений по изобретению можно найти в Remington: the Science and Practice of Pharmacy, 19th edition, Mack Publishing Co., Easton, PA (1995). В одном из вариантов осуществления соединения, описываемые в настоящем документе, используют в фармацевтических препаратах в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем. Подходящие фармацевтически приемлемые носители включают инертные твердые наполнители или разбавители и стерильные водные или органические растворы. Соединения представлены в таких фармацевтических композициях в количествах, достаточных для обеспечения требуемой величины дозы в диапазоне, описываемом в настоящем документе.

Все проценты и отношения, используемые в настоящем документе, если не указано иначе, приведены по массе. Другие особенности и преимущества настоящего изобретения понятны из различных примеров. Приводимые примеры иллюстрируют различные компоненты и методологию, пригодные для практического осуществления настоящего изобретения. Примеры не ограничивают заявляемое изобретение. На основе настоящего описания специалист в данной области может определять и использовать другие компоненты и методологию, пригодные для практического осуществления настоящего изобретения.

Примеры

Пример 1. Получение соединения 2.

Исходные вещества: (R)-4-(2-фторфенил)-3,4-дигидронафталин-1(2H)-он (соединение 1).

Реагенты: диметилацеталь N,N-диметилформамида (DMF-DMA).

Растворители: изопропиловый спирт (iPrOH),
н-гептан.

В реактор объемом 189,3 литра помещали соединение 1 (8,0 кг, 33,3 моль, 1,0 экв.) с последующими изопропиловым спиртом (iPrOH, 19,2 кг, 24,5 л, 3 об.) и диметилацеталем N,N-диметилформамида (DMF-DMA, 15,8 кг, 133,2 моль, 4,0 экв.). Партию материала нагревали до кипения с обратным холодильником (80-85°C) в течение 19 часов. Реакционную смесь охлаждали до 50-55°C и добавляли н-гептан (54,9 кг, 80,2 л, 10 об.), поддерживая температуру 50-55°C. После завершения добавления н-гептана, полученную в результате взвесь переносили в реактор объемом 378,5 литров и перемешивали при 50-55°C. В реактор объемом 378,5 литров добавляли дополнительный н-гептан (54,9 кг, 80,2 л, 10 об.), поддерживая внутреннюю температуру 50-55°C. Затем смесь охлаждали до 20-25°C и оставляли на часа перед дополнительным охлаждением до 0-5°C. После прохождения одного часа, взвесь фильтровали и влажный остаток промывали холодным (0-5°C) н-гептаном (218 кг, 31,8 л, 8 об.). Твердое вещество сушили при пониженном давлении при 20-25°C в течение 19 часов с получением соединения 2 (8,5 кг, выход 87%,

98,4% AUC) в виде твердого желтого вещества.

Пример 2. Получение соединения 4.

Исходные вещества: (R)-2-((диметиламино)метил)-4-(2-фторфенил)-3,4-дигидронафталин-1(2H)-он (соединение 2).

1-(3-(2-гидроксиэтил)фенил)гуанидин метансульфонат (соединение 3).

Реагенты: 36% соляная кислота (HCl),

хлорид натрия (NaCl),

21% этоксид натрия в этаноле (NaOEt/EtOH).

Растворители: 2-метилтетрагидрофуран (2-MeTHF).

В реактор объемом 378,5 л помещали соединение 3 (8,4 кг, 30,6 моль, 1,06 экв.) с последующими 2-метилтетрагидрофураном (2-MeTHF, 93,8 кг, 109,8 л, 13 об.) и 21% этоксидом натрия в этаноле (9,8 кг, 11,3 л, 1,06 экв.). Смесь перемешивали при 20-25°C в течение двух часов, после чего добавляли соединение 2 (8,5 кг, 28,8 моль, 1,0 экв.). Затем реакционную смесь нагревали до кипения с обратным холодильником (75-80°C) в течение 36 часов до достижения технических требований завершения реакции. Реакционную смесь охлаждали до 20-25°C и промывали 3% NaCl (3×42 л, 3×5 об.). Органический слой перегоняли при пониженном давлении до 85 л (10 об.) и пять раз доводили 2-MeTHF (36,2 кг, 42,4 л, 5 об.) до достижения содержания воды <0,5% (0,52%). Безводный раствор 2-MeTHF (85 л, 10 об.) разбавляли дополнительным 2-MeTHF (72,7 кг, 85,1 л, 10 об.) и фильтровали через очищающий фильтр. Добавляли воду (0,8 кг) с получением 1% об./об. раствора воды в 2-MeTHF и смесь нагревали до 60-65°C. Добавляли 0,5 М раствор HCl в 2-MeTHF (20,8 л, 10,4 моль, 0,36 экв.) в течение периода 0,5 часа, поддерживая температуру 60-65°C. В получаемый раствор добавляли затравку соединения 4 (85 г, 1 мас.%) и перетирали в течение 1 часа с последующим добавлением дополнительного 0,5 М раствора HCl в 2-MeTHF (41,5 л, 21,2 моль, 0,74 экв.) в течение периода 1,4 часа. После перемешивания в течение 1 часа при 60-65°C взвесь охлаждали до 20-25°C в течение периода 2 часов, а затем перемешивали при 20-25°C в течение дополнительных 16 часов. Взвесь фильтровали и влажный остаток дважды промывали 2-MeTHF (29,0 кг, 34 л, 4 об.). Твердое вещество сушили при пониженном давлении при 45°C в течение 17,5 часов с получением соединения 4 (10,4 кг, 81%, 99,4% AUC) в виде твердого желтого вещества.

Пример 3. Получение соединения 5 и соединения А.

Исходное вещество: соединение 4,

Метансульфонилхлорид (MsCl) [CAS 124-63-0],

2-метоксиэтиламин [CAS 109-85-3].

Реагенты: хлорид натрия (NaCl),

50% гидроксид натрия (NaOH),

триэтиламин (Et₃N).

Растворители: н-гептан,

изопропилацетат (iPrOAc),

2-метилтетрагидрофуран (2-MeTHF).

В реактор объемом 378,5 л помещали соединение 4 (10,4 кг, 23,2 моль, 1,0 экв.) и 2-метилтетрагидрофуран (2-MeTHF, 132,6 кг, 155,2 л, 15 об.). К взвеси одной порцией добавляли раствор 1,0 М NaOH (48,5 л, 48,5 моль, 2,1 экв.) и полученную двухфазную смесь оставляли перемешиваться при 20-25°C в течение 1,0 часа. Фазам позволяли осесть, нижний водный слой удаляли, а органический слой промывали 2,5% NaCl (52 л, 5 об.). Органический слой концентрировали до 104 л (10 об.) и доводили 2-MeTHF (44,0 кг, 51,5 л, 5 об.) всего пять раз до достижения содержания воды ≤0,1% (0,08%). После фильтрования раствора через очищающий фильтр 2-MeTHF в чистый реактор объемом 378,5 литров добавляли триэтиламин (Et₃N, 3,5 кг, 4,9 л, 34,8 моль, 1,5 экв.) и смесь охлаждали до 0-5°C. Добавляли метансульфонилхлорид (MsCl, 4,0 кг, 2,7 л, 34,8 моль, 1,5 экв.) в течение периода 1 час, поддерживая внутреннюю температуру ≤ 20°C. После завершения добавления MsCl, температуру реакционной смеси доводили до 20-25°C и смесь перемешивали в течение 2 часов. Анализ ВЭЖХ выявлял присутствие 3,7% соединения 4. Добавляли дополнительные Et₃N (0,4 кг, мл, 0,55 л, 4,0 моль, 0,2 экв.) и MsCl (0,4 кг, 0,27 л, 3,5 моль, 0,15 экв.) и смесь перемешивали при 20-25°C в течение 1,5 часа. В этот момент посредством ВЭЖХ детектировали 0,57% соединения 4. Добавляли дополнительные Et₃N (0,1 кг, мл, 0,14 л, 1,0 моль, 0,05 экв.) и MsCl (0,1 кг, 0,07 л, 1,0 моль, 0,05 экв.) и смесь перемешивали при 20-25°C в течение 1,5 часа. Добавляли воду (93,5 кг, 9 об.) и двухфазную смесь перемешивали в течение 2,5 часов. Фазам позволяли осесть в течение 1 часа, а затем водный слой переносили в чистый реактор объемом 757,1 литров. Водный слой подвергали обратной экстракции 2-MeTHF (44,6 кг, 52,2 л, 5 об.) и верхний слой переносили в реактор объемом 378,5 литров, комбинируя органические слои с последующим промыванием 5% NaCl (51,6 кг, 5 об.). Получаемый раствор 2-MeTHF концентрировали до ≈104 л (10 об.), а затем доводили 2-MeTHF (44,0 кг, 51,5 л, 5 об.) всего пять раз до достижения содержания воды ≤0,1% (0,02%). После фильтрования раствора через очищающий фильтр 2-MeTHF в чистый реактор объемом 378,5 литров, раствор, содержащий соединение 5, концентрировали до 52 л (5 об.). Добавляли 2-метоксиэтиламин (35,8 кг, 41,4 л, 4 об.) и полученную реакционную смесь нагревали до 50-55°C. Реакционную смесь оставляли переме-

шиваться при этой температуре в течение 13 часов и завершение конверсии определяли анализом ВЭЖХ. После определения завершения трансформации в реактор добавляли изопропилацетат (iPrOAc, 117,8 кг, 135 л, 13 об.) и воду (104 кг, 10 об.), поддерживая температуру 50-55°C. После перемешивания в течение 1,5 часа, водный слой переносили в чистый реактор объемом 757,1 л и экстрагировали iPrOAc (61,8 кг, 70,9 л, 7 об.). Верхний слой переносили в реактор объемом 378,5 л, комбинируя органические слои, а затем повторно уравнивали при 50-55°C. Объединенный органический слой промывали водой (4×20,8 кг, 4×2 об.) с последующей перегонкой при пониженном давлении до 63 л (6 об.). Полученную в результате взвесь промывали н-гептаном (3×85,0 кг, 3×124 л, 3×12 об.) до ≈6 об. с получением ≤ 8,5 мас.%, остаточного iPrOAc (1,1 мас.%). Взвесь разбавляли н-гептаном (42,7 кг, 62,4 л, 6 об.) и перемешивали при 20-25°C в течение 16,0 час с последующим фильтрованием. Остаток на фильтре промывали гептаном (2×28,4 кг, 2×41,5 л, 2×4 об.), а затем сушили при 40-45°C в течение 30 часов. Соединение А получали (9,4 кг, выход 86%, 96,6% AUC при ВЭЖХ) в виде кремового твердого вещества.

Пример 4. Получение кристаллической формы D ARQ 087-2 HCl.

Исходные вещества: соединение А.

Реагенты: 36% соляная кислота (HCl).

Растворители: ацетон,

Вода (H₂O).

Соединение А (9,3 кг, 19,8 моль, 1,0 экв.) и ацетон (59,1 кг, 74,7 л, 8 об.) помещали в реактор объемом 378,5 л и температуру устанавливали на 50-55°C. После образования прозрачного раствора добавляли 1,9 М раствор HCl (21,8 л, 41,4 моль, 2,1 экв.) в течение периода 1 час, поддерживая температуру 50-55°C. После завершения добавления HCl смесь фильтровали через очищающий фильтр в чистый реактор объемом 757,1 литров и температуру поддерживали при 50-55°C. В реактор объемом 757,1 литров добавляли ацетон (29,5 кг, 37,3 л, 4 об.) в течение периода 1,75 часа с последующим добавлением затравки полиморфа дигидрохлорида соединения А (90,9 г, 1% масс.). Добавляли дополнительный ацетон (206 кг, 260,4 л, 28 об.) в течение периода 4,25 часа, поддерживая температуру 50-55°C. Взвесь охлаждали до 20-25°C в течение периода 2,5 часов и перемешивали в течение дополнительных 4,5 часов с последующим фильтрованием. Влажный остаток промывали ацетоном (2×29,9 кг, 2×37,8 л, 2×4 об.) и сушили при пониженном давлении при 40-45°C в течение 60,0 часов. Полиморф дигидрохлорида соединения А получали (9,3 кг, 87%, 99,2% AUC при ВЭЖХ, Lot: 4263.D.13.1) в виде твердого желтого вещества.

Пример 5. Перекристаллизация ARQ 087-2 HCl (формы D).

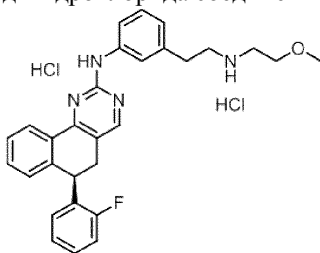
В реактор объемом 50 л помещали полиморф дигидрохлорида соединения А (1,18 кг) с последующим добавлением ацетона (6,9 кг, 8,7 л, 7,3 об.) и воды (2,2 кг, 1,8 об.). Смесь нагревали до 50°C с проведением очищающей фильтрации. Фильтрат обратно переносили в реактор объемом 50 л и температуру доводили до 55°C. Затем добавляли ацетон (2,8 кг, 3,6 л, 3 об.) при скорости, подходящей для поддержания внутренней температуры 55°C. После завершения добавления ацетона внутреннюю температуру снижали до 50°C и в раствор добавляли затравку полиморфа дигидрохлорида соединения А, 0,018 кг, 1% масс.). Полученную в результате взвесь перемешивали при 50°C в течение 30 минут с последующим охлаждением до 20°C в течение периода 1 час. Затем внутреннюю температуру повышали до 40°C и добавляли ацетон (22,9 кг, 29,0 л, 24,5 об.) в течение периода 1,5 часа, поддерживая внутреннюю температуру 40°C. Взвесь охлаждали до 20°C в течение периода 2 часов, а затем перемешивали при 20°C в течение 16 часов. Полученную в результате взвесь фильтровали и твердые вещества промывали ацетоном (2×3,8 кг, 2×4,8 л, 2×4,0 об.). Затем влажный остаток сушили при пониженном давлении при 20°C в течение 19 часов. Это приводило к получению полиморфа дигидрохлорида соединения А в виде твердого желтого вещества (1,11 кг, выход 94%, 99,7% AUC).

Эквиваленты.

Специалистам в данной области очевидно, или они могут с использованием не более, чем общепринятого экспериментирования, определить многочисленные эквиваленты конкретных вариантов осуществления, конкретно описанных в настоящем документе. Такие эквиваленты предназначены для включения в объем приводимой ниже формулы изобретения.

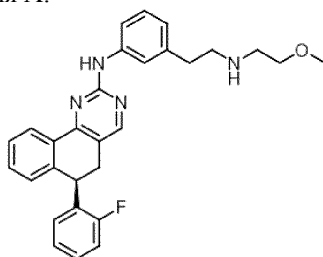
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения полиморфа дигидрохлорида соединения А:



включающий этап 5а:

этап 5а-1) реакцию соединения А:



(А) ,

с водным раствором HCl; и

этап 5а-4) добавление ацетона после реакции между соединением А и HCl;

где полиморф дигидрохлорида соединения А характеризуется профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пики приблизительно при 14,9, 23,1 и 23,8°2θ с использованием K_α-излучения Cu.

2. Способ по п.1, в котором этап 5а-4) включает добавление ацетона после реакции между соединением А и HCl в количестве, достаточном для достижения отношения об./об. ацетон:вода, равного 95:5.

3. Способ по п.1, в котором этапе 5а-1) предшествует растворение соединения А в ацетоне.

4. Способ по п.3, в котором на этапе 5а-1) после добавления HCl отношение об./об. ацетон:вода составляет 78:22.

5. Способ по п.1, в котором соединение А реагирует с HCl при температуре от 50°C до 55°C.

6. Способ по п.1, дополнительно включающий после этапа 5а-1) и перед этапом 5а-4) этап 5а-3): добавление затравочного полиморфа дигидрохлорида соединения А с формированием взвеси.

7. Способ по п.6, дополнительно включающий один или несколько этапов, выбранных из следующего: добавление ацетона к взвеси; охлаждение взвеси; перемешивание взвеси; и фильтрование и сушку взвеси с получением полиморфа дигидрохлорида соединения А.

8. Способ по п.6, дополнительно включающий после этапа 5а-4) этап 5а-5) охлаждение взвеси.

9. Способ по п.8, в котором этап 5а-5) включает охлаждение взвеси до температуры от 20°C до 25°C.

10. Способ по п.6, дополнительно включающий после этапа 5а-1) и перед этапом 5а-3) этап 5а-2) добавление ацетона в количестве, достаточном для достижения отношения об./об. ацетон:вода 84:16.

11. Способ по п.1, включающий

этап 5а-0) растворение соединения А в ацетоне;

этап 5а-1) взаимодействие соединения А с водным раствором HCl;

этап 5а-3) добавление затравочного полиморфа дигидрохлорида соединения А с формированием взвеси; и

этап 5а-4) добавление ацетона к взвеси.

12. Способ по п.11, в котором этап 5а-4) включает добавление ацетона после реакции между соединением А и HCl в количестве, обеспечивающем отношение об./об. ацетон:вода 95:5.

13. Способ по п.11, дополнительно включающий после этапа 5а-4) этап 5а-5) охлаждение взвеси.

14. Способ по п.13, в котором этап 5а-5) включает охлаждение взвеси до температуры от 20°C до 25°C.

15. Способ по п.1, дополнительно включающий после этапа 5а этап 5b: перекристаллизацию полиморфа дигидрохлорида соединения А.

16. Способ по п.15, в котором этап 5b включает смешивание полиморфа дигидрохлорида соединения А с ацетоном и водой.

17. Способ по п.16, в котором отношение об./об. ацетон:вода составляет 80:20.

18. Способ по п.16, дополнительно включающий после смешивания этап 5b-1) нагревание смеси.

19. Способ по п.18, дополнительно включающий после этапа 5b-1) этап 5b-2) добавление ацетона в количестве, достаточном для достижения отношения об./об. ацетон:вода 85:15.

20. Способ по п.18, в котором смесь нагревают до температуры от 40°C до 55°C.

21. Способ по п.20, дополнительно включающий после этапа 5b-1) этап 5b-2) добавление ацетона в количестве, достаточном для достижения отношения об./об. ацетон:вода 85:15.

22. Способ по п.21, дополнительно включающий после этапа 5b-2) доведение температуры смеси до 50°C.

23. Способ по п.15, дополнительно включающий добавление затравочного полиморфа дигидрохлорида соединения А с формированием взвеси.

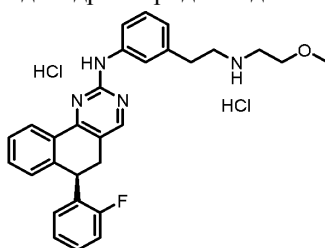
24. Способ по п.23, дополнительно включающий один или несколько этапов, выбранных из следующего: перемешивание взвеси; охлаждение взвеси после перемешивания; нагревание взвеси и добавление ацетона; охлаждение взвеси после добавления ацетона; и промывание и фильтрование взвеси для получения полиморфа дигидрохлорида соединения А.

25. Способ по п.23, дополнительно включающий после добавления затравочного полиморфа добавление ацетона в количестве, достаточном для достижения отношения об./об. ацетон:вода 95:5.

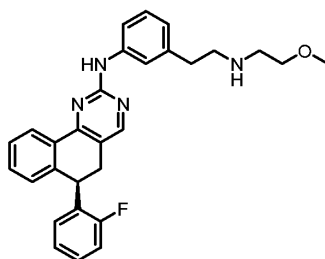
26. Способ по п.23, дополнительно включающий после добавления затравочного полиморфа охлаждение смеси до температуры от 20°C до 40°C.

27. Способ по п.26, дополнительно включающий после охлаждения смеси добавление ацетона в количестве, достаточном для достижения отношения об./об. ацетон:вода 95:5.

28. Способ получения полиморфа дигидрохлорида соединения А по п.1:



включающий этап 5a-0) объединение соединения А (1,0 экв.) и ацетона (8 об.)



(А) ,

этап 5a-1) взаимодействие соединения А с 1,9 М НСl (2,1 экв.) при 50-55°C;

этап 5a-2) добавление ацетона (4 об.);

этап 5a-3) добавление затравочного полиморфа дигидрохлорида соли соединения А;

этап 5a-4) добавление ацетона (28 об.) при поддержании температуры 50-55°C;

этап 5a-5) охлаждение взвеси до 20-25°C;

где полиморф дигидрохлорида соединения А характеризуется профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пики приблизительно при 14,9, 23,1 и 23,8°2θ с использованием K_α-излучения Cu.

29. Способ по п.28, в котором

на этапе 5a-0 температуру устанавливают на 50-55°C, и перед этапом 5a-1 получают прозрачный раствор;

на этапе 5a-1 НСl добавляют к раствору соединения А в течение 1 часа;

после этапа 5a-1 и перед этапом 5a-2 смесь фильтруют через очищающий фильтр, поддерживая температуру 50-55°C;

на этапе 5a-2 ацетон добавляют в течение 1,75 часа;

на этапе 5a-3, где полиморф затравки дигидрохлорида соединения А добавляют в количестве 1 мас.%;

на этапе 5a-4 ацетон добавляют в течение 4,25 часа;

на этапе 5a-5 взвесь охлаждают до 20-25°C в течение 2,5 часов и перемешивают еще 4,5 часа.

30. Способ по любому из пп.1-29, где полиморф дигидрохлорида соединения А характеризуется профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пики приблизительно при 10,6, 14,9, 23,1, 23,8 и 24,8°2θ с использованием K_α-излучения Cu.

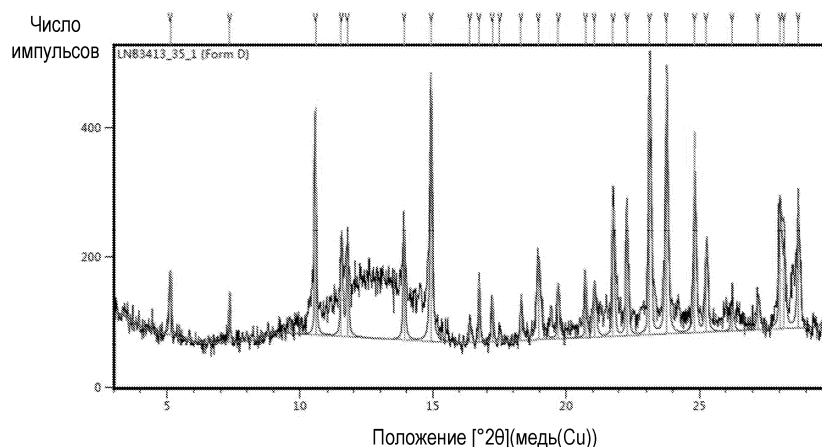
31. Способ по любому из пп.1-29, где полиморф дигидрохлорида соединения А характеризуется

профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пики приблизительно при 10,6, 13,9, 14,9, 21,8, 22,3, 23,1, 23,8, 24,8, 28,1 и 28,7°2 θ с использованием K α -излучения Cu.

32. Способ по любому из пп.1-29, где полиморф дигидрохлорида соединения А характеризуется профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пики приблизительно при 10,6, 11,6, 13,9, 14,9, 19,0, 21,8, 22,3, 23,1, 23,8, 24,8, 25,3, 28,1, 28,2 и 28,7°2 θ с использованием K α -излучения Cu.

33. Способ получения фармацевтической композиции, включающий получение полиморфа дигидрохлорида соединения А способом, определенным по любому из пп.1-32, и комбинирование полиморфа дигидрохлорида соединения А с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым эксципиентом или носителем.

34. Фармацевтическая композиция, содержащая (i) полиморф дигидрохлорида соединения А, полученный в соответствии со способом, определенным по любому из пп.1-32, (ii) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент или носитель.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2