

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **043251**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.05.02

(21) Номер заявки
202190036

(22) Дата подачи заявки
2019.06.21

(51) Int. Cl. **C07D 487/04** (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) **КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ ФОРМА СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ИНГИБИРОВАНИЯ АКТИВНОСТИ CDK4/6 И ЕЕ ПРИМЕНЕНИЕ**

(31) PCT/CN2018/092194

(32) 2018.06.21

(33) CN

(43) 2021.03.24

(86) PCT/CN2019/092239

(87) WO 2019/242719 2019.12.26

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**БЕТТА ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ КО.,
ЛТД (CN)**

(72) Изобретатель:
**Ван Ицянь, Чжан Чуньхуэй, Ван
Цзябин, Дин Лемин (CN)**

(74) Представитель:
Хмара М.В. (RU)

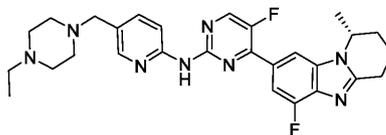
(56) WO-A1-2018113771

CN-A-107849012

CN-A-106608879

WANG, Y. et al. "Design and Synthesis of 4-(2,3-dihydro-1H-benzo-[d]pyrrolo-[1,2-a]-imidazol-7-yl)-N-(5-(piperazin-1-yl-methyl)-pyridine-2-yl)-pyrimidin-2-amine as a Highly Potent and Selective Cyclin-Dependent Kinases 4 and 6 Inhibitors and the Discovery of Structure-Activity Relationships", Biorganic & Medicinal Chemistry Letters, Vol. 28, No. 5, 31 January 2018 (2018-01-31), ISSN: 1464-3405, p. 974-978

(57) Изобретение относится к солевой форме (R)-N-(5-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-5-фтор-4-(6-фтор-1-метил-1,2,3,4-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-a]пиридин-8-ил)пиримидин-2-амин (соединение I), как показано в структурной формуле (I) или его кристаллической форме и также относится к способу получения солевой формы соединения I и/или его кристаллической формы, фармацевтической композиции, содержащей солевую форму и/или кристаллическую форму, и их применению в получении лекарственных средств для лечения заболеваний, болезней или состояний, или способу лечения заболеваний, болезней или состояний.



Соединение I

B1**043251****043251****B1**

Область изобретения

Изобретение относится к солям и кристаллическим формам (R)-N-(5-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-5-фтор-4-(6-фтор-1-метил-1,2,3,4-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)пиримидин-2-амин; изобретение также относится к способу получения соединения и его кристаллической формы и родственного промежуточного соединения, его фармацевтической композиции и его применению в ингибировании активности CDK 4/6. Настоящее изобретение также относится к способам лечения заболеваний, расстройств или состояний, ассоциированных с модуляцией CDK 4/6, с использованием по меньшей мере одного из упомянутых выше соединений или кристаллических форм и фармацевтических композиций.

Предшествующий уровень техники

Циклин-зависимые киназы (CDK - от англ. Cyclin-dependent kinase), класс серин/треониновых протеинкиназ, участвуют в регуляции клеточного цикла, инициации транскрипции и контроле определенных метаболических каскадов. Комплексы CDK-циклин образуются посредством разных CDK и циклинов, и, если активность CDK не регулируется, пролиферация клеток выходит из-под контроля, и может прямо или опосредованно вызывать нестабильность генома (повышенный уровень мутации ДНК, хромосомная делеция и т.п.) и хромосомная нестабильность (изменение числа хромосом).

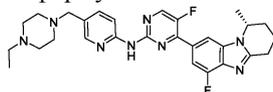
CDK имеют более чем 20 подтипов, CDK1, CDK2, CDK4, CDK6 и т. п., участвующие в регуляции клеточного цикла; CDK7, CDK8, CDK9, CDK11 и т. п., участвующие в регуляции транскрипции; и другие киназы, включая CDK3, CDK5 и т.п. CDK4/6 (циклин-зависимые киназы 4 и 6) представляет собой ключевой фактор для регуляции клеточного цикла, мутации клеточного цикла, ассоциированные с раком, главным образом существуют на G1 и процессах перехода G1/S, CDK4/6 и Циклин D объединяются с образованием киназоактивного комплекса, посредством фосфорилирования продукта гена-супрессора опухолей Rb pRb высвобождается связанный транскрипционный фактор E2F; инициируется транскрипция генов, ассоциированных с S-фазой, вызывая прохождение клетками контрольной точки и переход от фазы G1 к фазе S. CDK4/6-специфичная активация тесно связана с пролиферацией некоторых опухолей. Приблизительно 80% человечески опухолей имеют нарушения в циклин D-CDK4/6-INK4-Rb пути. Ингибиторы CDK4/6 блокируют клеточный цикл на фазе G1 и, таким образом, действуют, ингибируя пролиферацию опухолей.

Разработка лекарственного средства, направленного на киназы CDK4/6, является значимой областью, и противоопухолевая мишень имеет преимущества в том, что: (1) наиболее пролиферирующие клетки зависят от CDK2 или CDK4/6-пролиферации, а ингибиторы CDK4/6 не демонстрируют цитотоксичность "пан-CDK-ингибиторов", как например миелосупрессия и реакции кишечника; (2) доклинические эксперименты показывают, что если уровень циклина D повышается или p16INK4a инактивирован, чувствительность клеток к лекарственным средствам может быть повышена, и направленное действие лекарственных средств может увеличиваться до некоторой степени в связи с явлением опухолевых клеток относительно нормальных клеток.

В международной заявке PCT PCT/CN2017/117950 описан класс производных бензимидазола, полезных в качестве ингибиторов протеинкиназ CDK 4/6, большинство из которых эффективны в ингибировании CDK 4 и CDK 6. Поскольку сохраняется неудовлетворенная потребность в терапевтических вариантах для опосредованных киназами заболеваний, авторы изобретения дополнительно осуществляют скрининг солевых форм производных бензимидазола вроде и их кристаллических форм для удовлетворения медицинских потребностей пациента.

Краткое изложение сущности изобретения

Настоящее изобретение относится к соли и кристаллической форме (R)-N-(5-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-5-фтор-4-(6-фтор-1-метил-1,2,3,4-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)пиримидин-2-амин, представленного формулой I

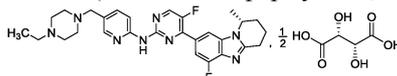


Формула I (соединение I)

Соли формулы I

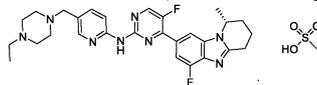
В некоторых воплощениях соль образована кислотой и соединением I. Соль может существовать в разных физических формах. В частности, соль может быть представлена в виде раствора, суспензии или в виде твердого вещества. В некоторых воплощениях соль соединения представляет собой твердое вещество. Когда соединение представляет собой твердое вещество, соединение может быть аморфным, кристаллическим или их смесью. Соли соединения I с двумя кислотами приведены в качестве примера ниже. Соли представляют собой соль винной кислоты и соль метансульфоновой кислоты, соответственно. В некоторых воплощениях соль винной кислоты представляет собой соль L-винной кислоты. Структура соли L-винной кислоты и соли метансульфоновой кислоты соединения I показана, как в формуле II, так и формуле III.

Соль L-винной кислоты соединения I (соединение формулы II, соединение II)



Формула II (соединение II)

Соль метансульфоновой кислоты соединения I (соединение формулы III, соединение III)



Формула III (соединение III)

Согласно настоящему изобретению также предложены разные кристаллические формы соединения II и соединения III, описанные выше. В частности представлено следующее.

Кристаллическая форма А соединения II.

Согласно настоящему изобретению предложена кристаллическая форма А соединения II.

В некоторых воплощениях кристаллическую форму А соединения II можно идентифицировать посредством рентгеновской порошковой дифракции. В некоторых воплощениях рентгеновская порошковая дифрактограмма кристаллической формы А соединения II имеет характеристические пики при угле дифракции 2θ $4,4\pm 0,2^\circ$, $23,6\pm 0,2^\circ$ и $26,9\pm 0,2^\circ$. Для удобства, настоящее изобретение называется кристаллической формой А.

В некоторых воплощениях рентгеновская порошковая дифрактограмма кристаллической формы А имеет характеристические пики при угле дифракции 2θ $4,4\pm 0,2^\circ$, $8,7\pm 0,2^\circ$, $10,8\pm 0,2^\circ$, $18,4\pm 0,2^\circ$, $23,6\pm 0,2^\circ$ и $26,9\pm 0,2^\circ$.

В некоторых воплощениях рентгеновская порошковая дифрактограмма кристаллической формы А имеет характеристические пики при угле дифракции 2θ $4,4\pm 0,2^\circ$, $8,7\pm 0,2^\circ$, $10,8\pm 0,2^\circ$, $15,9\pm 0,2^\circ$, $18,4\pm 0,2^\circ$, $23,6\pm 0,2^\circ$ и $26,9\pm 0,2^\circ$.

В некоторых воплощениях кристаллическая форма А соединения II в настоящем изобретении может быть идентифицирована с использованием дифференциальной сканирующей калориметрии. В некоторых воплощениях кристаллическая форма А имеет кривую дифференциальной сканирующей калориметрии, как показано по существу в 11. На кривой ДСК (дифференциальная сканирующая калориметрия) кристаллическая форма А имеет эндотермический пик при примерно $230,1\sim 233,1^\circ\text{C}$. Результаты дифференциальной сканирующей калориметрии определены посредством ДСК 200F3 240-20-0954-L от NETZSCH (газ продувки: азот; скорость потока: 60 мл/мин; скорость нагрева: $10^\circ\text{C}/\text{мин}$, диапазон анализа: $30^\circ\text{C}\sim 300^\circ\text{C}$).

В некоторых воплощениях кристаллическая форма А соединения II в настоящем изобретении имеет содержание L-винной кислоты примерно 12,01-13,27%, которое может быть идентифицировано с использованием ионной хроматографии, детектирования по проводимости и расчета содержания главного компонента с использованием метода внешнего стандарта.

В некоторых воплощениях кристаллическая форма А соединения II в настоящем изобретении может быть идентифицирована посредством ^1H ЯМР (ядерный магнитный резонанс), результаты ^1H ЯМР выглядят следующим образом: ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ млн $^{-1}$: 1.01-1.04 (t, 3H, CH₃, J=5,3 Гц), 1.50-1.52 (d, 3H, CH₃, J=6,5 Гц), 1.93-1.95 (m, 2H, CH₂), 2.03-2.06 (m, 1H, CH₂), 2.16-2.19 (m, 1H, CH₂), 2.50 (s, 8H, CH₂), 2.57 (s, 2H, CH₂), 2.93-3.09 (m, 2H, CH₂), 3.47 (s, 1H, CH₂), 4.02 (s, 1H, CH), 4.79 (s, 1H, CH), 7.68-7.70 (d, 1H, CH, J=10,5), 7.71-7.73 (d, 1H, Ar-H, J=12,5), 8.12 (s, 1H, Ar-H), 8.20 (s, 1H, Ar-H), 8.21 (s, 1H, Ar-H), 8.68-8.69 (d, 1H, Ar-H, J=3,5), 10.03 (s, 1H, N-H).

Предпочтительно, чистота кристаллической формы А выше или равна 85%.

Предпочтительно, чистота кристаллической формы А выше или равна 95%.

Предпочтительно, чистота кристаллической формы А выше или равна 99%.

Предпочтительно, чистота кристаллической формы А выше или равна 99,5%.

Предпочтительно, кристаллическая форма А представляет собой ангидрид.

Кристаллическая форма А соединения II, предложенная настоящим изобретением, имеет следующие характеристики: хорошая кристалличность, слабая гигроскопичность и хорошая стабильность, и имеет приемлемую пероральную биодоступность.

Кристаллическая форма В соединения II.

Согласно настоящему изобретению также предложена еще одна кристаллическая форма соединения II, которая, для удобства, называется кристаллической формой В в настоящем изобретении. Кристаллическая форма В приблизительно имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, как показано на фиг. 2.

Предпочтительно, чистота кристаллической формы В выше или равна 85%.

Предпочтительно, чистота кристаллической формы В выше или равна 95%.

Предпочтительно, чистота кристаллической формы В выше или равна 99%.

Предпочтительно, чистота кристаллической формы В выше или равна 99,5%.

Предпочтительно, кристаллическая форма В представляет собой ангидрид.

Кристаллическая форма С соединения II.

Согласно настоящему изобретению также предложена еще одна кристаллическая форма соединения II, которая, для удобства, называется кристаллической формой С в настоящем изобретении. Кристаллическая форма С приблизительно имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, как показано на фиг. 3.

Предпочтительно, чистота кристаллической формы С выше или равна 85%.

Предпочтительно, чистота кристаллической формы С выше или равна 95%.

Предпочтительно, чистота кристаллической формы С выше или равна 99%.

Предпочтительно, чистота кристаллической формы С выше или равна 99,5%.

Согласно настоящему изобретению предложена аморфная форма соединения II или его сольват, аморфная форма приблизительно имеет рентгеновскую порошковую дифракцию, как показано на фиг. 4.

Согласно настоящему изобретению также предложена фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество кристаллической формы А, кристаллической формы В и/или кристаллической формы С соединения II.

Согласно настоящему изобретению дополнительно предложены предпочтительные воплощения фармацевтической композиции, описанные выше.

Предпочтительно, фармацевтическая композиция содержит терапевтически эффективное количество кристаллической формы А, кристаллической формы В и/или кристаллической формы С соединения II и фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, вспомогательные средства или носители.

Предпочтительно, фармацевтическая композиция содержит терапевтически эффективное количество кристаллической формы А соединения II и фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, вспомогательные средства или носители.

Предпочтительно, фармацевтическая композиция содержит терапевтически эффективное количество кристаллической формы А, кристаллической формы В и/или кристаллической формы С соединения II и по меньшей мере еще один активный ингредиент.

Предпочтительно, фармацевтическая композиция содержит терапевтически эффективное количество кристаллической формы А соединения II и по меньшей мере еще один активный ингредиент.

Предпочтительно, фармацевтическая композиция представляет собой пероральную композицию.

Предпочтительно, фармацевтическая композиция представляет собой таблетку или капсулу.

Согласно настоящему изобретению также предложено применение кристаллической формы А, кристаллической формы В и/или кристаллической формы С соединения II в изготовлении лекарственного средства для лечения заболевания, расстройства или состояния у пациента, где заболевание, расстройство или состояние опосредовано CDK, такой как CDK4 и/или CDK6.

Согласно настоящему изобретению также предложены предпочтительные воплощения кристаллической формы А, кристаллической формы В и/или кристаллической формы С соединения II.

Предпочтительно, заболевание, расстройство или состояние представляет собой рак и/или пролиферативное заболевание.

Предпочтительно, заболевание, расстройство или состояние представляет собой рак толстой кишки, рак прямой кишки, мантийноклеточную лимфому, множественную миелому, рак молочной железы, рак предстательной железы, глиобластому, плоскоклеточный рак пищевода, липосаркому, Т-клеточную лимфому, меланому, рак поджелудочной железы, рак головного мозга или рак легкого.

Предпочтительно, заболевание, расстройство или состояние представляет собой рак молочной железы.

Согласно настоящему изобретению также предложен способ лечения заболевания, расстройства или состояния у пациента посредством введения пациенту кристаллической формы А, кристаллической формы В и/или кристаллической формы С соединения II.

Кроме того, согласно настоящему изобретению предложены предпочтительные воплощения способа лечения заболевания, расстройства или состояния у пациента с заболеванием, расстройством или состоянием кристаллической формой А, кристаллической формой В и/или кристаллической формой С соединения II.

Предпочтительно, заболевание, расстройство или состояние опосредовано CDK, такой как CDK4 и/или CDK6.

Предпочтительно, заболевание, расстройство или состояние представляет собой рак и/или пролиферативное заболевание.

Предпочтительно, заболевание, расстройство или состояние представляет собой рак толстой кишки, рак прямой кишки, мантийноклеточную лимфому, множественную миелому, рак молочной железы, рак предстательной железы, глиобластому, плоскоклеточный рак пищевода, липосаркому, Т-клеточную лимфому, меланому, рак поджелудочной железы, рак головного мозга или рак легкого.

Предпочтительно, заболевание, расстройство или состояние представляет собой рак молочной железы.

Кристаллическая форма D соединения III.

Согласно настоящему изобретению предложена кристаллическая форма соединения III и/или его

сольват, для удобства, настоящее изобретение называется кристаллической формой D. Кристаллическая форма D приблизительно имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, как показано на фиг. 5.

Предпочтительно, чистота кристаллической формы D выше или равна 85%.

Предпочтительно, чистота кристаллической формы D выше или равна 95%.

Предпочтительно, чистота кристаллической формы D выше или равна 99%.

Предпочтительно, чистота кристаллической формы D выше или равна 99,5%.

Предпочтительно, кристаллическая форма D представляет собой ангидрид.

Кристаллическая форма E соединения III.

Согласно настоящему изобретению предложена кристаллическая форма соединения III и/или его сольват, для удобства, настоящее изобретение называется кристаллической формой E. Кристаллическая форма E приблизительно имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, как показано на фиг. 6.

Предпочтительно, чистота кристаллической формы E выше или равна 85%.

Предпочтительно, чистота кристаллической формы E выше или равна 95%.

Предпочтительно, чистота кристаллической формы E выше или равна 99%.

Предпочтительно, чистота кристаллической формы E выше или равна 99,5%.

Предпочтительно, кристаллическая форма E представляет собой дигидрат.

Кристаллическая форма F соединения III.

Согласно настоящему изобретению предложена кристаллическая форма соединения III и/или его сольват, для удобства, настоящее изобретение называется кристаллической формой F. Кристаллическая форма F приблизительно имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, как показано на фиг. 7.

Предпочтительно, чистота кристаллической формы F выше или равна 85%.

Предпочтительно, чистота кристаллической формы F выше или равна 95%.

Предпочтительно, чистота кристаллической формы F выше или равна 99%.

Предпочтительно, чистота кристаллической формы F выше или равна 99,5%.

Предпочтительно, кристаллическая форма F представляет собой 1,5 гидрат.

Кристаллическая форма G соединения III.

Согласно настоящему изобретению предложена кристаллическая форма соединения III и/или его сольват, для удобства, настоящее изобретение называется кристаллической формой G. Кристаллическая форма G приблизительно имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, как показано на фиг. 8.

Предпочтительно, чистота кристаллической формы G выше или равна 85%.

Предпочтительно, чистота кристаллической формы G выше или равна 95%.

Предпочтительно, чистота кристаллической формы G выше или равна 99%.

Предпочтительно, чистота кристаллической формы G выше или равна 99,5%.

Предпочтительно, кристаллическая форма G представляет собой 2,5 гидрат.

Согласно настоящему изобретению также предложена аморфная форма соединения III и/или его сольват, аморфная форма приблизительно имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, как показано на фиг. 9.

Кроме того, согласно настоящему изобретению предложена фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество кристаллической формы D, кристаллической формы E, кристаллической формы F и/или кристаллической формы G соединения III.

Согласно настоящему изобретению также предложены предпочтительные воплощения фармацевтической композиции:

Предпочтительно, фармацевтическая композиция содержит терапевтически эффективное количество кристаллической формы D, кристаллической формы E, кристаллической формы F и кристаллической формы G соединения III и фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, вспомогательные средства или носители.

Предпочтительно, фармацевтическая композиция содержит терапевтически эффективное количество кристаллической формы D, кристаллической формы E, кристаллической формы F и кристаллической формы G соединения III и по меньшей мере еще один активный ингредиент.

Предпочтительно, фармацевтическая композиция представляет собой пероральную композицию.

Предпочтительно, фармацевтическая композиция представляет собой таблетку или капсулу.

Согласно настоящему изобретению также предложено применение кристаллической формы D, кристаллической формы E, кристаллической формы F и/или кристаллической формы G соединения III в изготовлении лекарственного средства для лечения заболевания, расстройства или состояния у пациента, где заболевание, расстройство или состояние опосредовано CDK, такой как CDK4 и/или CDK6.

Согласно настоящему изобретению также предложены предпочтительные воплощения применения кристаллической формы D, кристаллической формы E, кристаллической формы F и/или кристаллической формы G соединения III.

Предпочтительно, заболевание, расстройство или состояние представляет собой рак и/или пролиферативное заболевание.

Предпочтительно, заболевание, расстройство или состояние представляет собой рак толстой кишки, рак прямой кишки, мантийноклеточную лимфому, множественную миелому, рак молочной железы, рак

предстательной железы, глиобластому, плоскоклеточный рак пищевода, липосаркому, Т-клеточную лимфому, меланому, рак поджелудочной железы, рак головного мозга или рак легкого.

Предпочтительно, заболевание, расстройство или состояние представляет собой рак молочной железы.

Согласно настоящему изобретению также предложен способ лечения заболевания, расстройства или состояния у пациента посредством введения пациенту кристаллической формы D, кристаллической формы E, кристаллической формы F и/или кристаллической формы G соединения III.

Кроме того, согласно настоящему изобретению предложены предпочтительные воплощения способа лечения заболевания, расстройства или состояния у пациента посредством введения пациенту кристаллической формы D, кристаллической формы E, кристаллической формы F и/или кристаллической формы G соединения III.

Предпочтительно, заболевание, расстройство или состояние опосредовано CDK, такой как CDK4 и/или CDK6.

Предпочтительно, заболевание, расстройство или состояние представляет собой рак и/или пролиферативное заболевание.

Предпочтительно, заболевание, расстройство или состояние представляет собой рак толстой кишки, рак прямой кишки, мантийноклеточную лимфому, множественную миелому, рак молочной железы, рак предстательной железы, глиобластому, плоскоклеточный рак пищевода, липосаркому, Т-клеточную лимфому, меланому, рак поджелудочной железы, рак головного мозга или рак легкого.

Предпочтительно, заболевание, расстройство или состояние представляет собой рак молочной железы.

В некоторых воплощениях согласно настоящему изобретению предложена кристаллическая форма соли соединения I, кристаллическая форма получена посредством следующих стадий:

1) суспендирование (R)-N-(5-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-5-фтор-4-(6-фтор-1-метил-1,2,3,4-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-a]пиридин-8-ил)пиримидин-2-амин (соединение I) в воде и/или водорастворимом органическом растворителе, получение суспензии;

2) нагревание суспензии до 50°C или больше;

3) поддержание температуры на уровне 50°C или больше, добавление кислоты к суспензии и проведение обработки подкислением, получение прозрачного раствора;

4) охлаждение прозрачного раствора до комнатной температуры, фильтрование при перемешивании, сушка фильтровального осадка, получение кристаллической формы соли соединения I.

В частности, кислота представляет собой L-винную кислоту на стадии 3), кристаллическая форма на стадии 4) представляет собой кристаллическую форму соли L-винной кислоты соединения I.

В частности, кислота представляет собой метансульфоновую кислоту на стадии 3), кристаллическая форма на стадии 4) представляет собой кристаллическую форму метансульфоновой кислоты соединения I.

В некоторых воплощениях кристаллическая форма A соединения II получена посредством следующих стадий.

Растворение соединения I в метаноле при 50-70°C с получением прозрачного раствора, растворение L-винной кислоты в метаноле, добавление раствора L-винной кислоты в метаноле по каплям к раствору соединения I в метаноле, фильтрование после перемешивания, сушка фильтровального осадка при 40-70°C, получение кристаллической формы A соединения II.

В некоторых воплощениях способ получения кристаллической формы B соединения II, включающий следующее.

Добавление воды и ацетона к кристаллической форме A соединения II, получение прозрачного раствора, перемешивание после фильтрования, затем перемешивание при 0-20°C, осаждение твердого вещества, сушку после центрифугирования, получение кристаллической формы B соединения II.

В некоторых воплощениях способ получения кристаллической формы C соединения II, включающий следующее.

При помешивании, 1-03 (100 г), безводный метанол (1 л) последовательно добавляют в 2-л реакционный котел, нагревают до 65°C. После осветления реакционной смеси на протяжении 0,5 ч, по каплям добавляют раствор L-винной кислоты в метаноле (раствор 30,09 г винной кислоты в 100 мл безводного метанола). Время капания контролируют в течение 45-60 мин. После завершения капания, раствор нагревают при 65°C в течение 4 ч. Затем добавляют раствор L-винной кислоты в метаноле (раствор 7,48 г винной кислоты в 100 мл безводного метанола). Время капания контролируют в течение 30-45 мин. После завершения капания, раствор нагревают при 65°C в течение 1,5 ч. Затем, добавляют раствор L-винной кислоты в метаноле (раствор 8,55 г винной кислоты в 100 мл безводного метанола). Время капания контролируют на протяжении 30-45 мин. После завершения капания раствор нагревают при 65°C в течение 1,5 ч. Раствор охлаждают до ниже 10°C, фильтруют, фильтровальный осадок промывают метанолом (100 мл × 2), затем сушат в вакууме при 45°C в течение 36 ч, получают 109,4 г светло-желтого кристаллического порошка, который представляет собой соль L-винной кислоты соединения II. Порошок иден-

тифицируют посредством рентгеновской порошковой дифракции. Результат показывает, что кристаллическая форма представляет собой кристаллическую форму С соли L-винной кислоты соединения II.

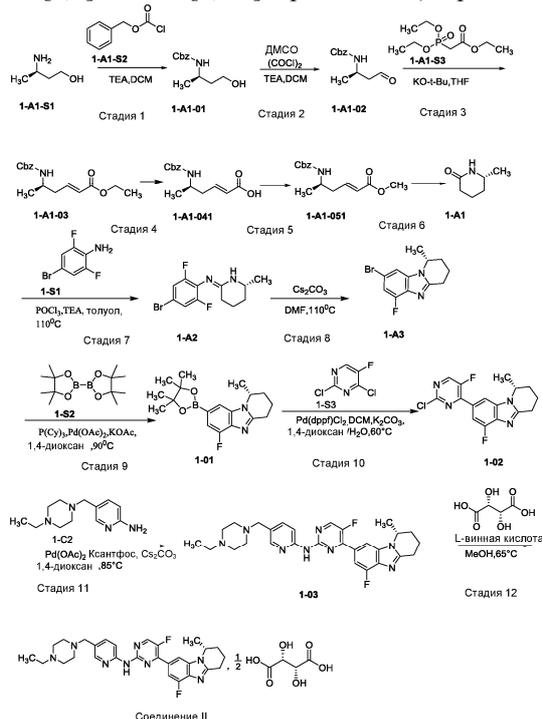
В некоторых воплощениях способ получения аморфной формы соединения II включает следующее.

К кристаллической форме А соединения II добавляют трифторэтанол, получают прозрачный раствор, затем прозрачный раствор концентрируют при пониженном давлении и получают аморфную форму соединения II.

Аморфная форма соединения II легко образует форму В соединения II при воздействии влаги в окружающей среде с комнатной температурой.

Аморфная форма соединения II легко превращается в кристаллическую форму В соединения II под воздействием воды при комнатной температуре.

Так, например, согласно настоящему изобретению также предложен способ получения соли L-винной кислоты (соединение II) (R)-N-(5-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-5-фтор-4-(6-фтор-1-метил-1,2,3,4-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-a]пиридин-8-ил)пиримидин-2-амин, включающий



TEA - от англ. triethanolamine - триэтаноламин,

DCM - от англ. dichloromethane - дихлорметан,

THF - от англ. tetrahydrofuran - тетрагидрофуран,

DMF - от англ. N,N-dimethylformamide - N,N-диметилформамид,

В некоторых воплощениях способ получения кристаллической формы D соединения III, включающий следующее.

Соединение I растворяют в метаноле при 50-70°C, метансульфоновую кислоту растворяют в метаноле. Раствор метансульфоновой кислоты в метаноле по каплям добавляют к раствору соединения I. После перемешивания по каплям добавляют простой изопропиловый эфир, медленно осаждают твердое вещество, фильтровальный осадок сушат при 40-70°C, получают твердое вещество. Простой изопропиловый эфир по каплям добавляют к маточной жидкости, фильтруют после перемешивания, фильтровальный осадок сушат при 40-70°C, получают твердое вещество. Полученное выше твердое вещество непрерывно сушат, получают кристаллическую форму D соединения III.

В некоторых воплощениях способ получения кристаллической формы E соединения III, включающий следующее.

Кристаллическую форму D соединения III помещают при комнатной температуре во влажность ОВ (относительная влажность) 52% на 1-4 суток, получают кристаллическую форму E соединения III.

В некоторых воплощениях способ получения кристаллической формы F соединения III, включающий следующее.

Кристаллическую форму E соединения III помещают при комнатной температуре во влажность ОВ 44% на 1-14 суток, получают кристаллическую форму F соединения III.

В некоторых воплощениях способ получения кристаллической формы G соединения III, включающий следующее.

Кристаллическую форму D соединения III помещают при комнатной температуре во влажность ОВ 97% на 1-4 суток, получают кристаллическую форму G соединения III.

В некоторых воплощениях способ получения аморфной формы соединения III, включающий следующее.

Кристаллическую форму D соединения III растворяют в воде, затем смесь концентрируют при пониженном давлении, получают вязкое твердое вещество, которое представляет собой аморфную форму соединения III.

Аморфная форма соединения III является нестабильной, когда количество увеличивается до 50 мг, которая превращается в кристаллическую форму.

Все кристаллические формы по изобретению по существу являются чистыми.

Термин "по существу чистый", в том виде, к которому он используется в данном документе, означает, что по меньшей мере 85 масс.%, предпочтительно по меньшей мере 95 масс.%, более предпочтительно по меньшей мере 99 масс.%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 99,5 масс.% кристаллической формы в соединении формулы I присутствует в настоящем изобретении, главным образом в форме A, форме B и/или форме C.

Как описано в данном документе, новые кристаллические формы могут быть идентифицированы посредством рентгеновской порошковой дифрактограммы, однако, специалистам в данной области будет понятно, что интенсивности пиков и/или условия пиков рентгеновской порошковой дифракции могут варьировать от одного экспериментального условия к другому, как например, разные условия анализа дифракции и/или предпочтительная ориентация, и т.д. В то же время, измеренное значение 2θ будет иметь погрешность примерно $\pm 0,2^\circ$ за счет разной точности разных приборов. Однако, известно, что величина относительной интенсивности пика является более зависимой, чем положение пика, от определенных измеряемых свойств образца, таких как размер кристаллов в образце, ориентация кристаллов и чистота анализируемого вещества. Таким образом, возможно демонстрировать отклонения интенсивности пика в интервале примерно $\pm 20\%$ или больше. Однако, несмотря на погрешность эксперимента, инструментальную погрешность и предпочтение ориентации, специалист в данной области может также получить достаточную информацию для идентификации кристаллической формы на основе данных XRD (от англ. X-ray powder diffraction - рентгеновская порошковая дифракция), предложенных в данном патенте.

В настоящем изобретении фраза "имеющий рентгеновскую порошковую дифрактограмму, как показано на фиг. 1" или "имеющий рентгеновскую порошковую дифрактограмму, как показано на фиг. 2" означает, что на рентгеновской порошковой дифрактограмме показан основной пик, как показано на фиг. 1 или 2, где основной пик сравнивается с самым высоким пиком на фиг. 1 или 2, чья относительная интенсивность обозначена как 100%. Те пики, имеющие значения относительной интенсивности больше 10%, предпочтительно больше 30%.

В настоящем изобретении ссылка на "добавление метанола/ацетона" и тому подобное в способе получения кристаллической формы означает, что сначала добавляют метанол и затем добавляют ацетон, и аналогично "этанол/вода" означает, что сначала добавляют этанол и затем добавляют воду; кроме того, "трифторэтанол/этилацетат" означает, что сначала добавляют трифторэтанол и затем добавляют этилацетат. Аналогично, например, "растворитель 1/растворитель 2" означает, что сначала добавляют растворитель 1 и затем добавляют растворитель 2"; под фразой "растворитель 2/растворитель 1" подразумевается, что сначала добавляют растворитель 2 с последующим добавлением растворителя 1.

В настоящем изобретении термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству соединения/кристаллической формы, которое, при введении субъекту, является достаточным для того, чтобы вызывать действие такого лечения заболевания, расстройства или симптома в лечении заболевания или по меньшей мере одного клинического симптома заболевания или расстройства. "Терапевтически эффективное количество" может варьировать в зависимости от соединения, заболевания, расстройства и/или симптома данного заболевания или расстройства, тяжести заболевания, расстройства и/или симптома заболевания или расстройства, возраста пациента, подлежащего лечению, и/или массы пациента, подлежащего лечению, и т.д., в любом конкретном случае, соответствующее количество будет очевидно специалистам в данной области. Оно также может быть определено посредством рутинного экспериментирования. Термин "терапевтически эффективное количество" в случае комбинированной терапии относится к общему количеству предмета комбинирования, эффективному для лечения заболевания, расстройства или состояния.

Все лекарственные формы фармацевтических композиций по настоящему изобретению могут быть получены традиционными способами в фармацевтической области, например, посредством смешивания активного ингредиента с одним или более вспомогательными ингредиентами и затем получения желательной лекарственной формы.

Термин "фармацевтически приемлемый носитель" относится к общепринятому фармацевтическому носителю, подходящему для желательной фармацевтической композиции, например: растворителям, вспомогательным веществам, таким как вода, разные органические растворители и т.п.; наполнителям, таким как крахмал, сахароза и т.п.; связующим веществам, таким как производные целлюлозы, альгинаты, желатин и поливинилпирролидон (ПВП); увлажнителям, таким как глицерин; разрыхлителям, таким

как агар-агар, карбонат кальция и бикарбонат натрия; стимуляторам всасывания, таким как соединения четвертичного аммония; поверхностно-активному веществу, такому как цетиловый спирт; носителям-поглотителям, таким как каолин и бентонит; смазывающим веществам, таким как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, полиэтиленгликоль и т.п., можно дополнительно добавлять к фармацевтическим композициям с другими фармацевтически приемлемыми адьювантами, такими как диспергирующие агенты, стабилизирующие агенты, загустители, комплексообразующие агенты, буферные агенты, усилители проникновения, полимеры, корригенты, подсластители красители. Предпочтительно используют адьюванты, подходящие для желательной лекарственной формы и желательного способа введения.

Термин "заболевание, расстройство" или "состояние" относится к любому заболеванию, расстройству, симптому или признаку.

Описание графических материалов

Фиг. 1 - дифрактограмма XRD кристаллической формы А соединения II (маленький образец, номер партии: 1072P04-A14S01).

Фиг. 2 - дифрактограмма XRD кристаллической формы В.

Фиг. 3 - дифрактограмма XRD кристаллической формы С соединения II.

Фиг. 4 - дифрактограмма XRD аморфной формы соединения II.

Фиг. 5 - дифрактограмма XRD кристаллической формы D соединения III.

Фиг. 6 - дифрактограмма XRD кристаллической формы E соединения III.

Фиг. 7 - дифрактограмма XRD кристаллической формы F соединения III.

Фиг. 8 - дифрактограмма XRD кристаллической формы G соединения III.

Фиг. 9 - дифрактограмма XRD аморфной формы соединения III.

Фиг. 10: дифрактограмма XRD кристаллической формы А соединения II (маленький образец, номер партии: 1072P04-A14S01) в разных условиях стабильности. Снизу вверх, посредством линий 1) - 4), соответственно, изображено следующее:

1) дифрактограмма XRD кристаллической формы А соединения II в случае 0 суток;

2) дифрактограмма XRD кристаллической формы А соединения II при 25°C, при влажности 60% на протяжении 10 суток;

3) дифрактограмма XRD кристаллической формы А соединения II при 40°C, при влажности 75% на протяжении 10 суток;

4) дифрактограмма XRD кристаллической формы А соединения II при 80°C, в условиях сушки на протяжении 24 ч.

Фиг. 11 - кривая ДСК кристаллической формы А соединения II. Абсцисса (ось X) представляет температуру в единицах °C; ордината (ось Y) представляет поток тепла в единицах Вт/г.

Фиг. 12 - дифрактограмма XRD кристаллической формы А соединения II (пилотный образец, номер партии: 20170903).

В приведенных выше фиг. 1-10 и 12, абсциссы (ось X) представляют угол дифракции 2θ в единицах "°"; ординаты (ось Y) представляют интенсивность дифракции в единицах "импульсы".

Примеры

Настоящее изобретение будет дополнительно проиллюстрировано следующими примерами, но не следует делать вывод о том, что настоящее изобретение ограничено объемом примеров. В методиках или способах следующих примеров, где конкретно не описаны конкретные условия, они могут быть выбраны из традиционных способов и условий.

Сокращения:

Cbz-Cl - бензилхлорформиат;

DCM - дихлорметан (от англ. dichloromethane);

DMF - N,N-диметилформамид (от англ. N,N-dimethylformamide);

DMCO - диметилсульфоксид;

ДСК - дифференциальная сканирующая колориметрия;

DVS - динамическая адсорбция паров (от англ. dynamic vapor adsorption);

EtOH - этанол;

EtOAc - этилацетат;

KOAc - ацетат калия;

KO-t-Bu - трет-бутоксид калия;

MeOH - метанол;

P(Cy)₃ - трициклогексилфосфин;

Pd(OAc)₂ - ацетат палладия;

Pd(dppf)Cl₂ - [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]палладия дихлорид;

КТ - комнатная температура;

ОВ - относительная влажность;

TGA - термогравиметрический анализ (от англ. thermogravimetric analysis);

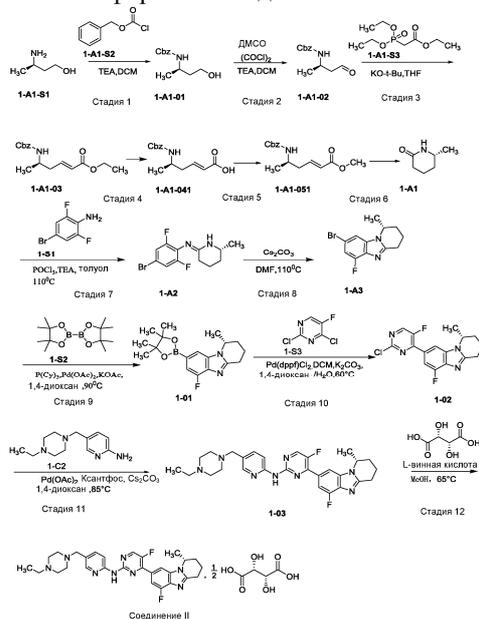
TEA - триэтаноламин (от англ. triethanolamine);

THF - тетрагидрофуран (от англ. tetrahydrofuran);

Ксантафос - 4,5-бис-(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен;

XRD - рентгеновская порошковая дифрактограмма.

Пример 1. Синтез кристаллической формы А соединения II



Синтез 1-A1-01 (стадия 1).

DCM (20 л), 1-A1-S1 (300 г) и Et₃N (390 г) добавляли в 50 реакционный котел и охлаждали до ниже -5°C, затем в приведенную выше смесь по каплям добавляли Cbz-Cl (570 г) в течение 5. После завершения капания, реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и осуществляли реакцию, осуществляли наблюдение TLC (от англ. Thin-layer chromatography - тонкослойная хроматография) (EtOAc:гексан составляет 1:3) до завершения реакции. К реакционной смеси добавляли воду (1,5 л), затем медленно по каплям добавляли концентрированную соляную кислоту (80 мл), pH доводили до 1-2. Органическую фазу отделяли и затем промывали 15 л воды, сушили над безводным Na₂SO₄ в течение 0,5 ч, фильтровали для удаления осушителя, фильтрат собирали и концентрировали. 730 г 1-A1-01 (неочищенный) получали в виде светло-желтой масляной жидкости с выходом 95,4%.

Синтез 1-A1-02 (стадия 2).

В 20 л реакционную колбу добавляли 720 мл DCM, ДМСО (90 г), смесь перемешивали и охлаждали до ниже -65°C в атмосфере азота, затем по каплям добавляли COCl₂ в течение 2 ч. После завершения капания, смесь перемешивали в течение 20 мин при температуре ниже -65°C; затем раствор 1-A1-01 в DCM (143 г/500 мл DCM) по каплям добавляли на протяжении 40 мин. После завершения капания, смесь подвергали реакции в течение 15 мин при температуре ниже -65°C. При температуре ниже -65°C, к смеси по каплям добавляли TEA на протяжении 2 ч. После завершения капания, реакционную смесь нагревали до -20°C, затем добавляли 250 л воды, pH доводили до 1-2 HCl. Органическую фазу отделяли и затем промывали водой (1 л×2), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали с удалением осушителя, фильтрат собирали и концентрировали. 432 г неочищенного 1-A1-02 получали в виде желтой масляной жидкости. Неочищенный продукт непосредственно использовали на следующей стадии.

Синтез 1-A1-03 (стадия 3).

400 мл THF, KOt-Bu (215 г) добавляли в 1 л реакционный котел и охлаждали до 5-15°C, к смеси по каплям добавляли триэтилфосфоацетат (430 г) в течение 50 мин. После окончания капания, раствор 1-A1-02 в THF (431 г/100 мл THF) по каплям добавляли на протяжении 1 ч при температуре ниже 15°C. После окончания капания осуществляли наблюдение TLC (EtOAc:гексан составляет 1:3) до окончания реакции. К реакционной смеси добавляли насыщенный NaCl (1,5 л), собирали фазу THF. Водную фазу экстрагировали DCM (2 л), затем органическую фазу сушили над безводным Na₂SO₄ в течение 0,5 ч, фильтровали с удалением осушителя, фильтрат собирали и концентрировали. Осадок очищали посредством колоночной хроматографии. 390 г 1-A1-03 получали в виде светло-желтой масляной жидкости.

Синтез 1-A1-041 (стадия 4).

Водный раствор NaOH (301 г NaOH /1,5 л воды) добавляли к раствору 1-A1-03 в THF (601 г/2,3 л THF) и нагревали до кипячения с обратным холодильником в течение 3-4 ч в 5 л реакционном котле. Полученную смесь охлаждали до 40-50°C, отстаивали и разделяли, органическую фазу (THF) собирали и концентрировали с получением твердого вещества. Твердое вещество растворяли в воде (20 л), водную фазу последовательно экстрагировали метил-трет-бутиловым эфиром (2 л), EtOAc (2 л), метил-трет-бутиловым эфиром (2 л). Затем pH водной фазы доводили до 1-2 концентрированной HCl, и экстрагиро-

вали EtOAc (1,5 л, 3 л) два раза. Органическую фазу объединяли и сушили над безводным Na₂SO₄ в течение 0,5 ч, фильтровали с удалением осушителя, фильтрат собирали и концентрировали с получением твердого вещества. Твердую фазу суспендировали простым изопропиловым эфиром (3 л) в течение 2 ч, фильтровали с получением твердого вещества. Твердое вещество промывали простым изопропиловым эфиром (1 л). Твердое вещество сушили в течение 3-4 ч при 50°C посредством продувки воздухом. 331 г 1-A1-041 получали в виде светло-желтого твердого вещества с выходом 52,7%.

Синтез 1-051 (стадия 5).

В 50 л реакционный котел добавляли 1-A1-041 (600 г), метанол (25 л), концентрированную H₂SO₄ и нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 3-4 ч. После окончания реакции, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Затем, смесь концентрировали, к полученному осадку добавляли DCM (15 л), затем pH смеси доводили до pH, равного 9-10, посредством K₂CO₃. Органическую фазу собирали, сушили над безводным Na₂SO₄ в течение 0,5 ч, фильтровали для удаления осушителя, фильтрат собирали и концентрировали. 6,37 кг 1-A1-051 получали в виде почти белого твердого вещества с выходом 97,3%.

Синтез 1-A1 (стадия 6).

К 2 л реакционному котлу добавляли 1-A1-051 (500 г), метанол (1,8 л) и Pd/C, систему замещали воздухом с азотом и замещали азот водородом по очереди три раза. Смесь нагревали до 85°C и проводили реакцию при 3,0 МПа в атмосфере водорода в течение 3 ч. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали для удаления Pd/C, собирали органическую фазу и органическую фазу концентрировали с получением светло-желтого твердого вещества. К твердому веществу добавляли простой изопропиловый эфир (3 л) и кристаллизовали при -20°C в течение 1 ч, фильтровали с получением твердого вещества, твердое вещество промывали простым изопропиловым эфиром (500 мл). 234 г 1-A1 получали в виде светло-желтого твердого вещества с выходом 90,5%.

Синтез 1-A2 (стадия 7).

POCl₃ (413 г) по каплям добавляли к смеси 1-A1 (200 г) и 4-бром-2,6-дифторанилина (410 г), толуола (1,2 л) в 50 л реакционном котле на протяжении 1 ч. После завершения капания, Et₃N по каплям добавляли в ледяную баню в течение 1 ч. После завершения капания смесь нагревали до 110°C и осуществляли реакцию в течение 1 ч. Затем, реакционную смесь охлаждали до 2-10°C, добавляли 1 л воды и pH смеси доводили до pH 9-10 насыщенным K₂CO₃ и экстрагировали EtOAc (1,5 л, 1 л) два раза, объединяли органическую фазу. Затем органическую фазу экстрагировали 2 л насыщенного NaCl и сушили над безводным Na₂SO₄ в течение 0,5 ч, фильтровали с удалением осушителя, фильтрат собирали и концентрировали с получением твердого вещества. Твердое вещество суспендировали изопропиловым эфиром (1 л) на протяжении 10 мин, фильтровали. Получали 460 г 1-A2 в виде желтого твердого вещества.

Синтез 1-A3 (стадия 8).

Смесь 1-A2 (450 г), DMF (2 л), Cs₂CO₃ (700 г) перемешивали при 110°C в течение 24 ч в реакционном котле. Осуществляли контроль TLC до окончания реакции. К полученной смеси добавляли EtOAc (3 л), фильтровали для удаления твердых примесей, фильтрат экстрагировали насыщенным NaCl (1 л×5), и органическую фазу сушили над безводным Na₂SO₄ в течение 0,5 ч, концентрировали с получением твердого вещества, затем твердое вещество суспендировали посредством метил-трет-бутилового эфира (1 л×2) в течение 30 мин, фильтровали. 382 г 1-A3 получали в виде светло-желтого твердого вещества с выходом 90,10%.

Синтез 1-01 (стадия 9).

1-A3 (380 г), бис(пинаколато)дибор (400 г), KOAc (340 г), Pd(OAc)₂ (6 г), P(Cy)₃ (7 г), 1,4-диоксан добавляли в реакционный котел, смесь нагревали до 90°C и проводили реакцию в течение 2 ч в атмосфере азота. Осуществляли контроль TLC до окончания реакции. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и фильтрат концентрировали с удалением 1,4-диоксана, остаток очищали посредством колоночной хроматографии с помощью н-гексана и DCM, затем полученный продукт суспендировали н-гексаном (1,2 л) в течение 1 ч. 334 г 1-01 получали в виде серого твердого вещества с выходом 70,10%.

Синтез 1-02 (стадия 10).

Смесь 1-01 (128 г), 1,4-диоксана (1 л), 1-S3 (85 г), K₂CO₃ (110 г), Pd(dppf)Cl₂.DCM нагревали до 60°C и проводили реакцию в течение 4 ч в атмосфере азота в 2 л трехгорлой бутылки. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении с удалением 1,4-диоксана. К осадку добавляли DCM (1,5 л) и воду (1,1 л), перемешивали, отстаивали и осуществляли разделение. Водную фазу экстрагировали DCM (10 л). Объединенную органическую фазу последовательно экстрагировали 0,5% HCl (1 л×2) и насыщенным NaCl. Органическую фазу сушили над безводным Na₂SO₄ (500 г), фильтровали с удалением осушителя, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. К осадку добавляли EtOAc (0,5 л) и перемешивали в течение 30 минут для осаждения твердого вещества, фильтровали. Твердое вещество промывали EtOAc (0,5 л), затем сушили при 45°C в течение 3 ч в вакууме, получали желтое твердое вещество (120 г).

Синтез 1-03 (стадия 11).

Смесь 1-02 (100 г), 1,4-диоксана (1 л), 1-С2 (80 г), Cs_2CO_3 (163 г), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2 г) и 4,5-бис-(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантена (Ксантфос) (4 г) перемешивали при 85°C в 2 л трехгорлой бутылки в атмосфере азота. После окончания реакции, полученный раствор охлаждали до комнатной температуры, фильтровали с получением твердого вещества, твердое вещество промывали EtOAc . Затем, твердое вещество добавляли к смеси DCM (1,5 л) и воды (1,1 л), перемешивали, отстаивали и органический слой отделяли. Затем водную фазу экстрагировали DCM (700 мл). И органическую фазу объединяли, затем промывали водой (700 мл×2). Органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4 (700 г). Na_2SO_4 удаляли посредством фильтрации, фильтрат концентрировали. К осадку добавляли метанол (0,5 л) и нагревали до $55\text{--}65^\circ\text{C}$ на протяжении 0,5 ч, затем охлаждали до комнатной температуры, фильтровали с получением твердого вещества, твердое вещество промывали EtOAc 500 мл. Твердое вещество сушили при 45°C в вакууме на протяжении 8 ч. 111,79 г 1-03 получали в виде светло-желтого твердого вещества.

Синтез соединения II (стадия 12).

1-03 (500 г), безводный метанол (3,8 л) добавляли в 10 л реакционный котел и нагревали до 65°C . После перемешивания смеси до прозрачного раствора на протяжении 0,5 ч, по каплям добавляли раствор L-винной кислоты в метаноле (150,89 г винной кислоты растворяли в 500 мл безводного метанола). Время капания контролируют в интервале 45-60 мин. После завершения капания смесь перемешивали при 65°C в течение 4 ч, раствор L-винной кислоты в метаноле (35,58 г винной кислоты растворяли в 250 мл безводного метанола) непрерывно добавляли по каплям. Время капания контролируют в интервале 30-45 мин. После завершения капания смесь перемешивали при 65°C в течение еще 1 ч, раствор L-винной кислоты в метаноле (36,55 г винной кислоты растворяли в 250 мл безводного метанола) непрерывно добавляли по каплям. Время капания контролируют в интервале 30-45 мин. После завершения капания смесь перемешивали при 65°C в течение еще 1,5 ч. Смесь охлаждали до $20\text{--}30^\circ\text{C}$, фильтровали и остаток на фильтре промывали метанолом (400 мл×2), затем сушили при 45°C в течение 36 ч в вакууме. 530,64 г соединения II получали в виде светло-желтого кристаллического порошка. Было показано, что кристаллическая форма представляла собой кристаллическую форму A соединения II посредством рентгеновской порошковой дифракции.

Пример 2. Результат выявления XRD.

Маленький образец соединения II (номер партии: 1072 P 04-A 14 S 01) и пилотный образец соединения II (номер партии: 20170903) синтезировали в соответствии со способом примера 1, затем маленький образец и пилотный образец затем характеризовали посредством XRD.

В одном воплощении изобретения анализ XRD маленького образца (номер партии: 1072P04-A14S01) проводили посредством дифрактометра SoliPharma с использованием Bruker D8 Advance. Приборы для выявления и параметры выявления показаны в табл. 1, данные по дифрактограмме XRD показаны в табл. 2.

Таблица 1

Приборы для XRD выявления и
параметры выявления маленького образца

устройство	Рентгеновская порошковая дифракция (XRD) и стадия нагрева XRD	
приборы	Дифрактометр Bruker D8 Advance	
Технический индекс	Длина волны излучения цели меди: излучение $K\alpha$ равен $1,54\text{\AA}$ (40 кВ, 40 мА), углемер $\theta\text{-}2\theta$, монохроматор Mo, детектор Lупхеуе	
Вещество для калибровки	Al_2O_3	
Программное обеспечение для сбора данных	Diffrac Plus XRD Commander	
Программное обеспечение анализа	MDI Jade 6	
Параметр способа	описание пластины для образца без отражений	диаметр 24,6 мм × толщина 1,0 мм
	пластина для образца столика с разной температурой нагрева	медная пластина
	Угол выявления	$3\text{--}40^\circ$
	Длина шага	$0,02^\circ/\text{шаг}$
	скорость	$0,2\text{ с}/\text{шаг}$

Таблица 2

Данные XRD по маленькому образцу

№ пика	2 θ (°)	Относительная интенсивность (I %)
1	4,4	100,0
2	8,8	19,3
3	10,9	24,3
4	16,0	25,1
5	18,5	25,4
6	23,7	32,0
7	27,0	44,5

В другом воплощении XRD анализ пилотного образца (номер партии: 20170903) проводился пекинским центром физического и химического анализа с использованием рентгеновского дифрактометра D8-Advance, эталонный способ представлял собой JY/T 009-1996 "общие правила рентгеновской дифрактометрии поликристаллов". Прибор для выявления и параметр выявления показаны в табл. 3, данные по XRD дифрактограмме показаны в табл. 4.

Таблица 3

Приборы для XRD выявления и параметры выявления пилотного образца

приборы	рентгеновский дифрактометр D8-Advance	
технический индикатор	длина волны излучения цели меди: 1,5406 нм	
	рабочее напряжение: 40 кВ рабочая сила тока: 40 мА	
условие эксперимента	площадь сканирования 2 θ	3~40°
	длина шага	0,02°/шаг
	время удерживания	0,1 с/шаг

Таблица 4

Данные XRD по пилотному образцу

№ пика	2 θ (°)	Относительная интенсивность (I%)
1	4,4	100,0
2	8,7	20,9
3	10,8	19,8
4	15,9	14,0
5	18,4	17,5
6	23,6	22,6
7	26,9	34,6

Специалистам в данной области следует иметь в виду, что во время получения XRD дифрактограмм, релевантные данные могут подвергаться соответствующей научной обработке, такой как обработка с коррекцией базовой линии, для уменьшения погрешностей. Также специалистам в данной области следует иметь в виду, что может иметь место некоторое варьирование в угле 2 θ или степени разделения, и т.д., полученной XRD дифрактограммы при функционировании в разных лабораторных условиях. Следует понимать, что XRD дифрактограмма кристаллической формы А соединения II, предоставленная настоящим изобретением, не ограничивается рентгеновской порошковой дифрактограммой, показанной на фиг. 1 или 12, и кристаллы, имеющие по существу такую же рентгеновскую порошковую дифрактограмму, как показано на фиг. 1 или 12, находятся в пределах объема настоящего изобретения.

Пример 3. Стабильность кристаллической формы.

Приборы для выявления и способы рентгеновской порошковой дифрактограммы в настоящем изобретении и показаны в табл. 1. Кристаллическую форму А соединения II, кристаллическую форму D соединения III и кристаллическую форму F соединения III сушили при 80°C в течение 24 ч или при 25°C, ОВ 60% в течение 10 суток, или при 40°C, ОВ 75% в течение 10 суток, и XRD дифрактограмма, показанная на фиг. 10, результат показан в табл. 5.

Таблица 5

Результаты анализа стабильности разных кристаллических форм соединения II

кристаллическая форма соединения	80°C, 24 ч	25°C, ОВ 60%, 10 суток	40°C, ОВ 75%, помещают на 10 суток
кристаллическая форма A соединения II	неизменная XRD	неизменная XRD	неизменная XRD
кристаллическая форма D соединения III	неизменная XRD	измененная XRD	измененная XRD
кристаллическая форма F соединения III	измененная XRD	измененная XRD	измененная XRD

XRD дифрактограмма кристаллической формы A соединения II в разных условиях показана на фиг. 10. Как показано на данной фигуре, кристаллическую форму A соединения II сушили при 80°C в течение 24 ч, 25°C или ОВ 60% в течение 10 суток, 40°C, ОВ 75% в течение 10 суток, кристаллическая форма не изменялась, что показало, что кристаллическая форма A соединения II обладала хорошей стабильностью.

Кроме того, кристаллическая форма B соединения II представляла собой метастабильную кристаллическую форму, которая была слабо кристаллической, и кристаллическую форму B нагревали до 180°C, которая могла превращаться в кристаллическую форму A.

Пример 4. Долгосрочное определение стабильности кристаллической формы.

Образцы кристаллической формы A соединения I и соединения II помещали при 25°C±2°C и относительной влажности 60%±10% на 18 месяцев, соответственно. И образцы выявляли посредством ВЭЖХ (высокоэффективная жидкостная хроматография) в 0 месяцев, 3 месяца и 18 месяцев, соответственно, и результаты представляли собой такие, как показано в табл. 6.

Таблица 6

Результаты по кристаллической форме A соединения I и соединения II в 0 месяцев, 3 месяца и 18 месяцев, выявленные посредством ВЭЖХ

Предмет выявления	время	образцы	
		соединение I	кристаллическая форма A соединения II
Максимальное содержание единичной примеси (%)	0 месяцев	0,04%	0,05%
	3 месяца	0,10%	0,05%
	18 месяцев	0,22%	0,06%
Общее содержание примесей (%)	0 месяцев	0,11%	0,10%
	3 месяца	0,17%	0,13%
	18 месяцев	1,0%	0,21%
Содержание > 0,1%	0 месяцев	0	0
	3 месяца	0	0
Число неизвестных примесей	18 месяцев	4	0

Как показано в табл. 6, видно, что после 18 месяцев и максимальное содержание единичной примеси и общее содержание примесей соединения I представляли собой содержания, больше чем в 3 раза превышающие содержание кристаллической формы A соединения II. Кристаллическая форма A соединения II продуцирует примеси в количестве, меньше чем 0,1%, спустя 18 месяцев, в то время как соединение I продуцировало четыре примеси в количестве больше, чем 0,1%. Стабильность кристаллической формы A соединения II значительно улучшалась, по сравнению с соединением I.

Пример 5. Определение динамического поглощения влаги (DVS).

Приборы и способы динамического поглощения влаги в настоящем изобретении показано в табл. 7, результаты DVS показаны в табл. 8.

Таблица 7

Приборы и способы динамического поглощения влаги

устройство	Прибор для определения динамического поглощения влаги (DVS)	
проборы	TA приборы Q5000TGA	
Программное обеспечение для контроля	Thermal Advantage	
Программное обеспечение анализа	Universal Analysis	
Лоток для образцов	Платиновый тигель	
Количество выявляемого образца	1-10 мг	
Защитный газ	азот	
Скорость газового потока	10 мл/мин	
Критерий оценки	негигроскопичный	не больше чем 0,2%
	Слабое поглощение влаги	больше чем 0,2%, но не больше чем 2,0%
	Свободное поглощение влаги	больше чем 2%, но не больше чем 15%
	Очень сильное поглощение влаги	больше чем 15%

Таблица 8

Результаты DVS

кристаллическая форма соединения	изменение массы в интервале 0% относительной влажности - 80% относительной влажности
кристаллическая форма А соединения II	5,3%
кристаллическая форма В соединения II	5,5%
кристаллическая форма D соединения III	17,2%
кристаллическая форма F соединения III	16,6%

Кристаллическая форма А и кристаллическая форма В соединения II: изменения массы в интервале от ОВ 0% до ОВ 80% составляли примерно 5,3% и 5,5%, при этом кристаллическая форма D и кристаллическая форма F соединения III: изменения массы в интервале от ОВ 0% до ОВ 80% составляли примерно 17,2% и 16,6%. Таким образом, видно, что кристаллическая форма соединения II менее гигроскопична, чем кристаллическая форма соединения III и является более подходящей для получения твердых композиций.

Пример 6. Определение растворимости.

Анализы растворимости проводили на кристаллической форме А соединения II, кристаллической форме D соединения III и соединении I. Результаты по растворимости в воде при комнатной температуре показаны в табл. 9. Можно видеть, что разные кристаллические формы соединения II обладают разными свойствами улучшения в растворимости, и кристаллическая форма А соединения II демонстрирует превосходные свойства растворения.

Таблица 9

Результаты по растворимости разных кристаллических форм соединения II

кристаллическая форма соединения	растворимость при комнатной температуре в воде	Классификация растворимости
кристаллическая форма А соединения II	100-200 мг/мл	легкорастворимая
кристаллическая форма D соединения III	50-100 мг/мл	растворимая
соединение I	< 1 мг/мл	очень слаборастворимая

Примечание: стандарт классификации растворимости соответствует релевантным положениям в четырех общих случаях "Фармакопеи Китайской Народной Республики (2015)".

Пример 7. Фармакокинетический эксперимент.

В общей сложности 12 крыс SD подразделяли на две группы, по 6 в каждой группе, половина самцов и половина самок. 30 мг/кг кристаллической формы А соединения II и соединения I вводили перорально через желудочный зонд один раз в сутки по отдельности.

В указанном выше образце плазмы белок осаждали ацетонитрилом, супернатант разводили 3 раза водой, и 5 мкл выявляли посредством ЖХ-МС/МС (жидкостная хроматография-масс-спектрометрия/масс-спектрометрия), результаты эксперимента показаны в табл. 10.

Таблица 10

Результаты фармакокинетического эксперимента

соединение	Способ введения	Дозы (мг/кг)	AUC _{посл} (ч*нг/мл)
соединение I	п/о	30	27670
Кристаллическая форма A	п/о	30	47032
соединения II			

Как показано в таблице выше, по сравнению с соединением I, кристаллическая форма A соединения II лучше поглощалась *in vivo*.

Пример 8. Анализ соединения I в отношении ингибирования CDK4/6.

Для демонстрации того, что соединения демонстрируют аффинность в отношении киназ CDK (CDK4/СусD3, CDK6/сусD3), проводили анализ киназ CDK.

Рабочие буферы готовили следующим образом: киназный основной буфер для CDK6 (50 мМ HEPES, pH 7,5; 0,0015% Brij-35; 10 мМ MgCl₂; 2 мМ ДТТ (дитиотреитол)); киназный основной буфер для CDK4 (20 мМ HEPES, pH 7,5; 0,01% Triton X-100; 10 мМ MgCl₂; 2 мМ ДТТ); останавливающий буфер (100 мМ HEPES, pH 7,5; 0,015% Brij-35; 0,2% покрывающего реагента # 3; 50 мМ ЭДТА (этилендиаминтетрауксусная кислота)).

Протокол ферментативной реакции.

1) Развести соединение до 50X конечной желательной наивысшей концентрации в реакции посредством 100% ДМСО. Перенести 100 мкл данного разведения соединения в лунку 96-луночного планшета. Затем, осуществить серийное разведение соединения, перенося 30 мкл - 60 мкл 100% ДМСО в следующую лунку и т.д. в объеме 10 концентраций. Добавить 100 мкл 100% ДМСО к двум пустым лункам в случае контроля без соединения и контроля без фермента в том же 96-луночном планшете. Пометить планшет как исходный планшет.

2) Получить промежуточный планшет посредством переноса 10 мкл соединения из исходного планшета в новый 96-луночный планшет, содержащий 90 мкл киназного буфера, в качестве промежуточного планшета.

3) Перенести 5 мкл соединения из 96-луночного промежуточного планшета в 384-луночный планшет в двух повторностях.

4) Добавить 10 мкл 2,5x раствора фермента в каждую лунку 384-луночного аналитического планшета.

5) Инкубировать при комнатной температуре в течение 10 мин.

6) Добавить 10 мкл 2,5x раствора субстрата, полученного посредством добавления FAM-меченого пептида и АТФ в киназный основной буфер. Концентрации реакции для ферментов и субстратов представляют собой такие, как в следующей таблице (табл. 11).

Таблица 11

Концентрация фермента и субстрата в реакции

Фермент	фермент (нМ)	АТФ (мкМ)	Пептид	Концентрация пептида (мкМ)
CDK4	10	280	P8	3
CDK6	15	800	P8	3

7) Инкубировать при 28°C на протяжении определенного периода времени.

8) Добавить 25 мкл останавливающего буфера для остановки реакции.

9) Собрать данные посредством Caliper. Затем перевести величины превращения в величины ингибирования.

Ингибирование, выраженное в процентах = (max-превращение)/(max-min)×100 "max" обозначает контроль ДМСО; "min" в данном документе обозначает низкий контроль.

10) Аппроксимация кривой с использованием выраженного в процентах ингибирования в настройке excel XLFit, версия 4.3.1, с получением значений IC₅₀ (концентрация полумаксимального ингибирования). Используемое уравнение представляет собой следующее: Y = нижняя часть + (вершина-нижняя часть)/(1+(IC₅₀/X)^{наклон}).

Результаты выражены в виде значения IC₅₀, которое показано в табл. 12.

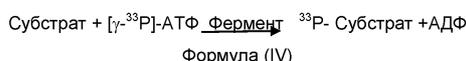
Таблица 12
Результаты анализа ингибирующей активности в отношении CDK4/6

Образец	IC ₅₀ (CDK4)/нМ	IC ₅₀ (CDK6)/нМ
LY2835219	2	22
соединение I	1,9	22

Пример 9. Тестирование ингибирующей активности и селективности на других подтипах киназы CDK на молекулярном уровне.

Соединение I использовали в качестве тестируемого соединения и сравнивали с лекарственным средством-положительным контролем (Абемациклиб) для сравнения у них ингибирующей активности и селективности в отношении киназы CDK.

Механизм данного способа показан в формуле (IV). Киназа катализирует фосфорилирование белкового субстрата с мечением ³³P на ³³P-меченой АТФ (γ -³³P-АТФ) белкового субстрата в реакционной системе, реакционную систему наносили на ионообменную мембрану P81, и мембрану тщательно промывали 0,75% фосфатным буфером; радиоактивно-фосфорилированный субстрат оставляли на мембране, и активность киназы устанавливали посредством регистрации интенсивности радиоактивной метки субстратного белка.



Данные обрабатывали с помощью программного обеспечения Prism4 (GraphPad), и формула аппроксимации кривой выглядела следующим образом:

$$Y = \text{нижняя часть} + (\text{вершина-нижняя часть}) / (1 + 10^{((\text{LogIC}_{50} - X) * \text{наклон})});$$

где Y представляет собой выраженное в процентах ингибирование (%); X представляет собой логарифм концентрации ингибитора.

Результаты: В результате скрининга разных киназ CDK, обнаружили, что соединение I имеет IC₅₀ больше чем 0,4 мкМ в случае ингибирования CDK1/2/7/9, что в десятки-тысячи раз выше, чем IC₅₀CDK4/6 (см. табл. 13).

Таблица 13
Ингибирующая активность в отношении киназ CDK

Киназы	IC ₅₀ (нМ)	
	LY2835219	соединение I
CDK1/циклин В	308	1683
CDK2/циклин Е	90	441
CDK7/циклин Н	2071	664
CDK9/циклин Т1	111	649

Заключение: на молекулярном уровне, соединение I по настоящему изобретению демонстрировало сильное ингибирующее действие на CDK4/6 и слабое ингибирующее действие на CDK1/2/7/9, что указывает на то, что соединение I представляет собой ингибитор киназ CDK4/6 с прекрасной селективностью. Кроме того, селективность соединения I среди CDK1/2/9 и CDK4/6 была значимо выше, чем селективность LY2835219 (Абемациклиб).

Пример 10. Эффект регрессии опухоли на животной модели ксенотрансплантата JeKo-1.

Клетки JeKo-1 культивировали в среде RPMI 1640, содержащей 20% фетальную телячью сыворотку. Экспоненциально растущие клетки JeKo-1 собирали и ресуспендировали в PBS (от англ. Phosphate-buffered saline - фосфатно-солевой буферный раствор) до подходящей концентрации для подкожной инокуляции опухоли мышам NOD/SCID. 70 Самкам мышей осуществляли подкожную инокуляцию справа 5×10^6 клеток JeKo-1, ресуспендированных в PBS и матригеле (1:1). Когда средний объем опухоли достигал 134 мм³, мышей случайным образом подразделяли на группы в соответствии с размером опухоли и осуществляли введение. 48 мышей делили на экспериментальные группы, и оставшиеся 22 мыши не использовались для эксперимента. Объем опухоли рассчитывали следующим образом: размер по длинной оси \times размер по короткой оси²/2. В анализе осуществляли подразделение на контрольную группу растворителя, исследуемое лекарственное средство репрезентативное соединение I (10 мг/кг), исследуемое лекарственное средство репрезентативное соединение I (25 мг/кг), исследуемое лекарственное средство репрезентативное соединение I (50 мг/кг), исследуемое лекарственное средство репрезентативное соединение I (100 мг/кг), в общей сложности 6 групп по 8 мышей в каждой, и мышам осуществляли пероральное введение посредством желудочного зонда один раз в сутки и затем непрерывное введение на протяжении 19 суток. Эффективность оценивали в соответствии с относительной скоростью ингибирования роста опухоли TGI (от англ. tumor growth inhibition - ингибирование роста опухоли), результаты показаны в табл. 14.

Формула расчета выглядит следующим образом:

$$TGI (\%) = (C-T)/C \times 100\%$$

где С и Т представляют собой среднюю массу опухоли контрольной группы растворителя и среднюю массу опухоли группы обработки, соответственно. Более высокое значение TGI (%) иллюстрирует лучшую активность; и наоборот.

Результаты: соединение I демонстрирует прекрасную противоопухолевую активность.

Таблица 14

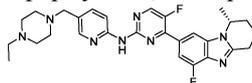
Оценка противоопухолевой эффективности репрезентативного соединения I на модели ксенотрансплантата JeKo-1

Группа	Доза	Относительная	p-
	(мг/кг)	скорость ингибирования роста опухоли TGI (%)	значение ^a
Контроль, растворитель	--	--	--
соединение I	10	42,7	0,087
соединение I	25	73,8	0,003
соединение I	50	98,3	0,001
соединение I	100	104,5	0,001

Примечание: а: р-значение представляет собой сравнительный анализ объема опухоли для группы обработки и контрольной группы растворителя.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

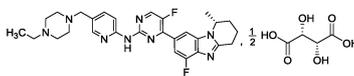
1. Соль соединения, представленного формулой I, или кристаллическая форма данной соли



Формула I.

2. Соль или кристаллическая форма соли по п.1, где указанная соль представляет собой соль винной кислоты, при этом указанная соль винной кислоты представляет собой соль L-винной кислоты.

3. Соль или кристаллическая форма соли по п.2, где указанная соль винной кислоты имеет структуру, представленную формулой II



Формула II.

4. Кристаллическая форма соединения, представленного формулой II.

5. Кристаллическая форма по п.4, где рентгеновская порошковая дифрактограмма указанной кристаллической формы имеет характеристические пики при угле дифракции 2θ $4,4 \pm 0,2^\circ$, $23,6 \pm 0,2^\circ$ и $26,9 \pm 0,2^\circ$.

6. Кристаллическая форма по п.5, где рентгеновская порошковая дифрактограмма указанной кристаллической формы имеет характеристические пики при угле дифракции 2θ $4,4 \pm 0,2^\circ$, $8,7 \pm 0,2^\circ$, $10,8 \pm 0,2^\circ$, $18,4 \pm 0,2^\circ$, $23,6 \pm 0,2^\circ$ и $26,9 \pm 0,2^\circ$.

7. Кристаллическая форма по п.6, где рентгеновская порошковая дифрактограмма указанной кристаллической формы имеет характеристические пики при угле дифракции 2θ $4,4 \pm 0,2^\circ$, $8,7 \pm 0,2^\circ$, $10,8 \pm 0,2^\circ$, $15,9 \pm 0,2^\circ$, $18,4 \pm 0,2^\circ$, $23,6 \pm 0,2^\circ$ и $26,9 \pm 0,2^\circ$.

8. Кристаллическая форма по п.4, где указанная кристаллическая форма имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, как показано на фиг. 1.

9. Кристаллическая форма по п.4, где указанная кристаллическая форма имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, как показано на фиг. 12.

10. Кристаллическая форма по п.4, где указанная кристаллическая форма имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, как показано на фиг. 3.

11. Способ получения кристаллической формы по п.4, где указанная кристаллическая форма получена посредством следующих стадий:

1) суспендирование (R)-N-(5-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-5-фтор-4-(6-фтор-1-метил-1,2,3,4-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-a]пиридин-8-ил)пиримидин-2-амин (соединения, представленного формулой I) в воде и/или водорастворимом органическом растворителе с получением суспензии;

2) нагревание указанной суспензии до 50°C или больше;

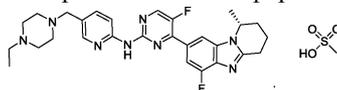
3) поддержание температуры при 50°C или больше, добавление к указанной суспензии L-винной кислоты и проведение обработки подкислением, получение прозрачного раствора;

4) охлаждение прозрачного раствора до комнатной температуры, фильтрование при перемешивании, сушка фильтровального осадка, получение кристаллической формы по п.4.

12. Способ получения кристаллической формы по любому из пп.4-10, где указанная кристаллическая форма получена посредством следующих стадий:

растворение (R)-N-(5-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-5-фтор-4-(6-фтор-1-метил-1,2,3,4-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)пиримидин-2-амин (соединения, представленного формулой I) в метаноле при 50-70°C с получением прозрачного раствора, растворение L-винной кислоты в метаноле, добавление раствора L-винной кислоты в метаноле по каплям к раствору соединения, представленного формулой I, в метаноле, фильтрование после перемешивания, сушка фильтровального осадка при 40-70°C, получение кристаллической формы по любому из пп. 4-10.

13. Соединение формулы III или его кристаллическая форма



Формула III.

14. Способ получения кристаллической формы по п.13, где указанная кристаллическая форма получена посредством следующих стадий:

1) суспендирование (R)-N-(5-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-5-фтор-4-(6-фтор-1-метил-1,2,3,4-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)пиримидин-2-амин (соединения, представленного формулой I) в воде и/или водорастворимом органическом растворителе с получением суспензии;

2) нагревание указанной суспензии до 50°C или больше;

3) поддержание температуры при 50°C или больше, добавление к указанной суспензии метансульфоновой кислоты и проведение обработки подкислением, получение прозрачного раствора;

4) охлаждение прозрачного раствора до комнатной температуры, фильтрование при перемешивании, сушка фильтровального осадка, получение кристаллической формы по п.13.

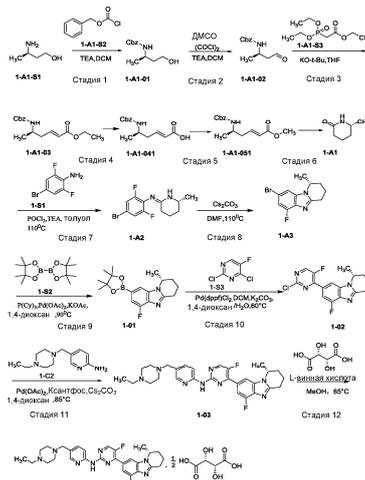
15. Кристаллическая форма по п.13, где указанная кристаллическая форма имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, как показано на фиг. 5.

16. Кристаллическая форма по п.13, где указанная кристаллическая форма имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, как показано на фиг. 6.

17. Кристаллическая форма по п.13, где указанная кристаллическая форма имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, как показано на фиг. 7.

18. Кристаллическая форма по п.13, где указанная кристаллическая форма имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, как показано на фиг. 8.

19. Способ получения соли L-винной кислоты (R)-N-(5-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-5-фтор-4-(6-фтор-1-метил-1,2,3,4-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)пиримидин-2-амин (соединения, представленного формулой II), включающий



20. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество кристаллической формы по любому из пп.4-10 и фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, вспомогательные средства и/или носители.

21. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения и/или его кристаллической формы по любому из пп.15-18 и фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, вспомогательные средства и/или носители.

22. Применение соли и/или кристаллической формы по любому из пп.1-10 и 15-18 или фармацевтической композиции по любому из пп.20 и 21 в изготовлении лекарственного средства для лечения заболевания, расстройства или состояния у пациента, где заболевание, расстройство или состояние опосредовано CDK, такой как CDK4 и/или CDK6.

23. Применение по п.22, в котором заболевание, расстройство или состояние представляет собой рак и/или пролиферативное заболевание.

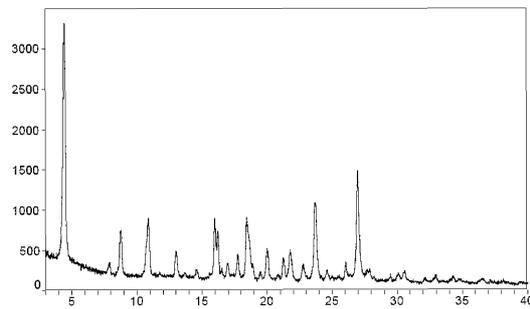
24. Применение по п.22 или 23, в котором заболевание, расстройство или состояние представляет собой рак молочной железы, рак легкого, меланому, рак толстой кишки, рак печени, рак поджелудочной железы, рак головного мозга, рак почки, рак яичника, рак желудка, рак кожи, рак кости, глиому, лимфому, нейробластому, гепатоцеллюлярную карциному, папиллярную карциному почки и/или плоскоклеточную карциному головы и шеи.

25. Способ лечения заболевания, опосредованного CDK, такой как CDK4 и/или CDK6, включающий введение субъекту соли и/или кристаллической формы по любому из пп.1-10 и 15-18 или фармацевтической композиции по любому из пп.20 и 21.

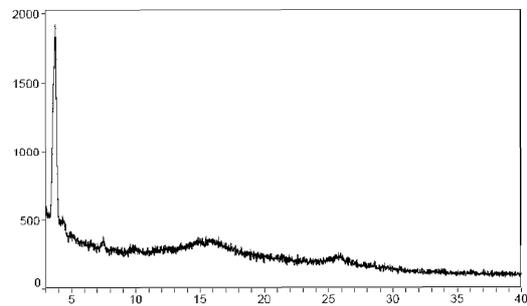
26. Способ по п.25, в котором заболевание представляет собой рак и/или пролиферативное заболевание.

27. Способ по п.25 или 26, в котором заболевание представляет собой рак молочной железы, рак легкого, меланому, рак толстой кишки, рак печени, рак поджелудочной железы, рак головного мозга, рак почки, рак яичника, рак желудка, рак кожи, рак кости, глиому, лимфому, нейробластому, гепатоцеллюлярную карциному, папиллярную карциному почки и/или плоскоклеточную карциному головы и шеи.

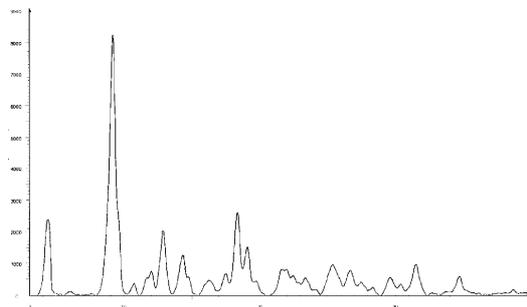
28. Способ по любому из пп.25-27, в котором субъект представляет собой человека.



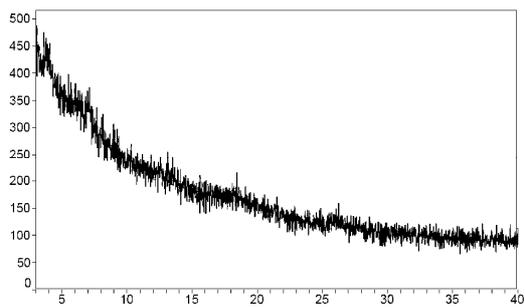
Фиг. 1



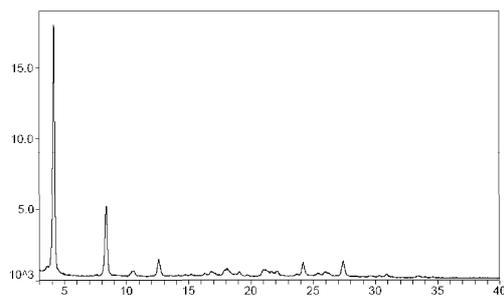
Фиг. 2



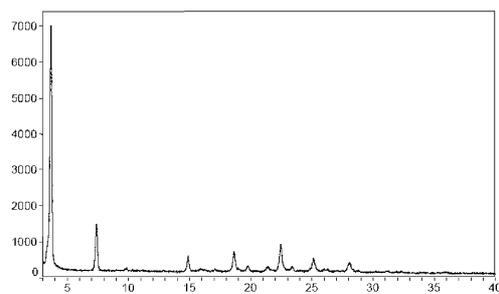
Фиг. 3



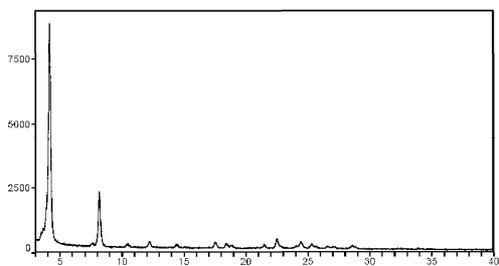
Фиг. 4



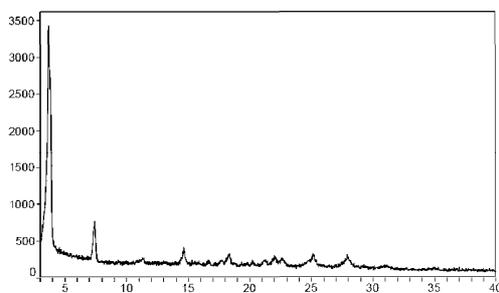
Фиг. 5



Фиг. 6

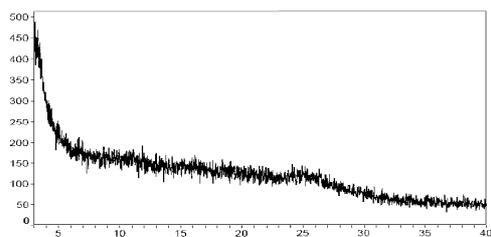


Фиг. 7

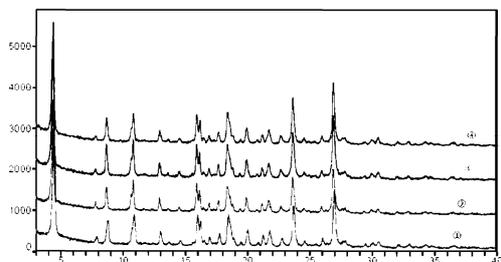


Фиг. 8

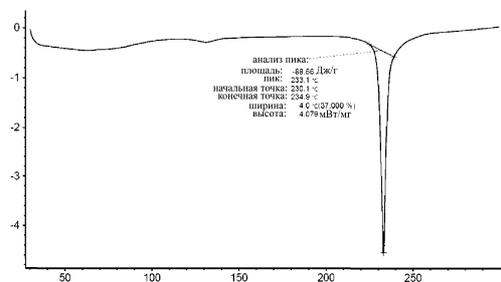
043251



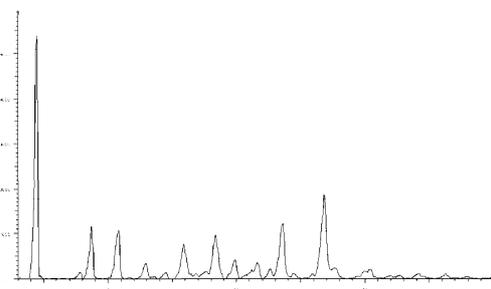
Фиг. 9



Фиг. 10



Фиг. 11



Фиг. 12

