# (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

- (43) Дата публикации заявки 2023.01.19
- (22) Дата подачи заявки 2021.04.09

(51) Int. Cl. *C07D 519/00* (2006.01) *A61K 31/497* (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)

# (54) КРИСТАЛЛИЧЕСКИЙ ИНГИБИТОР RET

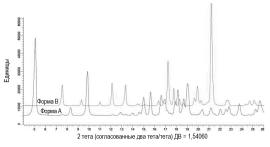
- (31) 63/011,701; 63/151,354
- (32) 2020.04.17; 2021.02.19
- (33) US
- (86) PCT/US2021/026611
- (87) WO 2021/211380 2021.10.21
- (71) Заявитель: ЛОКСО ОНКОЛОДЖИ, ИНК. (US)
- **(72)** Изобретатель:

Бхардвадж Раджни Миглани, Керр Марк Стивен, Кжелл Дуглас Паттон, Мерритт Джереми Майлс, Селбо Джон Гордон, Висванатх Шекхар Кришна (US)

**(74)** Представитель:

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

(57) В изобретении предложена кристаллическая форма селперкатиниба, полезная для лечения и профилактики заболеваний, которые можно лечить с помощью ингибитора киназы RET, включая RET-ассоциированные заболевания и расстройства, и способы получения этой кристаллической формы.



# КРИСТАЛЛИЧЕСКИЙ ИНГИБИТОР RET

#### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0001] Селперкатиниб (LOXO-292 или RETEVMO<sup>TM</sup>) является ингибитором RET, одобренным в США для лечения пациентов с метастатическим НМРЛ с положительным RET-слиянием, RET-мутантного медуллярного рака щитовидной железы и рака щитовидной железы с положительным RET-слиянием. Селперкатиниб, или 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил, имеет следующую химическую структуру:

$$HO$$
 ОСН $_3$  (Формула I)

[0002] В то время как в патенте США № 10584124 описаны несколько кристаллических форм селперкатиниба, включая кристаллическую форму, именуемую «Формой А», в данном документе раскрыта новая, термодинамически более стабильная кристаллическая форма и способы получения этой кристаллической формы. Эта новая кристаллическая форма может быть включена в препараты, такие как таблетки, капсулы и суспензии, которые принесли бы пользу пациентам.

# СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0003] Данное раскрытие относится к новой кристаллической форме селперкатиниба и способам получения этого термодинамически стабильного полиморфа, который далее по тексту именуется «Формой В». В общем смысле, в данном раскрытии предложены способы его получения, выделения и характеристики.

[0004] Как более подробно описано ниже, соединение Формулы I (селперкатиниб) может быть получено в виде полиморфных форм (Форма A и Форма В), и неожиданно оказалось, что некоторые процессы и способы эффективны для получения селперкатиниба в его наиболее термодинамически стабильной полиморфной форме В. Как описано ниже и продемонстрировано иллюстративными рабочими примерами, процессы и способы

образования и получения селперкатиниба в конкретной полиморфной форме могут включать превращение (т.е. взаимодействие, контактирование и/или обработку) соединения Формулы I, представленного в виде одной или более полиморфных форм, в условиях кристаллизации, которые эффективны для образования или превращения других полиморфов (т.е. Формы А) в Форму В. В других аспектах процессы и способы получения селперкатиниба Формы В могут включать путь синтеза, включающий взаимодействие одного или более промежуточных соединений или соединений-предшественников в условиях, которые эффективны для получения селперкатиниба Формы В (т.е. пути прямого синтеза).

[0005] Форма В характеризуется по меньшей мере одним из (а) картины порошковой рентгеновской дифракции (РПД), содержащей пик при  $21,1^{\circ}$  и один или более пиков при  $17,1^{\circ}$ ,  $17,7^{\circ}$  и  $19,8^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$  20, измеренных с использованием длины волны рентгеновского излучения 1,5418 Å, или (b) спектра твердофазного <sup>13</sup>С ЯМР, который содержит пики, относящиеся к резонансу адамантана в сильном магнитном поле ( $\delta = 29,5$  м.д.) при: 28,0,48,0,80,4,106,8,130,2 и 134,9 м.д. ( $\pm 0,2$  м.д. соответственно).

[0006] Также предложены способы применения Формы В и ее фармацевтических композиций для лечения рака, такого как рак с аномальной экспрессией RET (например, RET-ассоциированного рака, такого как медуллярный рак щитовидной железы или рак легкого с RET-слиянием). Способы включают введение терапевтически эффективного количества Формы В нуждающемуся в этом пациенту.

[0007] Также в данном документе предложена Форма В для применения в терапии. Кроме того, в данном документе предложена Форма В для применения при лечении рака, в частности, для применения при лечении рака с аномальной экспрессией RET (например, RET-ассоциированного рака, такого как медуллярный рак щитовидной железы или рак легкого с RET-слиянием).

[0008] Также предложено применение Формы В в производстве лекарственного средства для лечения рака, в частности, для применения при лечении рака с аномальной экспрессией RET (например, RET-ассоциированного рака, такого как медуллярный рак щитовидной железы или рак с RET-слиянием).

[0009] Также раскрыты способы превращения селперкатиниба Формы A в селперкатиниб Формы B.

[0010] В данном документе также подробно описан способ превращения селперкатиниба Формы А в селперкатиниб Формы В, включающий: объединение селперкатиниба Формы А с

 $C_1$ - $C_5$ -спиртом с образованием суспензии и выделение селперкатиниба Формы B из этой суспензии.

[0011] Также описан способ превращения селперкатиниба Формы А в селперкатиниб Формы В, включающий:

- а. растворение селперкатиниба Формы A в растворителе, содержащем ДМСО, с получением раствора;
- б. добавление воды к раствору и, таким образом, образование суспензии;
- в. выделение селперкатиниба Формы В.

[0012] Далее описан способ превращения селперкатиниба Формы A в Форму B, включающий: объединение селперкатиниба Формы A и метанола с образованием суспензии и перемешивание этой суспензии до тех пор, пока > 99 % мас. Формы A не превратится в Форму B.

[0013] Другой способ, описанный в данном документе, представляет собой способ превращения селперкатиниба Формы А в Форму В, в котором селперкатиниб Формы А растворяют в ДМСО при температуре около 60-80 °C с образованием раствора, имеющего концентрацию около 10-15 мл/г ДМСО на грамм Формы А; охлаждение раствора до около 40-60 °C, добавление воды; необязательно затравку полученной смеси затравочными кристаллами Формы В; перемешивание смеси; добавление большего количества воды; нагревание смеси до около 60-80 °C; охлаждение смеси и выделение Формы В.

[0014] Также описан способ получения селперкатиниба в виде полиморфной формы В Формулы I:

$$HO$$
 ОС $H_3$  (Формула I)

или его фармацевтически приемлемой соли,

в котором способ включает взаимодействие соединения структуры:

или его соли в растворителе с 6-метоксиникотинальдегидом в присутствии кислоты и восстанавливающего агента для получения селперкатиниба Формы В или его фармацевтически приемлемой соли.

[0015] В данном документе описано соединение, которое представляет собой 4-[6-(3,6диазабицикло[3.1.1] гептан-3-ил)-3-пиридил]-6-(2-метил-2-

триметилсилилоксипропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил, которое имеет структуру [3]

или его фармацевтически приемлемую соль.

## КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0016] На Фиг. 1 изображено наложение данных РПД Формы А и Формы В до включительно около  $26^{\circ}$  два тета (2  $\Theta$ ).

На **Фиг. 2** изображены данные твердофазного <sup>13</sup>С ЯМР для Формы А, Формы В и [0017] наложение от около 25 до 60 м.д., которое сравнивает Форму А с Формой В.

## ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0018] В данном документе описан селперкатиниб Формы В. Эта кристаллическая форма селперкатиниба может быть использована для лечения заболеваний, связанных с аномальной активностью RET, например, СРК или рака, особенно рака, возникающего в результате сверхактивной передачи сигналов RET (т.е. RET-ассоциированного рака). Конкретнее, эта кристаллическая форма селперкатиниба RETможет применяться для лечения ассоциированного рака, а именно рака легких (например, мелкоклеточной карциномы легких или немелкоклеточной карциномы легких), рака щитовидной железы (например, папиллярного рака щитовидной железы, медуллярного рака щитовидной железы, дифференцированного рака щитовидной железы, рецидивирующего рака щитовидной железы или рефрактерного дифференцированного рака щитовидной железы), адемоны щитовидной железы, новообразований эндокринных желез, аденокарциномы легких, бронхиолярного рака легких, множественной эндокринной неоплазии типа 2A или 2B (МЭН2A или МЭН2B, соответственно), феохромоцитомы, гиперплазии паращитовидной железы, рака груди, рака молочной железы, карциномы молочной железы, новообразований молочной железы, колоректального рака (например, метастатического колоректального рака), папиллярной почечно-клеточной карциномы, ганглионевроматоза слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, воспалительной миофибробластной опухоли или рака шейки матки.

[0019] Форма В характеризуется наличием картины порошковой рентгеновской дифракции (РПД), содержащей пик при 21,1° и один или более пиков при 17,1°, 17,7° и 19,8° ± 0,2° 2θ, измеренных с использованием длины волны рентгеновского излучения 1,5418 Å. Форма В также демонстрирует спектр твердофазного  $^{13}$ С ЯМР, содержащий пики, относящиеся к резонансу адамантана в сильном магнитном поле ( $\delta$  = 29,5 м.д.) при 28,0, 48,0, 80,4, 106,8, 130,2 и 134,9 м.д. (± 0,2 м.д., соответственно).

[0020] Форма В может быть дополнительно охарактеризована наличием картины порошковой рентгеновской дифракции (РПД), содержащей пик при  $21,1^{\circ}$  и один или более пиков при  $7,5^{\circ}$ ,  $12,0^{\circ}$ ,  $13,2^{\circ}$ ,  $17,1^{\circ}$ ,  $17,7^{\circ}$  и  $19,8^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$  20, измеренных с использованием длины волны рентгеновского излучения 1,5418 Å.

[0021] Кроме того, Форма В может характеризоваться наличием картины порошковой рентгеновской дифракции (РПД), содержащей пик при  $21,1^{\circ}$  и один или более пиков при  $7,5^{\circ}$ ,  $10,9^{\circ}$ ,  $12,0^{\circ}$ ,  $13,2^{\circ}$ ,  $17,1^{\circ}$ ,  $17,7^{\circ}$ ,  $18,2^{\circ}$ ,  $19,8^{\circ}$ ,  $21,1^{\circ}$  и  $24,5^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$   $2\theta$ , измеренных с использованием длины волны рентгеновского излучения 1,5418 Å.

[0022] Форма В может быть дополнительно охарактеризована спектром твердофазного  $^{13}$ С ЯМР, который содержит пики, относящиеся к резонансу адамантана в сильном магнитном поле ( $\delta = 29.5$  м.д.) при: 26,4, 28,0, 42,0, 43,9, 48,0, 56,3, 69,5, 80,4, 102,3, 106,8, 115,2, 120,8, 130,2, 134,9, 140,6, 149,5, 152,5 и 163,5 м.д. ( $\pm$  0,2 м.д., соответственно).

[0023] Кроме того, Форма В может характеризоваться спектром твердофазного  $^{13}$ С ЯМР, который содержит один или более пиков, относящихся к резонансу адамантана в сильном магнитном поле ( $\delta$  = 29,5 м.д.) при: 26,4, 27,4, 28,0, 42,0, 43,4, 43,9, 48,0, 53,9, 56,3, 58,3, 69,5,

77,9, 80,4, 102,3, 106,8, 113,6, 115,2, 118,2, 120,8, 125,2, 130,2, 134,9, 136,9, 140,6, 148,4, 149,5, 151,2, 152,5, 158,2, 169,4 и 163,5 м.д. ( $\pm$  0,2 м.д., соответственно).

[0024] Также в данном документе описана фармацевтическая композиция, содержащая Форму В и один или более фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей или вспомогательных веществ.

[0025] Фармацевтическая композиция, содержащая Форму В, содержит по меньшей мере 5 %, 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % или 100 % по массе Формы В по сравнению с другими кристаллическими формами селперкатиниба. Предпочтительно фармацевтические композиции, описанные в данном документе, содержат по меньшей мере 80 % Формы В и менее 20 % других кристаллических форм селперкатиниба. Более предпочтительно фармацевтические композиции содержат по меньшей мере 90 % Формы В и менее 10 % других кристаллических форм селперкатиниба. Еще более предпочтительно фармацевтические композиции содержат по меньшей мере 95 % Формы В и менее 5 % других кристаллических форм селперкатиниба. Еще более предпочтительно фармацевтические композиции содержат по меньшей мере 97 % Формы В и менее 3 % других кристаллических форм селперкатиниба. Более предпочтительно фармацевтические композиции содержат по меньшей мере 97 % Формы В и менее 3 % других кристаллических форм селперкатиниба. Более предпочтительно фармацевтические композиции содержат по меньшей мере 98 % или 99 % Формы В и менее 2 % или 1 %, соответственно, других кристаллических форм селперкатиниба.

[0026] Форма В может применяться в способе лечения рака, включающем введение эффективного количества Формы В нуждающемуся в этом пациенту. Типы рака, которые можно лечить с использованием описанных в данном документе способов, включают гематологический рак или солидный рак. Примеры типов рака, которые можно лечить с помощью Формы В, включают рак легких, папиллярный рак щитовидной железы, медуллярный рак щитовидной железы, дифференцированный рак щитовидной железы, рецидивирующий рак щитовидной железы, рефрактерный дифференцированный рак щитовидной железы, множественную эндокринную неоплазию типа 2A или 2B (МЭН2A или МЭН2B, соответственно), феохромоцитому, гиперплазию паращитовидной железы, рак груди, колоректальный рак, папиллярную почечно-клеточную карциному, ганглионевроматоз слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и рак шейки матки. В частности, типы рака могут представлять собой рак легких или рак щитовидной железы. Конкретнее, рак может представлять собой немелкоклеточную карциному легких или медуллярный рак щитовидной железы.

[0027] В данном документе также описана Форма В для применения в терапии.

[0028] Форма В может применяться в производстве лекарственного средства для лечения RET-ассоциированных заболеваний или расстройств, таких как СРК или рак. Рак, который можно лечить с помощью такого лекарственного средства, описан выше в данном документе. Применение Формы В в производстве лекарственного средства может также включать этап проведения анализа in vitro с использованием биологического образца от пациента, определение наличия нарушения регуляции гена RET, киназы RET, экспрессии, активности или уровня любого из них и введение терапевтически эффективного количества Формы В пациенту, если присутствует нарушение регуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них. В этих случаях биологический образец может представлять собой образец опухоли, и образец опухоли может быть проанализирован с использованием способов, известных специалистам в данной области техники, таких как секвенирование генома/ДНК. Кроме того, при этих применениях образец может быть получен от пациента до первого введения Формы В. В этих применениях Формы В, как описано в данном документе, терапия может быть основана на выборе пациента для лечения путем наличия по меньшей мере одного нарушение регуляции гена RET, киназы RET или экспрессии, или активности, или уровня любого из них. Кроме того, при этих применениях Форма В может быть введена пациенту в дозе от около 1 мг/кг до 200 мг/кг (поддиапазоны эффективных доз указаны выше в данном документе).

[0029] В данном документе пациент представляет собой пациента, у которого было определено слияние RET или мутация RET. Таким образом, термин «определение слияния RET или мутации RET» означает определение наличия слияния RET или мутации RET. Способы определения наличия слияния RET или мутации RET известны специалистам в данной области техники, например, см. Wang, Yucong et al., Medicine 2019; 98(3): e14120.

[0030] Следует понимать, что следующие термины, упомянутые выше и во всем описании данного изобретения, если не указано иное, имеют следующие значения:

[0031] «Фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное вещество» представляет собой среду, общепринятую в данной области техники для доставки биологически активных агентов млекопитающим, например, людям.

[0032] Термины «лечение», «лечить», «лечащий» и т.п. включают замедление, остановку или изменение направления прогрессирования расстройства. Указанные термины также включают облегчение, улучшение, снижение, устранение или ослабление одного или более

симптомов расстройства или патологического состояния, даже если указанное расстройство или патологическое состояние фактически не устранено и даже если прогрессирование расстройства или патологического состояния само по себе не замедлено, не остановлено или не изменено его направление.

[0033] «Эффективное количество» означает количество кристаллической формы селперкатиниба, которое вызывает биологический или медицинский ответ или целевой терапевтический эффект у пациента лечащим врачом. В одном примере кристаллическая форма селперкатиниба ингибирует естественную передачу сигналов RET в ферментативном анализе RET *in vitro* или *ex vivo*. В другом примере кристаллическая форма селперкатиниба ингибирует естественную передачу сигналов RET в цельной крови мышей, полученной от животных, получавших различные дозы соединения.

[0034] Используемый в данном документе термин «пациент» относится к человеку.

[0035] Эффективное количество может быть без труда установлено лечащим врачомдиагностом как специалистом в данной области техники, с использованием известных технологий и посредством наблюдения результатов, полученных при аналогичных обстоятельствах. При определении эффективного для пациента количества лечащий врачдиагност учитывает множество факторов, включая, но не ограничиваясь ими: биологический вид пациента; его размер, возраст и общее состояние здоровья; конкретное вовлеченное заболевание или расстройство; степень, вовлеченность или тяжесть заболевания или расстройства; реакцию отдельного пациента; конкретное введенное соединение; способ введения; характеристики биодоступности введенного препарата; выбранную схему лечения; применение сопутствующих лекарственных препаратов; релевантные другие обстоятельства.

[0036] Форму В предпочтительно получают в виде фармацевтических композиций, которые вводят любым способом, обеспечивающим биодоступность соединения, включая пероральный, внутривенный и трансдермальный пути введения. Наиболее предпочтительно, такие композиции предназначены для перорального введения. Такие фармацевтические композиции и способы их получения хорошо известны в данной области техники. (См., например, Remington: The Science and Practice of Pharmacy (D.B. Troy, Editor, 21st Edition, Lippincott, Williams & Wilkins, 2006).

[0037] Используемый в данном документе термин «гранулированная композиция» относится к композиции в гранулированной форме, которая в процессе производства лекарственных средств является композицией-предшественником фармацевтической композиции.

[0038] Используемый в данном документе термин «производственная тара» относится к таре, которая используется при производстве фармацевтического средства, но не в лаборатории медицинской химии. Примеры производственной тары включают, но не ограничиваются ими, бункерный коллектор, поддон, поддон для сушки, поддон для гранулятора, лоток для сушки, ковш для гранулятора и чашу для смешивания.

[0039] В некоторых вариантах реализации материал Формы В получают из материала Формы А. В одном варианте реализации способ превращения Формы А в Форму В включает: объединение селперкатиниба Формы А с С<sub>1</sub>-С<sub>5</sub>-спиртом с образованием суспензии и выделение селперкатиниба Формы В из этой суспензии. В некоторых вариантах реализации способ осуществляется при температуре около 10-80 °C, около 10-30 °C, около 15-25 °C или около 20 °C.

**[0040]** В некоторых вариантах реализации  $C_1$ - $C_5$ -спирт содержит метанол. Предпочтительные  $C_1$ - $C_5$ -спирты содержат метанол, и в некоторых вариантах реализации содержание метанола составляет по меньшей мере около 90 % мас., или 92 % мас., или 94 % мас., или 96 % мас., или 98 % мас., или 99 % мас. метанола.

[0041] В других вариантах реализации способ включает: объединение селперкатиниба Формы А с водой для получения суспензии и выделение селперкатиниба Формы В из этой суспензии. В некоторых вариантах реализации способ осуществляется при температуре около 10-80 °C, около 10-30 °C, около 15-25 °C или около 20 °C.

[0042] В некоторых вариантах реализации способ включает перемешивание, смешивание или взбалтывание суспензии в течение периода времени в диапазоне от по меньшей мере около 5 минут (например, по меньшей мере 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 или по меньшей мере 60 минут). В некоторых вариантах реализации период времени может составлять около 8-12 часов. В некоторых дополнительных вариантах реализации период времени составляет по меньшей мере 10 минут.

[0043] В некоторых вариантах реализации способ может дополнительно включать выделение селперкатиниба Формы В, полученного данным способом. В некоторых вариантах реализации выделение может включать вакуумную фильтрацию. В некоторых вариантах реализации выделение может включать центробежное разделение.

[0044] В некоторых дополнительных вариантах реализации способ может дополнительно включать сушку полученного селперкатиниба Формы В. Сушка может быть осуществлена с использованием вакуумных и/или термических средств.

[0045] В других вариантах реализации способ включает растворение селперкатиниба Формы A в растворителе, содержащем ДМСО, с образованием раствора; добавление воды к раствору в количестве, необходимом для образования суспензии; и выделение селперкатиниба Формы B, образовавшегося в суспензии.

[0046] В некоторых вариантах реализации способ включает добавление около 1 грамма селперкатиниба Формы А к около 10-15 мл/г ДМСО. В некоторых дополнительных вариантах реализации способ включает добавление около 1 эквивалента формы селперкатиниба в около 12-13 мл/г ДМСО, и, таким образом, концентрация Формы А, растворенной в ДМСО, составляет около 12-13 мл/г или 1 г Формы А в около 12-13 мл ДМСО.

[0047] В некоторых вариантах реализации способа приготовление раствора, содержащего ДМСО и селперкатиниб Формы А, включает нагревание селперкатиниба Формы А и растворителя, содержащего ДМСО, до температуры от около 50 °C до около 70 °C. В некоторых дополнительных вариантах реализации способ включает охлаждение раствора до температуры менее около 70 °C и выше около 20 °C. В других вариантах реализации способ включает охлаждение раствора до температуры около 50 °C.

[0048] В некоторых вариантах реализации способа добавление воды включает добавление от около 0,1 до около 1 мл/г воды к раствору на грамм Формы А. В некоторых дополнительных вариантах реализации добавление воды включает добавление около 0,3 мл/г воды на грамм Формы А в раствор.

[0049] В некоторых вариантах реализации способа добавление воды может дополнительно включать добавление к суспензии от около 1 до около 15 % мас. затравочных кристаллов Формы В. В некоторых дополнительных вариантах реализации к суспензии может быть добавлено от около 1 до около 10 % мас. затравочных кристаллов Формы В. В дополнительных вариантах реализации к суспензии может быть добавлено около 5 % мас. затравочных кристаллов Формы В.

[0050] В некоторых вариантах реализации способа суспензию перемешивают в течение от около 6 до около 72 часов после добавления воды. В некоторых вариантах реализации суспензию перемешивают в течение по меньшей мере 12 часов.

[0051] В некоторых вариантах реализации способ может дополнительно включать второе добавление воды к суспензии, образованной первым добавлением воды. В некоторых вариантах реализации вторая порция воды может быть добавлена к суспензии в количестве от около 0,5 до около 3 мл/г воды, добавленной к суспензии.

[0052] В некоторых вариантах реализации способа суспензию, образованную добавлением воды, охлаждают до около 20-30 °С.

[0053] В некоторых вариантах реализации выделение селперкатиниба Формы В включает фильтрацию. В некоторых вариантах реализации выделенный селперкатиниб Формы В может быть промыт растворителем, содержащим метанол, АЦН, МТБЭ или воду. В некоторых дополнительных вариантах реализации выделенный селперкатиниб Формы В промывают растворителем, содержащим метанол. В других вариантах реализации выделенный селперкатиниб Формы В промывают метанолом до тех пор, пока выделенный селперкатиниб Формы В не будет содержать менее 0,5 % мас. ДМСО.

[0054] В некоторых из вышеперечисленных аспектов и вариантов реализации раскрытия предложен способ превращения селперкатиниба Формы А в Форму В, включающий: объединение селперкатиниба Формы А и метанола с образованием суспензии и перемешивание суспензии до тех пор, пока >99 % мас. Формы А не превратится в Форму В. В некоторых вариантах реализации способа суспензию перемешивают в течение около 18-24 часов. В других вариантах реализации концентрация селперкатиниба Формы А в метаноле составляет около 8 мл/г.

[0055] В некоторых из вышеперечисленных аспектов и вариантов реализации раскрытия предложен способ превращения селперкатиниба Формы А в Форму В, в котором селперкатиниб Формы А растворяют в ДМСО при температуре около 60-80 °C с образованием раствора, имеющего концентрацию около 10-15 мл/г ДМСО на грамм Формы А; охлаждение раствора до около 40-60 °C, добавление первого количества воды; необязательно затравку полученной смеси затравочными кристаллами Формы В; перемешивание смеси; добавление второго количества воды; нагревание смеси до около 60-80 °C; охлаждение смеси и выделение Формы В. В некоторых вариантах реализации способа к смеси добавляют 5 % мас. затравочных кристаллов Формы В. В дополнительных вариантах реализации первое добавление воды составляет от около 0,1 мл/г Формы А до около 0,5 мл/г Формы А. В дополнительных вариантах реализации второе добавление воды составляет около 1,0-1,5 мл/г Формы А.

[0056] В другом аспекте раскрытия предложен способ получения селперкатиниба в виде полиморфной формы В Формулы I:

$$HO$$
 ОС $H_3$  (Формула I)

или его фармацевтически приемлемой соли, в котором способ включает взаимодействие соединения Структуры:

или его соли в растворителе с 6-метоксиникотинальдегидом в присутствии кислоты и восстанавливающего агента с получением селперкатиниба Формы В или его фармацевтически приемлемой соли. Хотя можно использовать стехиометрическое количество кислоты, допустимы и нестехиометрические количества. В Структуре [3] кислород имеет группу ТМС. Хотя это прямо не показано, понятно, что могут использоваться и другие спиртовые защитные группы. Кроме ТМС, могут использоваться другие силильные группы, как описано в данном документе.

[0057] В некоторых вариантах реализации этого аспекта способ дополнительно включает получение соединения Структуры [3] или его соли, включающее взаимодействие соединения структуры

или его соли, где  $R_1$  представляет собой защитную группу амина, с агентом для снятия защиты с образованием соединения Структуры [3] или его соли.

[0058] В некоторых вариантах реализации агент для снятия защиты выбран из группы, состоящей из трифторуксусной кислоты, соляной кислоты, бромистоводородной кислоты, иодистоводородной кислоты, фосфорной кислоты, серной кислоты, метансульфоновой кислоты, п-толуолсульфоновой кислоты, ацетилхлорида, трихлорида алюминия и трифторида бора. В некоторых дополнительных вариантах реализации агент для снятия защиты выбран из группы, состоящей из серной кислоты, п-толуолсульфоновой кислоты и ацетилхлорида.

[0059] В некоторых вариантах реализации восстанавливающий агент выбран из группы, состоящей из боргидрида щелочного металла, гидразинового соединения, лимонной кислоты, соли лимонной кислоты, янтарной кислоты, соли янтарной кислоты, аскорбиновой кислоты и соли аскорбиновой кислоты. В некоторых дополнительных вариантах реализации восстанавливающий агент выбран из группы, состоящей из триацетоксиборгидрида натрия (НТАБ), боргидрида натрия и цианоборогидрида натрия.

[0060]В некоторых вариантах реализации R<sub>1</sub> выбран из группы, состоящей из формила, ацетила, трифторацетила, бензила, бензоила. карбамата, бензилоксикарбонила, Пметоксибензолкарбонила, трет-бутилоксикарбонила 2-(Boc), триметилсилила, триметилсилилэтансульфонила, тритильных И замещенных тритильных групп, аллилоксикарбонила, 9-флуоренилметилоксикарбонила, нитровератрилоксикарбонила, пметоксибензила и тозила. В некоторых дополнительных вариантах реализации  $R_1$ представляет собой трет-бутоксикарбонил (Вос).

[0061] В некоторых вариантах реализации кислота выбрана из группы, состоящей из пивалиновой кислоты и уксусной кислоты. В некоторых дополнительных вариантах реализации кислота представляет собой пивалиновую кислоту. В еще одном варианте реализации используется каталитическое количество пивалиновой кислоты.

[0062] В некоторых вариантах реализации взаимодействие соединения [3] проводят в апротонном растворителе. Примеры апротонных растворителей включают простые эфиры, такие как анизол.

[0063] В другом аспекте раскрытия предложено соединение 4-[6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)-3-пиридил]-6-(2-метил-2-триметилсилилоксипропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил Структуры [3]:

или его фармацевтически приемлемая соль.

[0064] В некоторых вариантах реализации раскрытия предложен способ получения соединения Структуры [3] в соответствии с аспектами и вариантами реализации, описанными в данном документе.

[0065] В некоторых вариантах реализации любого из вышеуказанных аспектов способ включает получение селперкатиниба Формы В в виде свободного амина.

[0066] Селперкатиниб Формы А (Форма А) может содержать некоторое количество его термодинамически более стабильного полиморфа селперкатиниба Формы В (Форма В). Хотя обе полиморфные формы являются кристаллическими, тугоплавкими, безводными, стабильными и не взаимопревращаются в типичных условиях хранения или получения, полиморфы имеют разные свойства и характеристики, что позволяет отличить Форму А от Формы В. Поскольку Форма В является термодинамически более стабильной, необходимо понять, как преобразовать Форму А в Форму В.

[0067]

[0068] Определения

[0069] Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в данной области техники, к которому относится данное изобретение. Используемые в данном документе следующие термины имеют значения, приписываемые им ниже, если не указано иное.

[0070] Термин «полиморф», используемый в данном документе, относится к кристаллам одного и того же соединения, имеющим разные физические свойства в результате различного расположения молекул в кристаллической решетке. Различные полиморфы одного соединения (т.е., соединения Формулы I) имеют одно или более отличных друг от друга химических, физических, механических, электрических, термодинамических и/или биологических свойств. Различия в физических свойствах, демонстрируемые полиморфами, могут влиять на фармацевтические параметры, такие как стабильность при хранении,

сжимаемость, плотность (важно для производства композиции и продукта), скорости растворения (важный фактор при определении биодоступности), растворимость, температура плавления, химическая стабильность, физическая стабильность, сыпучесть порошка, сорбция воды, уплотнение и морфология частиц. Различия в стабильности могут быть результатом изменений химической активности (например, разница в окислении, так что лекарственная форма обесцвечивается быстрее, когда состоит из одного полиморфа, чем когда состоит из другого полиморфа), или механических изменений (например, изменения кристаллов при кинетически предпочтительный полиморф хранении, поскольку превращается в термодинамически более стабильный полиморф), или и того, и другого (например, один полиморф более гигроскопичен, В чем другой). результате различий растворимости/растворения некоторые переходы влияют на активность и/или токсичность. Кроме того, физические свойства кристалла могут быть важны при обработке; например, один полиморф может с большей вероятностью образовывать сольваты, или его может быть сложно фильтровать и отмывать от примесей (т. е. форма частиц и распределение по размерам могут отличаться у одного полиморфа относительно другого). «Полиморф», используемый в данном документе, не включает аморфные формы соединения. В некоторых конкретных вариантах реализации полиморф соединения Формулы I (т.е. селперкатиниб Формы А и селперкатиниб Формы В) имеет характеристики, описанные в данном документе. [0071] Используемый в данном документе, термин «аморфный» относится

[0071] Используемый в данном документе, термин «аморфный» относится к некристаллической форме соединения, которая может представлять собой твердую форму соединения или солюбилизированную форму соединения. Например, «аморфный» относится к соединению (например, твердой форме соединения) без регулярно повторяющегося расположения молекул или внешних поверхностных граней.

[0072] Термин «безводный», используемый в данном документе, относится к кристаллической форме соединения Формулы (I), которая не содержит стехиометрических количеств воды, связанной с кристаллической решеткой. Как правило, безводная Форма А и безводная Форма В содержат 1 % мас. или менее воды. Например, содержат 0,5 % или менее, 0,25 % или менее или 0,1 % по массе или менее воды.

[0073] Термин «сольват», используемый в данном документе, относится к кристаллической форме соединения Формулы (I), в которой кристаллическая решетка содержит один или более растворителей.

[0074] Термины «гидрат» или «гидратированная полиморфная форма» относятся к кристаллической форме соединения Формулы (I), такой как полиморфная форма соединения, кристаллическая решетка которой содержит воду. Если не указано иное, термин «гидрат», используемый в данном документе, относится к «стехиометрическому гидрату». Стехиометрический гидрат содержит молекулы воды в виде неотъемлемой части кристаллической решетки. Для сравнения, нестехиометрический гидрат содержит воду, но изменения в содержании воды не вызывают существенных изменений кристаллической структуры. Во время сушки нестехиометрических гидратов значительная часть воды может быть удалена без существенного нарушения кристаллической структуры, и кристаллы могут впоследствии повторно гидратироваться, давая исходную нестехиометрическую гидратированную кристаллическую форму. В отличие от стехиометрических гидратов, дегидратация и повторная гидратация нестехиометрических гидратов не сопровождается фазовым переходом, и, следовательно, все состояния гидратации нестехиометрического гидрата представляют одну и ту же кристаллическую форму.

[0075] «Чистота» при использовании в отношении композиции, содержащей полиморф соединения Формулы (I), относится к процентному содержанию одной конкретной полиморфной формы относительно другой полиморфной формы или аморфной формы соединения Формулы (I) в упоминаемой композиции. Например, композиция, содержащая полиморфную Форму 1, имеющую чистоту 90 %, будет содержать 90 массовых частей Фомы 1 и 10 массовых частей других полиморфных и/или аморфных форм соединения Формулы (I). [0076] Как используется в данном документе, соединение или композиция «по существу не содержат» одного или более других компонентов, если соединение или композиция не содержит значительного количества таких других компонентов. Например, композиция может содержать менее 5 %, 4 %, 3 %, 2 % или 1 % по массе других компонентов. Такие компоненты могут включать исходные вещества, остаточные растворители или любые другие примеси, которые могут возникнуть при получении и/или выделении соединений и композиций, представленных в данном документе. В некоторых вариантах реализации предложенная в данном документе полиморфная форма по существу не содержит других полиморфных форм. В некоторых вариантах реализации конкретный полиморф соединения Формулы (I) «по существу не содержит» других полиморфов, если конкретный полиморф составляет по меньшей мере около 95 % по массе от присутствующего соединения Формулы (I). В некоторых вариантах реализации конкретный полиморф соединения Формулы (I) «по

существу не содержит» других полиморфов, если конкретный полиморф составляет по меньшей мере около 97 %, около 98 %, около 99 % или около 99,5 % по массе от присутствующего соединения Формулы (I). В некоторых вариантах реализации конкретный полиморф соединения Формулы (I) «по существу не содержит» воды, если количество воды составляет не более около 2 %, около 1 % или около 0,5 % по массе от полиморфа.

[0077] Используемый в данном документе, термин «по существу чистый», когда применяется в отношении полиморфной формы соединения Формулы (I), обозначает образец полиморфной формы соединения, имеющий чистоту более 90 %, включая более 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % и 99 %, а также включая равное около 100 % соединения от массы соединения. Оставшийся материал содержит другую форму (формы) соединения, и/или реакционные примеси, и/или технологические примеси, образующиеся при его получении. Например, полиморфная форма соединения Формулы (I) может считаться по существу чистой в том смысле, что она имеет чистоту более 90 % полиморфной формы соединения Формулы (I), измеренную с помощью способов, которые на данный момент известны и общеприняты в данной области техники, при этом оставшиеся менее 10 % материала содержат другую форму (формы) соединения Формулы (I), и/или реакционные примеси, и/или технологические примеси. Наличие реакционных примесей и/или технологических примесей может быть определено аналитическими методами, известными в данной области техники, такими как, например, хроматография, спектроскопия ядерного магнитного резонанса, масс-спектрометрия или инфракрасная спектроскопия.

[0078] Для более краткого описания, некоторые количественные выражения в данном документе указаны в виде диапазона от количества около X до количества около Y. Следует понимать, что при указании диапазона данный диапазон не ограничен указанной верхней и нижней границами, а включает полный диапазон от количества около X до количества около Y или любой диапазон между ними.

[0079] «Комнатная температура» или «КТ» относится к температуре окружающей среды типичной лаборатории, которая, как правило, составляет около 25 °C.

[0080] Используемый в данном документе термин «вспомогательное вещество» относится к любому веществу, необходимому для приготовления композиции в целевой форме. Например, подходящие вспомогательные вещества включают, но не ограничиваются ими, разбавители или наполнители, связующие вещества или гранулирующие агенты, или клейкие вещества, разрыхлители, смазывающие вещества, антиадгезивы, скользящие вещества,

диспергирующие или смачивающие агенты, замедлители или усилители растворения, адсорбенты, буферы, хелатообразующие агенты, консерванты, красители, ароматизаторы и подсластители.

[0081] «фармацевтически приемлемый носитель» Термин или «фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество» включает все без исключения растворители, комплексообразующие дисперсионные агенты, антибактериальные и противогрибковые агенты, изотонические и замедляющие абсорбцию агенты и т.п., которые не являются биологически или иным образом нежелательными. Использование таких сред и агентов для фармацевтически активных веществ хорошо известно в данной области техники. За исключением случаев несовместимости традиционной агента с активным ингредиентом, предусмотрено их применение в терапевтических составах. Также в составы могут быть включены дополнительные активные ингредиенты. Кроме того, могут быть включены различные вспомогательные вещества, такие как обычно используемые в данной области техники. Эти и другие подобные соединения описаны в литературе, например, в Merck Index, Merck & Company, Rahway, N.J. Вопросы включения различных компонентов в фармацевтические композиции описаны, например, в Gilman et al. (Eds.) (2010); Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Ed., The McGraw-Hill Companies.

[0082] Используемые в данном документе формы единственного числа включают эквиваленты во множественном числе, если контекст явно не указывает иное.

[0083] Используемые в данном документе диапазоны и количества могут быть выражены как «около» конкретного значения или диапазона. Около также включает точное количество. Следовательно, «около 5 грамм» означает «около 5 грамм», а также «5 грамм». Также понятно, что диапазоны, представленные в данном документе, включают целые числа в пределах диапазонов и их дробные части. Например, диапазон от 5 грамм до 20 грамм включает значения целых чисел, а именно 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 и 20 грамм, и дробные числа в пределах диапазона, в том числе, но не ограничиваясь ими, 5,25, 6,5, 8,75 и 11,95 грамма. Термин «около», предшествующий значениям для ДСК, ТГА, ТГ или ДТА, которые указаны в градусах Цельсия, имеет допустимую изменяемость ± 5 °C.

[0084] Используемый в данном документе термин «необязательный» или «необязательно» означает, что описанное далее явление или условие осуществляется или не осуществляется, и что описание включает случаи, когда указанное явление или условие

осуществляется, и случаи, когда указанное явление или условие не осуществляется. Например, реакционная смесь, которая «необязательно содержит катализатор» означает, что реакционная смесь содержит катализатор, или она не содержит катализатора.

[0085] Используемый в данном документе термин «сильное основание» относится к основному химическому соединению, которое способно депротонировать слабые кислоты в кислотно-основной реакции. Примеры сильных оснований включают, но не ограничиваются ими, гидроксиды, алкоксиды и аммиак. Типичными примерами сильных оснований являются гидроксиды щелочных и щелочноземельных металлов, например, NaOH. Определенные сильные основания способны даже в отсутствие воды депротонировать очень слабокислые С--Н-группы. Сильные основания включают, но не ограничиваются ими, гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид бария, гидроксид цезия, гидроксид кальция, гидроксид стронция, гидроксид лития и гидроксид рубидия. В некоторых вариантах реализации в качестве сильного основания используется NaOH. В некоторых вариантах реализации в качестве сильного основания используется гидроксид калия.

[0086] Используемый в данном документе термин «слабое основание» относится к неорганическим и органическим основаниям, которые лишь частично ионизированы в водном растворе. Слабые основания, как правило, имеют рКа от около 6 до около 11. Известно большое количество таких слабых оснований, примеры которых перечислены в Handbook of Biochemistry and Molecular Biology, Vol. 1, 3rd ed., G. D. Fassman, CRC Press, 1976, pp. 305-347. Слабое основание может быть растворимым или нерастворимым в воде. Подходящие слабые основания включают, но не ограничиваются ими, карбонаты и бикарбонаты щелочных металлов, такие как карбонат лития, карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия и бикарбонат натрия; аммиак; первичные амины, такие как метиламин; вторичные амины; и третичные амины, такие как триалкиламины, например, триметиламин, триэтиламин, трипропиламин и трибутиламин, бензилдиэтиламин, пиридин, хинолин, N-метилморфолин, анилин и т.п.

[0087] «Ненуклеофильное основание», используемое в данном документе, относится к основанию, которое не будет действовать как нуклеофил, т.е. к основанию, которое не будет отдавать электронную пару электрофилу для образования химической связи в отношении реакции. Как правило, ненуклеофильные основания являются объемными и пространственно затрудненными, так что протоны могут присоединяться к основному центру, но алкилирование и комплексообразование предотвращаются. Примеры ненуклеофильных

оснований включают, но не ограничиваются ими, амины и азотсодержащие гетероциклы, такие как триэтиламин и пиридин, амидины, соединения лития и фосфазены. Другие примеры ненуклеофильных оснований включают гидрид натрия и гидрид калия.

[0088] Используемый в данном документе термин «защитная группа амина» означает любую группу, известную в области органического синтеза для защиты аминогрупп. Такие защитные группы амина включают группы, перечисленные в Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, New York (1981) и "The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology, Vol. 3", Academic Press, New York (1981). Может использоваться любая защитная группа амина, известная в данной области техники. Примеры защитных групп амина включают, но не ограничиваются ими: (1) ацильные типы, такие как формил, трифторацетил, фталил п-толуолсульфонил; (2) типы ароматических карбаматов, такие бензилоксикарбонил (Cbz) замещенные бензилоксикарбонилы, 1-(п-бифенил)-1-И метилэтоксикарбонил и 9-флуоренилметилоксикарбонил (Fmoc); (3) типы алифатических карбаматов, такие как трет-бутилоксикарбонил (Boc). этоксикарбонил, диизопропилметоксикарбонил и аллилоксикарбонил; (4) типы циклических алкилкарбаматов, такие как циклопентилоксикарбонил и адамантилоксикарбонил; (5) алкильные типы, такие как трифенилметил и бензил; (6) триалкилсилан, такой как триметилсилан; (7) тиолсодержащие типы, такие как фенилтиокарбонил и дитиасукциноил; и (8) алкильные типы, такие как трифенилметил, метил и бензил; и замещенные алкильные типы, такие как 2,2,2-трихлорэтил, 2-фенилэтил и трет-бутил; и типы триалкилсилана, такие как триметилсилан.

[0089] Используемый в данном документе термин «агент для снятия защиты» относится к реагенту или системе реагентов (реагент(ы) и растворитель), используемой для удаления защитной группы. Агенты для снятия защиты могут представлять собой кислоты, основания или восстанавливающие агенты. Например, удаление бензильной (Вп) группы может быть осуществлено восстановлением (гидрогенолизом), в то время как удаление карбаматов (например, Вос-группы) может быть осуществлено с помощью кислот (например, НС1, ТФУ, Н2SO4 и т. д.), а удаление силильных групп может быть осуществлено с помощью слабых кислот или галогенидов (например, фторида, такого как фторид тетра-*н*-бутиламмония (ТБАФ)), необязательно при умеренном нагревании.

[0090] Используемая в данном документе фраза «восстанавливающий агент» в общем относится к любому веществу, способному восстанавливать другое вещество, в то время как

оно само окисляется. Используемая в данном документе фраза «окисляющий агент» или «окислитель» в общем относится к любому веществу, способному окислять другое вещество, в то время как само оно восстанавливается.

[0091] Используемый в данном документе термин «трифлатирующий реагент» относится к соединению, которое применимо в реакции, в которой трифлатная группа присоединена к гидроксильной группе с образованием трифлатового эфира. Трифлатирующий агент является источником трифторацетильной группы. Трифлатирующие реагенты включают, но не ограничиваются ими, триалкилсилилтрифлаты, триалкилстаннилтрифлаты, трифликовый ангидрид (трифторметансульфоновый ангидрид), N-фенил-бис(трифторметансульфонимид) (PhNTf<sub>2</sub>), N-(5-хлор-2-пиридил)трифлимид и N-(2-пиридил)трифлимид.

[0092] «Производное акрилонитрила», используемое в данном документе, представляет собой соединение, полученное из акрилонитрила, которое имеет формулу CH<sub>2</sub>CHCN, где один или более атомов водорода заменены другим атомом или группой. Примером производного акрилонитрила является 2-хлоракрилонитрил, в котором один из атомов водорода акрилонитрила заменен атомом хлора.

[0093] Используемый в данном документе термин «разбавленный», когда он используется в отношении раствора кислоты, относится к раствору, имеющему концентрацию кислоты менее около 0,1 Н.

[0094] Термины «водород» и «Н» используются в данном документе взаимозаменяемо.

[0095] Термины «галоген» или «гало» относятся к фтору (F), хлору (Cl), брому (Br) или йоду (I).

[0096] Используемый в данном документе термин «алкил» относится к углеводородной цепи, которая может быть прямой или разветвленной цепью, содержащей указанное количество атомов углерода. Например,  $C_{1-6}$  указывает на то, что группа может иметь от 1 до 6 (включительно) атомов углерода. Примеры включают метил, этил, изопропил, трет-бутил и н-гексил.

[0097] Используемый в данном документе термин «алкиламин» относится к амину, который содержит одну или более алкильных групп. Алкиламин может представлять собой первичный амин, вторичный амин или третичный амин. Например, вторичный алкиламин представляет собой амин, который содержит две алкильные группы. Пример включает диизопропилэтиламин.

[0098] Соль может образовываться из соединения любым способом, известным специалисту в данной области техники. Соответственно, формулировка «с образованием соединения или его соли» включает варианты реализации, в которых образуется соединение, а затем из соединения образуется соль способом, известным специалисту в данной области техники.

[0099] Понятно, что определенные признаки изобретения, которые для ясности описаны в контексте отдельных вариантов реализации, также могут быть представлены в комбинации в одном варианте реализации. И наоборот, различные признаки изобретения, которые для краткости описаны в контексте одного варианта реализации, также могут быть представлены отдельно или в любой подходящей подкомбинации.

[0100] Все комбинации вариантов реализации, относящиеся к аспектам, описанным в данном документе, конкретно охвачены данным изобретением, как если бы каждая комбинация была индивидуально явно указана, в той степени, в которой такие комбинации охватывают возможные аспекты. Кроме того, все подкомбинации вариантов реализации, содержащихся в указанных аспектах, описанных в данном документе, а также все подкомбинации вариантов реализации, содержащихся во всех других аспектах, описанных в данном документе, также конкретно охвачены данным изобретением, как если бы каждая подкомбинация всех вариантов реализации была явно изложена в данном документе.

## Способы кристаллизации

[0101] В данном документе раскрыты способы превращения селперкатиниба Формы А в селперкатиниб Формы В. Хотя селперкатиниб Формы А может быть превращен в Форму В с использованием множества различных способов, в данном документе раскрыты способы, основанные на кристаллизации, которые превращают селперкатиниб Формы А в селперкатиниб Формы В.

[0102] Подходящие способы превращения Формы А в Форму В включают кристаллизацию с охлаждением, кристаллизацию с выпариванием, диффузию пара, кристаллизацию с использованием одного или более антирастворителей (включая обратное добавление антирастворителя) и кристаллизацию из суспензии. Эти способы обсуждаются в данном документе.

[0103] В одном аспекте данного документа раскрыт способ превращения селперкатиниба Формы A в селперкатиниб Формы B.

[0104] В другом аспекте данного документа раскрыт способ превращения селперкатиниба Формы A в селперкатиниб Формы B, включающий: объединение селперкатиниба Формы A с  $C_1$ - $C_5$ -спиртом с получением суспензии и выделение селперкатиниба Формы B из этой суспензии.

[0105] В еще одном аспекте данного документа раскрыт способ превращения селперкатиниба Формы А в селперкатиниб Формы В, включающий:

- а. растворение селперкатиниба Формы A в растворителе, содержащем ДМСО, с получением раствора;
- б. добавление воды к раствору и, таким образом, образование суспензии;
- в. выделение селперкатиниба Формы В.

[0106] В другом аспекте данного документа раскрыт способ превращения селперкатиниба Формы A в Форму B, включающий: объединение селперкатиниба Формы A и метанола с образованием суспензии и перемешивание суспензии до тех пор, пока >99 % мас. Формы A не превратится в Форму B.

[0107] Форма А имеет уникальные пики РПД при 4,9, 9,7 и 15,5° 20, а Форма В имеет уникальные пики РПД при 7,5, 10,9 и 12,0° 20. Значения 20 и/или пиковые интенсивности других пиков также различаются между двумя формами, как можно увидеть в Таблице 1 ниже. Для ясности, все пики РПД, раскрытые в данном документе, составляют  $\pm$  0,2° 20, если явно не указано иное.

Таблица 1. Анализ пиков порошковой рентгеновской дифракции, Форма А и Форма В

ФС	OPMA A
Положение	Относительная
пика	интенсивность
4,9	100,0 %
8,1	6,2 %
9,7	41,6 %
12,7	2,2 %
13,8	1,4 %
14,8	16,0 %
15,5	15,5 %
16,5	18,0 %

ФО	PMA B
Положение	Относительная
пика	интенсивность
7,5	18,2 %
9,2	3,8 %
10,9	4,6 %
12,0	20,3 %
13,2	21,9 %
14,3	2,7 %
15,0	1,3 %
16,2	5,3 %

ФС	OPMA A
Положение	Относительная
пика	интенсивность
16,8	16,5 %
18,0	23,9 %
18,5	17,2 %
18,8	24,3 %
20,2	4,0 %
21,0	5,7 %
21,9	6,4 %
22,6	8,1 %
23,6	9,1 %
25,1	7,7 %
25,5	14,4 %
26,0	8,9 %
26,4	6,3 %
27,2	4,6 %
28,2	5,6 %
28,8	3,1 %
29,3	1,6 %
31,5	1,5 %
32,2	1,4 %
33,2	1,0 %
33,7	1,4 %

Положение         Относительная интенсивность           17,1         44,4 %           17,7         19,4 %           18,1         6,5 %           18,6         1,8 %           19,6         13,5 %           19,8         18,8 %           20,1         6,4 %           21,1         100,0 %           22,5         7,6 %           24,3         3,1 %           25,0         6,1 %           26,5         2,0 %           26,7         3,1 %           27,7         2,0 %           28,0         2,1 %           28,4         3,2 %           28,9         4,1 %
17,1       44,4 %         17,7       19,4 %         18,1       6,5 %         18,6       1,8 %         19,6       13,5 %         19,8       18,8 %         20,1       6,4 %         21,1       100,0 %         22,5       7,6 %         24,3       3,1 %         24,6       5,8 %         25,0       6,1 %         26,5       2,0 %         26,7       3,1 %         27,7       2,0 %         28,0       2,1 %         28,4       3,2 %
17,7       19,4 %         18,1       6,5 %         18,6       1,8 %         19,6       13,5 %         19,8       18,8 %         20,1       6,4 %         21,1       100,0 %         22,5       7,6 %         24,3       3,1 %         24,6       5,8 %         25,0       6,1 %         26,5       2,0 %         26,7       3,1 %         27,7       2,0 %         28,0       2,1 %         28,4       3,2 %
18,1     6,5 %       18,6     1,8 %       19,6     13,5 %       19,8     18,8 %       20,1     6,4 %       21,1     100,0 %       22,5     7,6 %       24,3     3,1 %       24,6     5,8 %       25,0     6,1 %       26,5     2,0 %       26,7     3,1 %       27,7     2,0 %       28,0     2,1 %       28,4     3,2 %
18,6       1,8 %         19,6       13,5 %         19,8       18,8 %         20,1       6,4 %         21,1       100,0 %         22,5       7,6 %         24,3       3,1 %         24,6       5,8 %         25,0       6,1 %         26,5       2,0 %         26,7       3,1 %         27,7       2,0 %         28,0       2,1 %         28,4       3,2 %
19,6     13,5 %       19,8     18,8 %       20,1     6,4 %       21,1     100,0 %       22,5     7,6 %       24,3     3,1 %       24,6     5,8 %       25,0     6,1 %       26,5     2,0 %       26,7     3,1 %       27,7     2,0 %       28,0     2,1 %       28,4     3,2 %
19,8     18,8 %       20,1     6,4 %       21,1     100,0 %       22,5     7,6 %       24,3     3,1 %       24,6     5,8 %       25,0     6,1 %       26,5     2,0 %       26,7     3,1 %       27,7     2,0 %       28,0     2,1 %       28,4     3,2 %
20,1     6,4 %       21,1     100,0 %       22,5     7,6 %       24,3     3,1 %       24,6     5,8 %       25,0     6,1 %       26,5     2,0 %       26,7     3,1 %       27,7     2,0 %       28,0     2,1 %       28,4     3,2 %
21,1     100,0 %       22,5     7,6 %       24,3     3,1 %       24,6     5,8 %       25,0     6,1 %       26,5     2,0 %       26,7     3,1 %       27,7     2,0 %       28,0     2,1 %       28,4     3,2 %
22,5     7,6 %       24,3     3,1 %       24,6     5,8 %       25,0     6,1 %       26,5     2,0 %       26,7     3,1 %       27,7     2,0 %       28,0     2,1 %       28,4     3,2 %
24,3     3,1 %       24,6     5,8 %       25,0     6,1 %       26,5     2,0 %       26,7     3,1 %       27,7     2,0 %       28,0     2,1 %       28,4     3,2 %
24,6     5,8 %       25,0     6,1 %       26,5     2,0 %       26,7     3,1 %       27,7     2,0 %       28,0     2,1 %       28,4     3,2 %
25,0 6,1 % 26,5 2,0 % 26,7 3,1 % 27,7 2,0 % 28,0 2,1 % 28,4 3,2 %
26,5     2,0 %       26,7     3,1 %       27,7     2,0 %       28,0     2,1 %       28,4     3,2 %
26,7     3,1 %       27,7     2,0 %       28,0     2,1 %       28,4     3,2 %
27,7 2,0 % 28,0 2,1 % 28,4 3,2 %
28,0 2,1 % 28,4 3,2 %
28,4 3,2 %
28,9 4,1 %
1
29,2 7,5 %
30,0 7,7 %
30,3 3,3 %
32,6 1,4 %
33,2 2,7 %
34,1 1,3 %
34,3 1,3 %
35,3 1,0 %

[0108] В Таблице 1 не указаны все пики с относительной интенсивностью менее 1,00.

[0109] Картины РПД Формы А и Формы В (выше) получены на порошковом рентгеновском дифрактометре Bruker D4 Endeavour, оснащенном источником CuKa ( $\lambda = 1.54180$  Å) и детектором Vantec, работающем при 35 кВ и 50 мА. Образец сканировали от 4 до 40  $2\theta^{\circ}$  с шагом 0,008 20° и скоростью сканирования 0,5 секунд/шаг, и используя щель расходимости 1,0 мм, неподвижную антирассеивающую щель 6,6 мм и щель детектора 11,3 мм. Сухой порошок выкладывали на кварцевый держатель образца и при помощи предметного стекла обеспечивали гладкую поверхность. Дифрактограммы кристаллической формы записывали при температуре и относительной влажности окружающей среды. Положения пиков кристалла определяли при помощи MDI-Jade после полного сдвига дифрактограммы относительно внутреннего стандарта NIST 675 с пиками при 8,853 и 26,774 20°. В области кристаллографии хорошо известно, что для любой данной кристаллической формы пиков дифракции могут варьироваться относительные интенсивности предпочтительной ориентации, обусловленной такими факторами как морфология и габитус кристалла. При наличии эффекта предпочтительной ориентации, интенсивности пиков являются переменными, но положения характеристических пиков полиморфа не меняются. См., например, The United States Pharmacopeia #23, National Formulary #18, pages 1843-1844, 1995. Кроме того, в области кристаллографии хорошо известно, что для любой данной кристаллической формы угловые положения пиков могут незначительно варьироваться. Например, положения пиков могут смещаться вследствие изменения температуры, при которой анализируют образец, вследствие смещения образца или наличия или отсутствия внутреннего стандарта. В данном случае погрешность положения пика, составляющая ±0,2  $2\theta^{\circ}$ , учитывает указанные возможные отклонения, не препятствуя точному определению указанной кристаллической формы. Подтверждение кристаллической формы может быть сделано на основании любой уникальной комбинации характеристических пиков.

[0110] Анализы ДСК-ТГА безводной кристаллической Формы А продемонстрировали начало плавления при 207,6°С и показали две эндотермы, причем первая эндотерма соответствует расплаву Формы А, за которой следует экзотермическая рекристаллизация Формы В, а затем плавление Формы В. Анализы ДСК-ТГА безводной кристаллической Формы В продемонстрировали единственную эндотерму с началом плавления при 213,3°С.

[0111] Хотя Формы A и B являются безводными полиморфами, Форма A несколько более гигроскопична, чем Форма B.

- [0112] Формы А и В имеют одинаковую растворимость. Обе демонстрируют плохую растворимость при 25 °C во многих органических растворителях, включая метилэтилкетон (МЭК), ацетон и многие растворители на основе спирта, при умеренной растворимости (3-30 мг/мл) в дихлорметане (ДХМ), диметилсульфоксиде (ДМСО) и ТГФ. Форма В почти не растворяется в анизоле.
- [0113] Спектры твердофазного <sup>13</sup>С ЯМР Форм А и В представлены на Фиг. 2. На Фиг. 2 также изображено наложение части спектров, которое показывает, что Форма А имеет пик при 30,9 м.д., который не наблюдается для Формы В, в то время как Форма В имеет пик при 48,0 м.д., который не наблюдается для Формы А. Оба спектра относили к резонансу адамантана в сильном магнитном поле ( $\delta = 29,5$  м.д.).

# [0114]

- [0115] Спектр  $^{13}$ С ЯМР (твердофазного ЯМР или тфЯМР) с кросс-поляризацией/вращением под магическим углом, упомянутые выше, получены с использованием ЯМР-спектрометра Bruker Avance III НD 400 МГц, работающего на частоте углерода 100,62 МГц и частоте протонов 400,13 МГц и оборудованного 4-миллиметровым двойным резонансным датчиком Bruker. Подавление боковой полосы TOSS использовалось вместе с перекрестной поляризацией с использованием развязки SPINAL64 и импульса СР Н-ядра в форме RAMР 100. Параметры сбора данных были следующими: протонный импульс 4,0 мкс, время контакта 1,5 мс, частота при вращении под магическим углом 5 кГц, ширина спектра 30,2 кГц и время сбора данных 34 мс. Использовалась 3-секундная задержка повторного цикла, а количество сканирований равнялось 2655. Химические сдвиги соотносили с адамантаном ( $\delta$  = 29,5 м.д.) в отдельном эксперименте. Репрезентативные резонансы  $^{13}$ С тфЯМР для Формы В включают: 26,44, 27,37, 28,00, 41,98, 43,43, 43,91, 48,04, 53,92, 56,31, 58,32, 69,48, 77,90, 80,38, 102,32, 106,77, 113,58, 115,24, 118,23, 120,76, 125,23, 130,23, 134,86, 136,93, 140,59, 148,42, 149,50, 151,20, 152,45, 158,22 и 163,52 м.д.
- [0116] Вышеуказанные данные устанавливают, что Формы A и B: 1) имеют некоторые различные свойства, 2) могут быть легко идентифицированы и 3) Форма A может превращаться в Форму В.
- [0117] Для превращения Формы A в Форму B может использоваться множество различных растворителей. Растворители, которые могут использоваться для превращения Формы A в Форму B, включают, но не ограничиваются ими, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-спирты (такие как метанол или этанол), воду, ацетонитрил (АЦН, метил-трет-бутиловый эфир (МТБЭ), гептан, н-

бутилацетат (n-BuOAC), 81% АЦН-МеОН (81 мл АЦН в сочетании с 19 мл МеОН), влажный этилацетат, циклопентилметиловый эфир (ЦПМЭ), 1,2-диметоксиэтан, этилацетат, этилформиат, метилизобутилкетон (МИБК), нитрометан, н-пропилацетат (НПА), 1-пентанол, толуол, 1:1 МеОН:вода, 1:1 ЕtOН:вода, АЦН:вода, смеси ДМСО/гептан или смеси ДМСО/вода. В некоторых вариантах реализации растворители включают С<sub>1</sub>-С<sub>5</sub>-спирты, воду, ДМСО, МТБЭ, АЦН и смеси двух или более из них. В других вариантах реализации растворитель содержит метанол, этанол, воду, ДМСО, МТБЭ, АЦН или смеси двух или более из них.

[0118] Как отмечалось выше, селперкатиниб может образовывать сольваты; и он также может образовывать метастабильные твердые формы, которые обычно нестабильны при высыхании. Наблюдаемые сольваты включают сольват ацетона, сольват хлороформа, сольват 1,4-диоксана, сольват метилэтилкетона (МЭК), сольват дихлорметана (ДХМ), сольват 2-бутанола, сольват 1-бутанола, сольват этанола, сольват диметилсульфоксида (ДМСО)-воды, сольват ДМСО и сольват тетрагидрофурана (ТГФ). Сольваты и метастабильные формы обычно возвращаются к Форме А во время выделения и/или сушки, хотя иногда образуются пленки или аморфный материал. Сольваты хлороформа и 1,4-диоксана были стабильны после выделения/высушивания.

[0119] Форма А, используемая в описанных в данных документах способах, может содержать некоторое количество Формы В. Количество Формы В, если она присутствует, находится в диапазоне от по меньшей мере около 0,1 % мас. до не более около 25 % мас. или от около 0,5 % мас. до около 17 % мас., или от около 1 % мас. до около 16 % мас.

[0120] Некоторые неограничивающие способы превращения Формы A в Форму В описаны ниже.

## [0121] Способ превращения 1

[0122] В предпочтительном варианте реализации способ включает смешивание селперкатиниба Формы A с растворителем, таким как  $C_1$ - $C_5$ -спирт, для получения суспензии и выделение селперкатиниба Формы B из этой суспензии. Когда суспензия перемешивается или иным образом взбалтывается, образуется селперкатиниб Формы B. В некоторых вариантах реализации спирт выдерживают при температуре окружающей среды. В других вариантах реализации суспензию нагревают, что увеличивает скорость образования Формы В. Помимо разницы температур, эти два варианта реализации аналогичны и описаны ниже.

**[0123]** <u>Растворители</u>

**[0124]** Примеры  $C_1$ - $C_5$ -спиртов включают метанол, этанол, изопропанол, пропанол, бутанол, 2-бутанол, 3-бутанол и 1-пентанол. В некоторых вариантах реализации метанол представляет собой предпочтительный  $C_1$ - $C_5$ -спирт.

[0125] Примеры  $C_1$ - $C_5$ -спиртов включают метанол, этанол, изопропанол, пропанол, бутанол, 2-бутанол и 3-бутанол. В определенных вариантах реализации спирт содержит метанол и/или этанол. В одном варианте реализации спирт содержит метанол.

[0126] Также могут быть использованы водные спирты, в которых количество присутствующей воды составляет от около 0,1 % мас. до включительно около 70 % мас., или от около 1 % мас. до около 50 % мас., или от около 2 % мас. до около 30 % мас. В альтернативном варианте реализации количество присутствующей воды составляет от около 0,5 % мас. до около 20 % мас., или от около 1 % мас. до около 15 % мас., или от около 2 % мас. до около 12 % мас., или около 10 % мас. или менее 10 % мас. В одном варианте реализации спирт содержит по меньшей мере 90 % мас. метанола. В другом варианте реализации спирт содержит около 90 % мас. метанола и около 10 % мас. воды. В другом варианте реализации спирт содержит по меньшей мере 95 % мас. метанола и около 5 % мас. воды. В спиртовой смеси могут присутствовать и другие растворители. В некоторых вариантах реализации может присутствовать до включительно около 3 % мас. одного или более других растворителей.

## [0127] Температура

[0128] Температура влияет на скорость, с которой Форма А превращается в Форму В, при этом более низкие температуры требуют больше времени, чем более высокие температуры. Хотя можно перемешивать суспензию Формы А и растворителя при температуре ниже температуры окружающей среды, это продлит превращение Формы А в Форму В, и, таким образом, этого обычно избегают.

**[0129]** Температура спирта, такого как  $C_1$ - $C_5$ -спирт, составляет около 10-80 °C, или около 20-60 °C, или около 55 °C.  $C_1$ - $C_5$ -спирт может иметь целевую температуру перед добавлением материала Формы A, или температура может быть отрегулирована после добавления материала Формы A.

[0130] В других вариантах реализации температура спирта, такого как C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-спирт, составляет 10-30 °C, или около 15-25 °C, или около 20 °C. В другом варианте реализации температура представляет собой температуру окружающей среды, которая является

наружной температурой. Хотя Форма A будет превращаться в Форму B при перемешивании в растворителе, таком как метанол, при комнатной температуре, превращение происходит быстрее, если смесь Формы A и растворителя нагревают.

[0131] Если суспензию нагревают до такой степени, что растворяется вся Форма A, полученный раствор можно отфильтровать для удаления любых нерастворимых материалов. После перемешивания раствор следует перемешать и охладить, как подробно описано ниже.

#### [0132] Время

[0133] Суспензию перемешивают или иным образом взбалтывают в течение по меньшей мере около 5 минут или по меньшей мере около 10 минут. В некоторых вариантах реализации суспензию обычно не перемешивают или иным образом не взбалтывают в течение более 72 часов, но при необходимости, суспензию можно перемешивать или иным образом взбалтывать в течение более 72 часов. В некоторых вариантах реализации суспензию перемешивают в течение около 1-12 часов.

## [0134] Охлаждение

[0135] Если смесь Формы А и спирта нагревали в течение времени, указанного выше, нагревание прекращали и суспензии давали остыть в течение от около 4 до 24 часов, или около 6-18 часов, или около 12 часов.

#### [0136] Выделение Формы В

[0137] Материал Формы В может быть выделен с использованием любого способа, известного в данной области техники. В одном варианте реализации разделение включает гравитационную фильтрацию. В другом варианте реализации разделение включает вакуумную фильтрацию. В еще одном варианте реализации разделение включает использование центрифуги.

[0138] Свежие растворители, такие как этанол, метанол, АЦН, МТБЭ, вода или комбинации двух или более из них, могут быть использованы для промывания материала Формы В. Более предпочтительно для промывания материала Формы В используют метанол, АЦН, МТБЭ, воду или комбинации двух или более из них. Еще более предпочтительно используют растворитель, содержащий метанол. Свежий растворитель может быть охлажден до температуры от около 0 °C до температуры менее около 20 °C, прежде чем его использовать для промывания материала Формы В.

[0139] Выделенный селперкатиниб Формы В может быть высушен с использованием способов, известных в данной области техники. Типичные способы включают нагревание,

пропускание инертного газа над твердым телом и/или использование давления ниже атмосферного.

[0140] В дополнительном варианте реализации этого примера С<sub>1</sub>-С<sub>5</sub>-спирт и селперкатиниб Формы А объединяют, и полученную суспензию перемешивают или иным образом взбалтывают в течение периода времени, достаточного для превращения Формы А в Форму В. Типичное время перемешивания составляет по меньшей мере от около 10 минут до около 36 часов или около 24 часов, но, как правило, по меньшей мере около 30 минут, или по меньшей мере около 1 часа, или по меньшей мере около 4 часов, или по меньшей мере около 6 часов, или по меньшей мере около 8 часов или по меньшей мере около 12 часов. При необходимости перемешивание и/или встряхивание смеси может продолжаться более 24 часов. Нагревание смеси будет увеличивать скорость превращения Формы А в Форму В.

[0141] В другом варианте реализации этого способа способ включает: объединение селперкатиниба Формы А и метанола с образованием суспензии и перемешивание суспензии пока >95 % мас., >96 % мас., >97 % мас., >98 % мас. или >99 % мас. Формы А не превратится в Форму В. Суспензию перемешивают в течение от около 12 до 48 часов или от около 18 до 24 часов. Концентрация селперкатиниба Формы А в метаноле составляет около 6-14 мл/г или около 8-12 мл/г. В некоторых способах она составляет около 8 мл/г.

#### [0142] Способ превращения 2

[0143] В другом варианте реализации способ включает объединение селперкатиниба Формы А с растворителем, и нагревание и перемешивание полученной смеси до тех пор, пока Форма А не растворится в растворителе. После образования раствора смесь можно фильтровать, если необходимо удалить какие-либо нерастворимые примеси. Затем смесь охлаждают и добавляют воду. Затравочные кристаллы, если они используются, могут быть добавлены в это время. После перемешивания медленно добавляют дополнительное количество воды. Затем смесь охлаждают до комнатной температуры. После охлаждения до комнатной температуры смесь перемешивают, а затем выделяют материал Формы В.

#### [0144] Растворители

[0145] Может использоваться множество различных растворителей. Важно отметить, что растворитель не должен образовывать сольват селперкатиниба, скорее, он должен давать целевую Форму В. Примеры подходящих растворителей включают, но не ограничиваются ими, ДМСО, С<sub>1</sub>-С<sub>5</sub>-спирты, АЦН, МТБЭ, воду или комбинации двух или более из них.

Предпочтительные  $C_1$ - $C_5$ -спирты включают этанол и/или метанол. В некоторых вариантах реализации предпочтительным растворителем является ДМСО. В некоторых вариантах реализации растворитель содержит по меньшей мере 2 % мас. воды.

[0146] Количество используемого растворителя зависит от используемого растворителя. Как правило, 1 г Формы А растворяют в около 8-20 мл, или около 10-15 мл, или около 11-14 мл, или около 12-13 мл используемого растворителя. В некоторых вариантах реализации 1 грамм Формы А растворяют в 10-15 мл/г ДМСО или 1 грамм Формы А растворяют в около 12-13 мл/г ДМСО.

# [0147] Температура

[0148] Температура влияет на скорость, с которой Форма A превращается в Форму B, при этом более низкие температуры требуют больше времени, чем более высокие температуры.

[0149] Смесь, содержащую Форму А и растворитель, нагревают до температуры в пределах от около 30 °C до включительно точки кипения растворителя. Как правило, смесь нагревают до температуры около 50-110 °C или от около 50 °C до около 70 °C. В некоторых вариантах реализации смесь может быть нагрета до около 50 °C, около 60 °C, около 70 °C, около 80 °C, около 90 °C, около 100 °C или около 110 °C. После нагревания смеси до целевой температуры и растворения материала Формы А температуру раствора снижают на около 15-35 °C. Температура может быть снижена на около 15 °C, на около 20 °C, на около 25 °C, на около 30 °C или на около 35 °C. В одном варианте реализации раствор охлаждают до температуры ниже около 70 °C и выше около 20 °C.

**[0150]** В некоторых вариантах реализации растворитель содержит ДМСО, и его нагревают от около 50 до около 70 °C. В другом варианте реализации ДМСО затем охлаждают до около 50 °C.

[0151] В альтернативных вариантах реализации растворитель не нагревают, т.е. его оставляют перемешиваться при температуре окружающей среды. В этих вариантах реализации превращение Формы А в Форму В занимает больше времени.

#### [0152] Первая порция воды

[0153] Когда к раствору добавляют первую порцию воды, добавляют около 0,1-1,0 мл/г, или около 0,2-0,6 мл/г, или около 0,3 мл/г Формы A (мл воды на г Формы A). В некоторых вариантах реализации первая порция воды составляет около 0,1 мл/г или около 0,2 мл/г, около 0,3 мл/г, около 0,4 мл/г, около 0,5 мл/г или около 0,6 мл/г.

[0154] Первую порцию воды добавляют в течение от около 30 секунд до около 15 минут, или около 1-10 минут, или около 4-6 минут, или около 5 минут. При необходимости может использоваться более длительное время.

[0155] Затравочные кристаллы

[0156] Если к смеси добавляют затравочные кристаллы Формы B, то используют около 0,1-15 % мас. или от около 1 до около 10 % мас., или около 5 % мас. затравочных кристаллов Формы B.

[0157] В некоторых вариантах реализации добавляют около 1 % мас., 2 % мас., около 3 % мас., около 4 % мас., около 5 % мас., около 6 % мас., около 7 % мас., около 8 % мас., около 9 % мас., около 10 % мас., около 11 % мас., около 12 % мас., около 13 % мас., около 14 % мас. или около 15 % мас. затравочных кристаллов.

[0158] Затравочные кристаллы могут быть получены с использованием описанных в данном документе способов.

[0159] Время

[0160] После нагревания смеси и растворения материала Формы А температура смеси была снижена на 50-110 °C, и были добавлены затравочные кристаллы, если использовались затравочные кристаллы, затем смесь перемешивали в течение около 1-96 часов или около 6-72 часов, или около 8-24 часов. В некоторых вариантах реализации смесь перемешивали в течение по меньшей мере 8 часов, по меньшей мере 9 часов, по меньшей мере 10 часов, по меньшей мере 11 часов, по меньшей мере 12 часов, по меньшей мере 13 часов, по меньшей мере 14 часов, по меньшей мере 15 часов, по меньшей мере 16 часов, по меньшей мере 17 часов, по меньшей мере 18 часов, по меньшей мере 19 часов, по меньшей мере 20 часов, по меньшей мере 21 часов, по меньшей мере 22 часов, по меньшей мере 23 часов или по меньшей мере 24 часов.

#### [0161] Вторая порция воды

[0162] После перемешивания в течение 1-96 часов медленно добавляют вторую порцию воды. Количество воды во второй порции составляет около 0,3-6 мл/г, 0,50-3,0 мл/г (мл воды на грамм Формы А), около 0,75-1,5 мл/г или около 0,9-1,20 мл/г. В некоторых вариантах реализации вторая порция воды составляет около 0,90 мл/г, около 0,91 мл/г, около 0,92 мл/г, около 0,93 мл/г, около 0,94 мл/г, около 0,95 мл/г, около 0,96 мл/г, около 0,97 мл/г, около 0,98 мл/г, около 0,99 мл/г, около 1,00 мл/г, около 1,01 мл/г, около 1,02 мл/г, около 1,03 мл/г, около 1,04 мл/г, около 1,05 мл/г, около 1,06 мл/г, около 1,07 мл/г, около 1,08 мл/г, около 1,09 мл/г,

около 1,10 мл/г, около 1,11 мл/г, около 1,12 мл/г, около 1,13 мл/г, около 1,14 мл/г, около 1,15 мл/г, около 1,16 мл/г, около 1,17 мл/г, около 1,18 мл/г, около 1,19 мл/г, около 1,20 мл/г Формы  $\bf A$ .

[0163] Вторую порцию воды добавляют медленно, т.е. требуется около 0,5-24 часа или около 1-12 часов, чтобы добавить всю вторую порцию воды. В некоторых вариантах реализации это занимает около 1 часа, около 2 часов, около 3 часов, около 4 часов, около 5 часов, около 6 часов, около 7 часов, около 8 часов, около 9 часов, около 10 часов, около 11 часов, или около 12 часов, чтобы добавить всю вторую порцию воды.

#### [0164] Охлаждение

[0165] После добавления второй порции воды смесь охлаждают на около 15-30 °C до температуры около 20-30 °C. В некоторых вариантах реализации смесь охлаждают до около 15 °C, около 16 °C, около 17 °C, около 18 °C, около 19 °C, около 20 °C, около 21 °C, около 22 °C, около 23 °C, около 24 °C, около 25 °C, около 26 °C, около 27 °C, около 28 °C, около 29 °C или около 30 °C. В одном варианте реализации конечной температурой после охлаждения является комнатная температура. В других вариантах реализации смесь охлаждают до температуры около 30-55 °C. В этих вариантах реализации выход имеет тенденцию быть немного ниже, чем при использовании более низких температур.

[0166] После добавления второй порции воды смесь охлаждают со скоростью около 120 °С/ч, или около 3-17 °С/ч, или около 5-15 °С/ч, пока не будет достигнута целевая температура. В одном варианте реализации скорость охлаждения составляет около 1 °С/ч, около 2 °С/ч, около 3 °С/ч, около 4 °С/ч, около 5 °С/ч, около 6 °С/ч, около 7 °С/час, около 8 °С/час, около 9 °С/час, около 10 °С/час, около 11 °С/час, около 12 °С/час, около 13 °С/час, около 14 °С/ч, около 15 °С/ч, около 16 °С/ч, около 17 °С/ч, около 18 °С/ч, около 19 °С/ч или около 20 °С/ч.

[0167] После достижения целевой температуры смесь перемешивают в течение от около 1 до 72 часов или от около 2 до 48 часов. В некоторых вариантах реализации смесь перемешивают в течение по меньшей мере двух часов. В других вариантах реализации смесь перемешивают менее 72 часов.

#### [0168] Выделение Формы В

- [0169] Форму В выделяют, как описано выше.
- [0170] Свежие растворители, такие как этанол, метанол, АЦН, МТБЭ, вода или комбинации двух или более из них, могут быть использованы для промывания материала

Формы В. Более предпочтительно для промывания материала Формы В используют метанол, АЦН, МТБЭ, воду или комбинации двух или более из них. Еще более предпочтительно используют растворитель, содержащий метанол. Свежий растворитель может быть охлажден до температуры от около  $0\,^{\circ}\text{C}$  до температуры менее около  $20\,^{\circ}\text{C}$ , прежде чем его использовать для промывания материала Формы В.

[0171] В вариантах реализации, в которых растворитель содержит ДМСО, выделенный селперкатиниб Формы В промывают метанолом до тех пор, пока выделенный селперкатиниб Формы В не будет содержать менее 0,5 % мас. ДМСО.

[0172] В дополнительном примере этого способа селперкатиниб Формы А растворяют в растворителе, содержащем ДМСО комнатной температуры с образованием раствора, имеющего концентрацию около 10-15 мл/г ДМСО на грамм Формы А. Затем добавляют воду. Затем смеси дают отстояться, в течение этого времени образуется Форма В. Затем может быть выделена Форма В или может быть добавлено дополнительное количество воды, и после дополнительного перемешивания (как описано выше) может быть выделена Форма В.

[0173] В другом примере этого способа селперкатиниб Формы А растворяют в ДМСО при температуре около 60-80 °C или около 70 °C с образованием раствора, имеющего концентрацию около 10-15 мл/г ДМСО на грамм Формы А; охлаждение смеси до около 40-60 °C или около 50 °C; добавление воды; затравку полученной смеси затравочными кристаллами Формы В, перемешивание смеси, добавление большего количества воды, нагревание смеси; охлаждение смеси и выделение Формы В. Начальное количество добавляемой воды составляет от около 0,1 мл/г Формы А до около 0,5 мл/г Формы А или около 0,3 мл/г Формы А. Количество затравочных кристаллов, которое может использоваться, находится в диапазоне около 1-10 % мас. или около 5 % мас. от количества Формы А. Смесь, содержащую затравочные кристаллы, перемешивают в течение около 8-24 часов или около 12 часов. Второе добавление/порция воды составляет около 1,0-1,5 мл/г Формы А, или около 1,10-1,15 мл/г, или около 1,14 мл/г. Второе добавление/порцию воды добавляют в течение около 3-8 или около 5 часов. После добавления второго добавления/порции воды суспензию охлаждают до около 20-30 °C или около 25 °C. Скорость охлаждения суспензии от около 70 °C до около 25 °C составляет около 10 °C/час, пока не будет достигнута температура около 25 °C. Суспензию с температурой около 25 °C перемешивают в течение по меньшей мере около 2 часов, а затем нагревают до температуры около 60-80 °C, или 70-75 °C, или около 73 °C, и перемешивают около часа. Затем суспензию снова охлаждают до около 20-30 °C или около

25 °C. Суспензию охлаждают от около 73 °C до около 25 °C со скоростью около 10 °C/час. После перемешивания в течение по меньшей мере от около 30 минут до около 8 часов, или около 1-8 часов, или около 2 часов селперкатиниб Формы В выделяют, например, путем фильтрации.

[0174] Способы кристаллизации, эффективные для превращения Формы A в Форму B, дополнительно проиллюстрированы в иллюстративных вариантах реализации, описанных в примерах.

#### Прямой синтез Формы В соединения Формулы I.

[0175] В другом аспекте изобретение относится к способу получения соединения Формулы I (т.е. селперкатиниба).

$$HO$$
  $N$   $N$   $N$   $N$   $OCH_3$   $(\Phi ормула I)$ 

в виде Формы В или его фармацевтически приемлемой соли.

[0176] В вариантах реализации способ получения селперкатиниба Формы В включает синтез одного или более соединений-предшественников с помощью способов синтеза, таких как раскрытые и описанные в другом месте (например, патенте США 10112942, полностью включенном в данный документ посредством ссылки). На иллюстративных схемах 1 и 2 ниже показаны общие способы получения селперкатиниба Формы В, а также ключевого промежуточного соединения [3] из соединения-предшественника [2]:

[0177] Раскрыто подробное описание способов синтеза, с помощью которых можно получить соединение-предшественник [2] (трет-бутил-3-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-

метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилат), например, в патентах США 10745419 и 10112942, а также в публикации международного патента WO 2018/071447, каждый из которых целиком включен в данный документ посредством ссылки. В кратком обзоре одного неограничивающего варианта реализации, соединение [2] может быть получено реакцией 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила, трет-бутилового эфира 3,6-диазабицикло[3.1.1] гептан-6-карбоновой кислоты и  $K_2CO_{3(TB)}$  (в молярных экв. 1:1:6,67) в ДМСО при перемешивании при нагревании (например, 12 ч при 90 °C). Полученную густую суспензию разбавляют дополнительным количеством ДМСО и перемешивают при нагревании (например, дополнительные 12 часов при 90 °C). После реакции смесь охлаждают до температуры окружающей среды и разбавляют водой, а полученную водную смесь промывают дихлорметаном. Объединенные органические экстракты сушат над безводным MgSO<sub>4 (тв.)</sub>, фильтруют и концентрируют в вакууме. Полученный остаток очищают хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексаны в качестве системы градиентного элюирования) с получением соединения [2] с высоким выходом. Специалистам в данной области техники понятно, что для синтеза соединения [2] могут быть использованы другие пути синтеза. Специалисты в данной области техники также поймут, что соединения [2] могут содержать защитные группы амина, отличные от Вос, включая неограничивающие примеры формила, ацетила, трифторацетила, бензила, бензоила, карбамата, 2бензилоксикарбонила, п-метоксибензилкарбонила, триметилсилила, триметилсилилэтансульфонила, тритильных замещенных тритильных групп, аллилоксикарбонила, 9-флуоренилметилоксикарбонила, нитровератрилоксикарбонила, пметоксибензила и тозила. В некоторых вариантах реализации защитная группа представляет собой трет-бутилоксикарбонил (Вос).

[0178] Как правило, способы прямого синтеза селперкатиниба Формы В в соответствии с изобретением включают взаимодействие соединения [2] (трет-бутил-3-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилата) в условиях, которые эффективны (1) для удаления защитной группы (например, Вос, как показано в [2]) и (2) для силилирования гидроксильной группы на 2-гидрокси-2-метилпропоксигруппе заместителя (например, ТМС, как показано в [3]). Затем силилированное и лишенное защиты соединение [3] подвергают

взаимодействию в органическом растворителе (например, анизоле) с 6-метокси-3-пиридинкарбоксальдегидом в присутствии восстанавливающего агента и кислоты.

[0179] Силильный фрагмент (например, ТМС в некоторых иллюстративных вариантах реализации) удаляют в условиях, эффективных для снятия защиты, таких как, например, добавление источника фторида (например, тетрабутиламмония фторида (ТБАФ)). После взаимодействия и удаления силильной защитной группы рН реакционной смеси регулируют с помощью основания и охлаждают, чтобы обеспечить образование и выделение селперкатиниба кристаллической формы В.

[0180]В некоторых вариантах реализации условия, эффективные для удаления защитной группы и для силилирования, могут включать растворитель, выбранный из полярных органических растворителей, таких как спирты (например, МеОН, ЕtOH), органические кислоты (например, арилсульфоновые кислоты, такие как п-толуолсульфоновая кислота), апротонные растворители (например, ацетонитрил), ацилгалогениды в спиртах (например, ацетилхлорид в метаноле для получения раствора HCl), сложные эфиры (например, этилацетат), простые эфиры (например, анизол) и их комбинации. В некоторых вариантах реализации взаимодействие включает агент для снятия защиты, который может содержать трифторуксусную кислоту, хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, иодистоводородную кислоту, фосфорную кислоту, серную кислоту, метансульфоновую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту, ацетилхлорид, трихлорид алюминия и трифторид бора. В некоторых вариантах реализации агент для снятия защиты представляет собой серную кислоту, ацетилхлорид или п-толуолсульфоновую кислоту. В некоторых вариантах реализации условия могут включать нагревание реакционной смеси, необязательно до температуры кипения с обратным холодильником, в течение периода времени от около 1 часа до около 8 часов или дольше (например, в течение ночи или около 12 часов).

[0181] В некоторых вариантах реализации силильная группа, используемая во взаимодействии, может содержать триметилсилил (ТМС), триэтилсилил (ТЭС), третбутилдифенилсилил (ТБДФС), изопропилдиметилсилил (ИПДМС), диэтилизопропилсилил (ДЭИПС), тетраизопропилдисилоксанилиден (ТИПДС), ди-трет-бутилсилилен (ДТБС), или триизопропилсилил (ТИПС). Присутствие силильной группы (например, ТМС группы в соединении [3]), в дополнение к действию в качестве защитной группы, обеспечивает дополнительную растворимость соединения в

анизольном растворителя, который можно рассматривать как антирастворитель для селперкатиниба Формы В, соединения [2] и несилилированного производного соединения [3].

[0182] Силильная группа может быть добавлена с использованием способов, известных в данной области техники.

[0183] В некоторых вариантах реализации взаимодействие соединения [3] с 6-метокси-3пиридинкарбоксальдегидом проводят с анизолом в качестве растворителя, учитывая, что соединение [3] демонстрирует большую растворимость в анизоле, чем 2-гидрокси-2метилпропоксиформа [3]. В некоторых вариантах реализации восстанавливающий агент во взаимодействии может включать боргидрид щелочного металла, гидразиновое соединение, лимонную кислоту, соль лимонной кислоты, янтарную кислоту, соль янтарной кислоты, аскорбиновую кислоту и соль аскорбиновой кислоты. В некоторых вариантах реализации восстанавливающий агент выбирают из боргидрида натрия, боргидрида лития, боргидрида никеля и боргидрида калия. В некоторых вариантах реализации боргидрид лития выбран из боргидрида лития и триэтилборгидрида лития. В некоторых вариантах реализации боргидрид натрия выбран из триацетоксиборгидрида натрия (НТАБ), боргидрида натрия и цианоборгидрида натрия. В некоторых вариантах реализации восстанавливающий агент представляет собой НТАБ. В некоторых вариантах реализации кислота в реакции действует как катализатор реакции и может включать неорганическую кислоту (например, HCl, H2SO4 и т. д.) или органическую кислоту, растворимую в воде (например, уксусную кислоту, пивалиновую кислоту и т. д.). В некоторых вариантах реализации кислота включает пивалиновую кислоту.

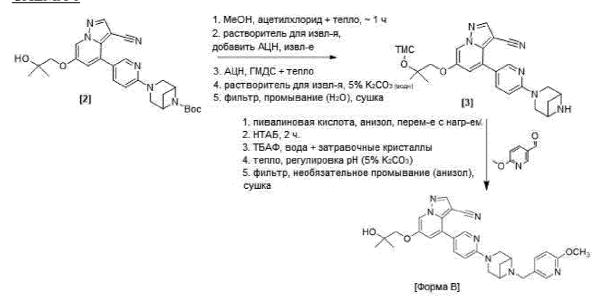
[0184] С полученного соединения снимают защиту в условиях, достаточных для удаления силильной группы (например, ТМС), но не настолько агрессивных, чтобы вступать во взаимодействие с продуктом реакции и разлагать продукт реакции (например, селперкатиниб). В некоторых вариантах реализации удаление защитной силильной группы включает добавление фторидного источника (например, тетрабутиламмония фторида (ТБАФ), пиридина (НF)<sub>х</sub>, триметиламина тригидрофторида (Еt<sub>3</sub>N·3HF), фтористоводородной кислоты, трис(диметиламино)сульфония дифтортриметилсиликата (ТАСФ), аммония фторида (H<sub>4</sub>NF)) или слабых кислот к реакции в количествах, эффективных для взаимодействия с силильной группой. Условия для этапа снятия защиты могут включать буферный фторидный источник и могут быть определены эмпирически, при этом условия поддерживаются достаточно мягкими, чтобы избежать реакций разложения.

[0185] После реакции рН реакционной смеси регулируют основанием (например, суспензией K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) и охлаждают, чтобы обеспечить образование и выделение селперкатиниба кристаллической Формы В. В некоторых вариантах реализации кристаллизация может дополнительно включать добавление небольшого количества затравочных кристаллов селперкатиниба Формы В. В некоторых дополнительных вариантах реализации кристаллизация может включать любую из методик кристаллизации, описанных в данном документе, которые могут быть эффективными для превращения любого оставшегося количества селперкатиниба Формы А в Форму В.

[0186] Хотя конкретные исходные материалы и реагенты изображены на схемах и в соответствующем описании ниже, другие исходные материалы, условия реакции и реагенты могут быть заменены для получения целевого соединения (т.е. селперкатиниба Формы В) в соответствии с раскрытием.

[0187] В некоторых вариантах реализации этого аспекта способ синтеза включает общую схему реакции, изображенную на Схеме 1.

## CXEMA 1



[0188] В некоторых вариантах реализации этого аспекта способ включает общую схему реакции, изображенную на Схеме 2.

### CXEMA 2

[0189] Независимо от того, получен ли селперкатиниб Формы В путем способа прямого синтеза или превращения из селперкатиниба (т.е. аморфного селперкатиниба или селперкатиниба в другой полиморфной форме) в соответствии с аспектами и вариантами реализации в соответствии с данным раскрытием, он может быть дополнительно предоставлен в виде его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции, и может проявлять большую термодинамическую стабильность по сравнению с селперкатинибом в других его полиморфных и/или аморфных формах. Селперкатиниб Формы В сохраняет свою активность в качестве ингибитора RET, и его активность может быть оценена и проанализирована с помощью любых анализов, известных в данной области техники, включая анализы, описанные, например, в публикации РСТ № WO 2018/071447 и публикации заявки на патент США № US 20180134702, каждый из которых целиком включен посредством ссылки.

[0190] Примеры, которые следуют ниже, представлены только в целях иллюстрации и описания определенных вариантов реализации, подпадающих под объем способов, описанных в данном документе, и охватываемых формулой изобретения.

### ПРИМЕРЫ

Селперкатиниб, (6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил), используемый в процедурах кристаллизации, описанных в данном документе, был получен с использованием методик и способов, описанных в патенте США № 10112942.

## [0191] Пример 1: Кристаллизация с охлаждением

[0192] 264 мг Формы А растворяли в 20 мл ДХМ и распределяли равными порциями в (15) пробирках объемом 8 мл. Затем эти пробирки помещали в вакуумную печь при 70 °C для удаления растворителя. Двулучепреломляющее белое твердое вещество наблюдали во всех пробирках. Соответствующие растворители (см. Таблицу 2) добавляли при 50 °C при встряхивании. Источник тепла выключали и образцы оставляли охлаждаться до комнатной температуры (КТ) естественным образом. Образцы перемешивали в течение ночи и полученные твердые вещества выделяли вакуумной фильтрацией с последующей сушкой на воздухе. Пробирки без твердых веществ помещали в холодильник на 3 дня и, если не происходило осаждения, оставляли для испарения в вытяжном шкафу на 1 день. Данные РПД собирали на влажном твердом веществе (где это было возможно). Приблизительно 2/3 (~66 %) экспериментов давали сольваты, которые были метастабильными при выделении и сушке. Эти метастабильные сольваты (за исключением сольватов хлороформа) превращались в Форму А, как только их извлекали из маточного раствора. 81 % АЦН-МеОН давал Форму В, а анизол давал Форму А.

Таблица 2. Характеристика экспериментов по кристаллизации с охлаждением

Растворитель	Антирастворите	Температура	Продукт	
т астворитель	ль	, °C	Продукт	
ДМСО	МТБЭ	КТ	Форма В	
4:1 толуол-ДМФ	МТБЭ	50	Форма В	
ацетон	гептан	50	Форма В	
ТГФ	гептан	50	Форма В	
MaOH	МеОН МТБЭ 50	50	Форма В + Форма А	
Wicom		(второстепенная)		
ДХМ	н-BuOAc	50	Форма А // Форма В	

[0193] Пример 2: Кристаллизация с испарением и диффузией пара

[0194] Планшет для выпаривания готовили путем растворения 5 мг Формы А в 0,9-12 мл растворителя в (33) пробирках. Испаряющиеся растворы вручную фильтровали через шприц в чистые пробирки, накрывали парапленкой с проколотым отверстием и оставляли выпариваться досуха в вытяжном шкафу при комнатной температуре (КТ) и влажности окружающей среды. Растворы для диффузии пара помещали в камеры объемом 20 мл, содержащие 5 мл антирастворителя, и плотно закрывали.

[0195] Приблизительно половина экспериментов по кристаллизации давала сольваты или смесь сольватов с Формой А. Преобладающее количество сольватов превращалось в Форму А при десольватации. Предполагается, что матричный эффект из-за структурного сходства может управлять зародышеобразованием метастабильной формы. Форма В была получена только в результате двух экспериментов по кристаллизации с использованием АЦН и 5:1 МеОН-ТГФ. Рентгенодифракционная аморфная форма/пленка была получена из 5 систем растворителей (ТГФ, 11:1 ИПС:уксусная кислота, бензиловый спирт, уксусная кислота и 10:1 ЕtОН:ДМФ). Сольваты хлороформа и 1,4-диоксана были стабильны при выделении, и были собраны данные о характеристиках твердого состояния. ИПС представляет собой изопропиловый спирт, ТГФ представляет собой тетрагидрофуран, а ДМФ представляет собой диметилформамид.

[0196] Эксперименты по диффузии пара позволили получить множество сольватов или аморфных материалов. Пять сольватов, т.е. ДХМ, 1-ВиОН, ЕtOH, ТГФ и ДМСО, были метастабильными и при выделении давали Форму А. Смесь ДМСО/гептана давала смесь Формы А и Формы В.

### [0197] Пример 3: Кристаллизация с антирастворителем

[0198] Эксперименты по добавлению антирастворителя проводили путем растворения различных количеств (9-36 мг) Формы А в 1-15 мл растворителя в (29) пробирках объемом 4 мл. Для первых 17 пробирок антирастворитель капали в растворы, отфильтрованные через шприц, до тех пор, пока либо не происходило осаждение, либо объем антирастворителя не равнялся или не превышал объем растворителя. Для вторых 12 пробирок раствор фильтровали через шприц в чистую пробирку, содержащую 5 мл антирастворителя. Твердые вещества выделяли вакуумной фильтрацией и сушкой на воздухе. Пробирки, в которых не наблюдалось выпадения осадка, выпаривали в течение периода до 2 недель. 71 % добавления

антирастворителя давали Форму А или малостабильный сольват, дающий Форму А. Форма В появлялась в 24 % экспериментов (один результат был аморфным). При обратном добавлении антирастворителя в 83 % экспериментов была получена Форма А или сольват, а в 17 % экспериментов была получена Форма В.

# [0199] Пример 4: Кристаллизация в суспензии

[0200] Пробирки с суспензиями Формы А готовили из 10 мг Формы А в пробирках объемом 4 мл. Растворитель добавляли в соответствии с растворимостью Формы А в этих растворителях для создания плотности суспензии. Суспензии встряхивали в течение около 3 дней на смесительном блоке со скоростью вращения 500 об/мин при 22 °C. Твердые вещества анализировали в виде влажных осадков с помощью РПД. Большая часть отсортированных суспензий давала твердые вещества, соответствующие Форме А, или сольваты, которые трансформировались в Форму А во время выделения/высушивания.

[0201] Другую партию суспензии, содержащую 10 мг Формы А в пробирках объемом 4 мл, готовили аналогично тому, как указано в предыдущем абзаце. Суспензии встряхивали в течение 24 часов на смесительном блоке со скоростью вращения 500 об/мин при 22 °C. Через 24 часа маточный раствор в каждой пробирке заменяли соответствующим свежим растворителем. Затем суспензии перемешивали в течение 15 дней. Твердые вещества анализировали как во влажном, так и в сухом виде с помощью РПД. Примерно в 2/3 (~66 %) экспериментов наблюдалась Форма В. В оставшейся 1/3 (~33 %) экспериментов была получена смесь Форм А и В или Формы А и сольвата (1 случай). Эти результаты предполагают, что равновесие не было достигнуто, что может быть связано с: 1) ограничением растворимости Формы А в исследуемых растворителях или 2) минимальной термодинамической движущей силой фазовых превращений вблизи точек перехода. В экспериментах по кристаллизации в суспензии анизол снова давал Форму А.

<u>Таблица 3.</u> Характеристика условий и результатов по суспензии

Растворитель	<b>Темп.</b> (°С)	Окончательная форма во влажном состоянии (РПД)	Окончательная форма в сухом виде (РПД)
MeOH	КТ	Форма В	Форма В
EtOH	КТ	Форма В	Форма В
АЦН	КТ	Форма В	Форма В
влажный EtOAc	КТ	Форма В	Форма В
nBuOAc	КТ	Форма А+В	Форма А+В
ЄМПЦ	КТ	Форма В	Форма В
1,2-диметоксиэтан	KT	Форма В	Форма В
EtOAc	KT	Форма В	Форма В
этилформиат	КТ	Форма В	Форма В
Гептан	KT	Форма А+В	Форма А+В
МИБК	KT	Форма В	Форма В
Нитрометан	КТ	аморфное	Форма В + А
Питрометан	KI	вещество	(незначительная)
нпд	KT	аморфное	Форма А + В
	.ш.д		(незначительная)
1-пентанол	KT	аморфное	Форма А+В
1-non ranosi	KI	вещество	
Толуол	КТ	Форма А+В	Форма А+В
1:1 МеОН-вода	КТ	Форма В	Форма В
1:1 EtOH-вода	KT	Форма В	Форма В
ДМСО	КТ	аморфное	Форма В
Дисо		вещество	
DO HO	KT	аморфное	Форма А+В
вода		вещество	
метанол	КТ (2 ч)	Форма В	Форма В

Растворитель	Темп. (°C)	Окончательная форма во влажном состоянии (РПД)	Окончательная форма в сухом виде (РПД)
Метанол:вода (ав=0,5)	КТ (1 день)	Форма В	Форма В
Ацетонитрил:вода (ав=0,8)	КТ (1 день)	Форма В	Форма В
Вода	КТ (5 дней)	Форма А+ В (незначительная)	Форма А+ В (незначительная)
Вода	КТ (7 дней)	Форма A+ В (незначительная)	Форма А+ В (незначительная)

[0202] В Таблице 3 выше суспензии перемешивали в течение 15 дней, если не указано другое время.

## [0203] Пример 5: Измельчение с помощью растворителя

[0204] Было проведено два эксперимента с использованием механического измельчения с помощью растворителя. В одном эксперименте Форму В наблюдали, когда в качестве растворителя использовался ДМСО. Никакого изменения формы, т.е. Формы А, не наблюдалось, когда в качестве растворителя использовалась вода.

# [0205] Пример 6: Превращение Формы А в Форму В

[0206] Селперкатиниб (2,0 г) суспендируют в метаноле (200 мл) и перемешивают при 55 °С при 750 об/мин. Суспензию перемешивают в течение 60 минут при 55 °С. Нагревание прекращают и суспензии дают остыть естественным образом до КТ. Твердое вещество собирают фильтрованием и сушат в вакууме в течение 4 часов с получением кристаллов указанного в заголовке соединения (1,72 г, 86 %).

# [0207] Пример 7: Превращение Формы А в Форму В

[0208] Селперкатиниб Формы А (152,0 г) суспендируют в метаноле (1,5 л) и перемешивают при КТ при 750 об/мин. Суспензию перемешивают в течение ночи при КТ (около 20 °C). Твердое вещество собирают фильтрованием под вакуумом. Твердое вещество сушат в условиях полного вакуума с продувкой азотом при 45 °C с получением кристаллов указанного в заголовке соединения (148,28 г, 97,6 %).

# [0209] Пример 8: Превращение Формы А в Форму В

[0210] При комнатной температуре перемешивают селперкатиниб Формы A в метаноле (8 мл/г) в течение 18-24 часов. Фильтруют для отделения твердых веществ. Твердые вещества сушат под вакуумом при 45 °C со слабым продуванием  $N_2$ .

## [0211] Пример 9: Превращение Формы А в Форму В

[0212] При перемешивании Форму А растворяют в ДМСО (13 мл/г) при 70 °C с получением прозрачного раствора. Раствор охлаждают до 50 °C. Добавляют воду (0,3 мл/г), а затем в раствор вносят затравочные кристаллы Формы В (5 % мас. от количества использованной Формы А). Перемешивают в течение 12 часов, затем добавляют воду (1,14 мл/г) в течение 5 часов. Суспензию охлаждают до 25 °C со скоростью 10 °С/ч. Перемешивают по меньшей мере 2 часа. Суспензию нагревают до 73 °C и перемешивают 1 час. Суспензию охлаждают до 25 °C со скоростью 10 °С/ч. Перемешивают по меньшей мере 2 часа. Твердые вещества выделяют с помощью фильтрации. Влажный осадок промывают 3 раза МеОН (8 мл/г). Твердые вещества сушат под вакуумом при 45 °C со слабым продуванием N<sub>2</sub>.

## **[0213]** Пример 10: Синтез Формы В

4-[6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)-3-пиридил]-6-(2-метил-2триметилсилилоксипропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил [3]

[0214] Этот путь синтеза Формы В соединения Формулы I (т.е. селперкатиниба) может включать любой путь синтеза, который дает соединение трет-бутил-3-[5-[3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил]-2-пиридил]-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилата [2].

[0215] В круглодонную колбу (трехгорлую), снабженную верхнеприводной мешалкой, холодильником и термопарой, добавляли метанол (200 мл, 100 %) и ацетилхлорид (3,1 мл, 44 ммоль, 100 %). Смеси давали прореагировать перед добавлением трет-бутил-3-[5-[3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил]-2-пиридил]-3,6- диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилата [2], (9,9965 г, 19,81 ммоль, 100 %). После добавления реакционную смесь нагревали до около 60 °С (63 °С). Температуру регулировали, чтобы уменьшить количество наблюдаемого газовыделения и избежать потенциальной перегрузки подключенного холодильника. После анализа реакции для определения полного превращения (около 2 часов) растворитель удаляли. К этой смеси добавляли ацетонитрил (АЦН) (около 100 мл), промывая стенки реакционной емкости. Смесь растворителей снова упаривали и выдерживали в атмосфере азота.

[0216] В реакционную емкость добавляли дополнительное количество АЦН (300 мл, 100 %) и гексаметилдисилазана («ГМДС», 25 мл, 119 ммоль, 100 %). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение около 1 часа перед первоначальным отбором проб реакционной смеси с образованием указанного в заголовке соединения в концентрации около 1,6 % от количества [2]. Реакции давали возможность протекать в течение ночи при температуре окружающей среды. После отбора проб реакционной смеси в течение ночи смесь нагревали до 40 °С и отбирали пробы через час при температуре. Теплота реакции повышалась до 56 °С. При повышении температуры смесь

кипела и вспенивалась, что предположительно указывает на выделение аммиака. Через около 1-1,25 ч при температуре отбирали пробу реакционной смеси с продолжающимся наблюдаемым кипением. Реакцию поддерживали при температуре еще 3 часа и снова отбирали пробы. Реакционный растворитель упаривали и в реакционную емкость суспендировали водный раствор карбоната калия (100 мл, 50,45 ммоль, 5 % мас.). Полученную смесь промывали водой (25 мл) и сушили, получая 7,89 г указанного в заголовке соединения [3] (выход 78 %). (масс-спектр, m/z = 477,20, 477,30 (М+H). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) d: 8,55 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,66 (dd, 1H).

[0217] Альтернативный способ. В реакционную емкость, снабженную верхнеприводной мешалкой, холодильником и термопарой, добавляли трет-бутил-3-[5-[3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил]-2-пиридил]-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилат [2] (9,9965 г, 19,81 ммоль, 100 %) и п-толуолсульфоновую кислоту (2,1 экв.) в 10 объемах органического растворителя. Смесь взаимодействовала в течение 1 часа, после чего добавляли пиридин (2,1 экв.) и гексаметилдисилазан («ГМДС», 6 экв.). Эту реакционную смесь перемешивали еще около 1 ч с получением указанного в заголовке соединения [3].

6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-(6-(6-(6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил (**Форма В**)

[0218] В реакционную емкость, снабженную магнитной мешалкой, добавляли 4-[6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)-3-пиридил]-6-(2-метил-2-триметилсилилоксипропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил [3] (0,9981 г, 2,094 ммоль, 100 % мас.), 6-метокси-3-пиридинкарбоксальдегид (т.е. 6-метоксиникотинальдегид, 0,4909 мг, 0,003401 ммоль, 95 % мас.), пивалиновую кислоту (0,5328 мг, 0,005217 ммоль, 100 % мас.) и анизол (10 мл, 91,8 ммоль, 100 % мас.) и перемешивали с образованием суспензии. Подводили тепло при перемешивании до получения однородной смеси растворов. Раствор охлаждали до температуры окружающей среды и оставляли в виде гомогенного раствора.

После охлаждения добавляли триацетоксиборгидрид натрия (1,0840 г, 5,1147 ммоль, 100 % мас.) и давали возможность прореагировать. Анализ реакционной смеси через 2 часа указывал на образование ТМС-защищенного производного указанного в заголовке соединения.

После завершения реакции способ можно продолжить для удаления ТМС-защиты и кристаллизации Формы В. К смеси добавляют воду (1 мл, 55,5099 ммоль, 100 % мас.), тригидрат фторида тетрабутиламмония (0,6070 г, 2,322 ммоль, 100 % мас.) и, необязательно, количество (~10 мг) затравочных кристаллов указанного в заголовке соединения в виде Формы В. Если через некоторый период времени кристаллы не наблюдаются, смесь можно нагреть до 50 °С. После выдерживания при повышенной температуре в течение ночи отбирают пробу реакционной смеси, подтверждают завершение, но без какой-либо наблюдаемой кристаллизации. рН смеси (слегка кислый) регулируют добавлением карбоната калия (5 % мас. в воде) в виде суспензии, добавляя аликвотами по 1 мл до тех пор, пока не прекратится любое наблюдаемое образование пузырьков и рН не станет основным. Смесь перемешивают в течение ночи и отбирают пробу, получая указанное в заголовке соединение без обнаруживаемых примесей, полученное при общем выделенном выходе 54 %. (массспектр, m/z = 526,30 (М+H). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₀) d: 8,55 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,66 (dd, 1H)

[0220] Альтернативный способ. В реакционную емкость, снабженную магнитной мешалкой, добавляют 4-[6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)-3-пиридил]-6-(2-метил-2-триметилсилилоксипропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил [3] (1,00 г, 2,10 ммоль), 6-метокси-3-пиридинкарбоксальдегид (1,6 экв.), пивалиновую кислоту (~ 5 объемных экв.), натрия триацетоксиборгидрид (2,5 экв.) и анизол (10 мл, 91,8 ммоль, 100 % мас.) и дают прореагировать в течение около 1 ч. К реакционной смеси добавляют воду (10 мл). Смесь фильтруют сквозь целит (диатомитовая земля, фильтрующая добавка). Слои разделяют, добавляя к органическому слою насыщенный раствор хлорида натрия (10 мл). Слои разделяют. К органическому слою добавляют 5 Н НС1 (1 мл). Смесь нагревают до 95 °С в течение 3 ч. После реакции рН смеси (кислый) доводится добавлением карбоната калия до рН 9. Смесь охлаждают, чтобы обеспечить кристаллизацию. Полученные кристаллы селперкатиниба Формы В фильтруют, промывают метил-трет-бутиловым эфиром (МТБЭ) и сушат, получая чистое указанное в заголовке соединение.

## Пример 11

[0221] Физическая и химическая стабильность Формы В является важным свойством не только в отношении обеспечения растворения и растворимости, но также для разработки и производства АФИ и лекарственных форм лекарственных средств (сушка, хранение, транспортировка и т. д.). Не все кристаллические формы обладают необходимой стабильностью для разработки лекарственных средств. Необходима кристаллическая форма, стабильная по отношению как к температуре, так и к влажности. Для оценки стабильности кристаллической формы селперкатиниба было проведено ускоренное исследование стабильности. Образцы Формы Б взвешивали в сцинтилляционных пробирках объемом 20 мл и помещали (открытая чашка) в стеклянные колпаки с насыщенными солевыми растворами в сушильных шкафах при заданных температурах и на заданное время, указанное в Таблице 4. Форму В анализировали до и после ускоренного исследования стабильности и собирали на РПД Bruker D8 Advance, оснащенном источником СиКα (длина волны = 1,54056 Å) и детектором Linxeye и работающим при 40 кВ и 40 мА, с щелью расходимости 0,2 мм. Каждый образец сканировали от  $4^{\circ}$  до  $30^{\circ}$   $2\theta$  с шагом  $0.02^{\circ}$  со скоростью 0.2 секунды на шаг. Анализ и примеси по отношению к исходному материалу оценивали с помощью системы ВЭЖХ Agilent 1260 с матричным диодным детектором. Образцы готовили при соответствующих концентрациях 50/50 0,1 %ТФУ в воде/0,1 % ТФУ в АЦН и оценивали с использованием следующих условий ВЭЖХ: колонка Zorbax Bonus-RP, 75 x 4,6 мм внутр. диаметр, 3,5 мкм, подвижная фаза А представляла собой 0,1 % ТФУ в воде, подвижная фаза Б представляла собой 0,1 % ТФУ в АЦН, градиент составлял 95 % А в момент времени 0, 23 % А в момент времени 9,5-12,1 мин, 5 % А в момент времени 13-16 мин, 95 % А в момент времени 16,1- 20 минут при скорости потока 1,5 мл/мин, температуре колонки 30 °C, длине волны УФ-детектирования 210 нм и объеме инъекции 3 мкл. Стабильность Формы В характеризуется и оказывается химически и физически стабильной в условиях исследования (Таблица 4).

Таблица 4: Стабильность кристаллической формы селперкатиниба

Момент времени (дни)	Темп. (°С)	OB (%)	Криста лличес кая форма	<b>Анализ</b> (%) <sup>2</sup>	Примеси (%)
0		_	Форма	_	0,09
7	40	11	БИ	99,2	0,10
14	40	11	БИ	99,9	0,09
7	40	75	БИ	99,4	0,11
14	40	75	БИ	99,9	0,10
7	50	30	БИ	99,4	0,09
14	50	30	БИ	100,5	0,09
7	50	50	БИ	99,2	0,10
14	50	50	БИ	100,4	0,11
7	70	11	БИ	100,7	0,09
14	70	11	БИ	99,3	0,10
7	70	75	БИ	100,3	0,10
14	70	75	БИ	100,9	0,11

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Следует обратить внимание, что форма сравнивается с РПД ненагруженного (время 0) образца; БИ = Без изменений.

### Пример 12: Растворимость

[0222] Исследования растворимости были проведены для описанной в данном документе кристаллической формы селперкатиниба. В этих исследованиях использовались водные среды, охватывающие физиологический диапазон рН, и три моделируемые жидкости. Достаточное количество твердого соединения для насыщения объема растворителя взвешивали в емкости примерно с 1 мл заданного растворителя. Образцы смешивали при 37 °С в шейкере-инкубаторе со скоростью 100 об/мин. После уравновешивания образцы переносили на центрифужные фильтры (Durapore PVDF, размер пор 0,22 мкм) и центрифугировали в течение 3 мин при 10000 об/мин, поддерживая температуру 37 °С. Затем

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> Следует обратить внимание, что значение анализа определяется по сравнению с ненагруженным (время 0) образцом.

из каждого образца отбирали аликвоту 100 мкл и разбавляли 900 мкл ацетонитрила:воды в соотношении 50:50. рН фильтрата регистрировали с помощью калиброванного научного оборудования для измерения рН. Концентрацию соединения в растворе определяли с помощью ВЭЖХ с использованием колонки Agilent Zorbax Bonus-RP 4,6×75 мм, 3,5 мкм при следующих условиях: температура 30 °C; объем впрыска 4 мкл; ультрафиолетовое обнаружение при 238 нм; скорость потока 1,5 мл/мин; температура автосемплера 25 °C; подвижная фаза А представляет собой 0,1 % трифторуксусной кислоты в воде; и подвижная фаза В представляет собой 0,1 % трифторуксусной кислоты в ацетонитриле. Градиент ВЭЖХ следующий: 0 мин – 95 % A, 5 % B; 9,5 мин – 23 % A, 77 % B; 12,1 мин – 23 % A, 77 % B; 13 мин – 5 % A, 95 % B; 16 мин – 5 % A, 95 % B; 16,1 мин – 95 % A, 5 % B; 20 мин – 95 % A, 5 % В. В Таблице ниже (Таблица 3) приведены данные о равновесной растворимости и равновесном рН, представленные как среднее значение для повторных приготовлений образцов. Твердая форма остаточного твердого вещества из образца центрифуги подтверждается РПД, как указано в Таблице 5.

**Таблица 5:** Растворимость при 37 °C после 24-часового уравновешивания кристаллической формы селперкатиниба.

Растворитель <sup>1</sup>	Растворимость (мг/мл)	Равновесный рН
Вода	0,0036	7,146
0,1 H HCl <sup>2</sup>	≥ 10	1,297
0,1 H HCl	4,7700	3,634
рН 4,0 Цитрат/фосфат	0,7116	4,134
рН 4,5 Ацетат (USP)	0,1694	4,496
рН 6,0 Фосфат (USP)	0,0086	6,027
рН 7,5 Фосфат (USP)	0,0022	7,526
0,01 H NaOH	0,0011	9,985
<b>ИЖС</b> <sup>3</sup>	1,4404	2,644
ИКЖН <sup>5</sup>	0,0096	6,445
ИКЖС <sup>6</sup>	0,2277	4,928

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Описания соответствуют USP, Ph.Eur. и японской фармакопее.

Низкая растворимость при более высоком рН и растворимость от умеренной до высокой в кислых средах согласуется со слабым свободным основанием с низкой собственной растворимостью. Результаты показывают, что собственная растворимость этой кристаллической формы селперкатиниба низкая (около 0,001 мг/мл).

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> Растворимость 0,1 H HCl измеряли при 21,5 °C (окружающая среда).

 $<sup>^3</sup>$  ИЖС: имитация желудочного сока (0,01 H HCl/лаурилсульфат натрия 0,05 %/0,2 % NaCl).

<sup>4</sup> РПД оставшихся твердых веществ показал некристаллический материал.

<sup>&</sup>lt;sup>5</sup> ИКЖН: имитация кишечной жидкости натощак (NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 28,66 мM, Na таурохолат 3 мM, лецитин 0,75 нM, NaCl 105,8 мM, pH 6,5).

<sup>&</sup>lt;sup>6</sup> ИКЖС: имитация кишечной жидкости в состоянии сытости (уксусная кислота 144,04 мМ, Na таурохолат 15 мМ, лецитин 3,75 мМ, NaCl 203,17 мМ, pH 5,0).

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

- 1. Кристаллическая форма селперкатиниба, которая характеризуется по меньшей мере одним из:
- (а) картины порошковой рентгеновской дифракции (РПД), содержащей пик при  $21,1^{\circ}$  и один или более пиков при  $17,1^{\circ}$ ,  $17,7^{\circ}$  и  $19,8^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$  2 $\theta$ , измеренных с использованием длины волны рентгеновского излучения 1,5418 Å; или
- (b) спектром твердофазного  $^{13}$ С ЯМР, который содержит пики, отнесенные к резонансу адамантана в сильном магнитном поле ( $\delta = 29,5$  м.д.) при: 28,0, 48,0, 80,4, 106,8, 130,2 и 134,9 м.д. ( $\pm$  0,2 м.д., соответственно).
- 2. Кристаллическая форма селперкатиниба по п. 1, отличающаяся тем, что кристаллическая форма характеризуется наличием картины порошковой рентгеновской дифракции (РПД), содержащей пик при  $21,1^{\circ}$  и один или более пиков при  $7,5^{\circ}$ ,  $12,0^{\circ}$ ,  $13,2^{\circ}$ ,  $17,1^{\circ}$ ,  $17,7^{\circ}$  и  $19,8^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$   $2\theta$ , измеренных с использованием длины волны рентгеновского излучения 1,5418 Å.
- 3. Кристаллическая форма селперкатиниба по п. 1, отличающаяся тем, что кристаллическая форма характеризуется наличием картины порошковой рентгеновской дифракции (РПД), имеющей характеристические пики, возникающие при  $7.5^{\circ}$ ,  $10.9^{\circ}$ ,  $12.0^{\circ}$ ,  $13.2^{\circ}$ ,  $17.1^{\circ}$ ,  $17.7^{\circ}$ ,  $18.2^{\circ}$ ,  $19.8^{\circ}$ ,  $21.1^{\circ}$  и  $24.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$   $2\theta$ .
- 4. Кристаллическая форма селперкатиниба по п. 1, отличающаяся тем, что кристаллическая форма характеризуется спектром твердофазного <sup>13</sup>С ЯМР, который содержит пики, относящиеся к резонансу адамантана в сильном магнитном поле ( $\delta$  = 29,5 м.д.) при: 26,4, 28,0, 42,0, 43,9, 48,0, 56,3, 69,5, 80,4, 102,3, 106,8, 115,2, 120,8, 130,2, 134,9, 140,6, 149,5, 152,5 и 163,5 м.д. ( $\pm$  0,2 м.д., соответственно).
- 5. Кристаллическая форма селперкатиниба по п. 1, отличающаяся тем, что кристаллическая форма характеризуется спектром твердофазного <sup>13</sup>С ЯМР, который содержит пики, относящиеся к резонансу адамантана в сильном магнитном поле ( $\delta$  = 29,5 м.д.) при: 26,4, 27,4, 28,0, 42,0, 43,4, 43,9, 48,0, 53,9, 56,3, 58,3, 69,5, 77,9, 80,4, 102,3, 106,8, 113,6, 115,2, 118,2, 120,8, 125,2, 130,2, 134,9, 136,9, 140,6, 148,4, 149,5, 151,2, 152,5, 158,2 и 163,5 м.д. ( $\pm$  0,2 м.д., соответственно).
- 6. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму селперкатиниба по любому из пп. 1-5 и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное вещество.

- 7. Фармацевтическая композиция по п. 6, отличающаяся тем, что композиция содержит менее около 20 % мас. других кристаллических форм селперкатиниба.
- 8. Фармацевтическая композиция по п. 6, отличающаяся тем, что композиция содержит менее около 10 % мас. других кристаллических форм селперкатиниба.
- 9. Фармацевтическая композиция по п. 6, отличающаяся тем, что композиция содержит менее около 5 % мас. других кристаллических форм селперкатиниба.
- 10. Способ лечения рака у пациента, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества селперкатиниба по любому из пп. 1-9.
- 11. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 6-9 для применения в терапии.
- 12. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 6-9 для применения при лечении рака.
- 13. Фармацевтическая композиция для применения по п. 12, отличающаяся тем, что рак выбран из группы, состоящей из рака легких, папиллярного рака щитовидной железы, медуллярного рака щитовидной железы, дифференцированного рака щитовидной железы, рефрактерного дифференцированного рака щитовидной железы, множественной эндокринной неоплазии типа 2A или 2B (МЭН2A или МЭН2B, соответственно), феохромоцитомы, гиперплазии паращитовидной железы, рака груди, колоректального рака, папиллярной почечно-клеточной карциномы, ганглионейроматоза слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и рака шейки матки.
- 14. Фармацевтическая композиция для применения по п. 13, отличающаяся тем, что рак представляет собой медуллярный рак щитовидной железы.
- 15. Фармацевтическая композиция для применения по п. 13, отличающаяся тем, что рак представляет собой рак легких, и рак легких представляет собой мелкоклеточную карциному легких, немелкоклеточный рак легких, бронхиолярную карциному легких, RET-слитый рак легких или аденокарциному легких.
- 16. Фармацевтическая композиция для применения по п. 15, отличающаяся тем, что рак представляет собой RET-слитый рак легких.
- 17. Способ получения кристаллической формы селперкатиниба по п. 1, включающий этапы:
- (а) суспендирования селперкатиниба в растворителе;
- (b) нагревания суспензии до температуры от 50  $^{\circ}$ C до 60  $^{\circ}$ C при перемешивании в течение от 30 до 90 минут;

- (в) отвода тепла и охлаждения суспензии до комнатной температуры с образованием твердых кристаллов; и
- (d) сбора твердых кристаллов.
- 18. Способ по п. 17, отличающийся тем, что растворитель содержит метанол.
- 19. Способ по пп. 17 или 18, отличающийся тем, что суспензию нагревают до 55 °C.
- 20. Способ по любому из пп. 17-19, отличающийся тем, что суспензию перемешивают в течение 60 минут.
- 21. Способ по любому из пп. 17-20, отличающийся тем, что твердые кристаллы собирают вакуумной фильтрацией.
- 22. Способ превращения селперкатиниба Формы А в селперкатиниб Формы В.
- 23. Способ по п. 22, включающий: объединение селперкатиниба Формы A с  $C_1$ - $C_5$ -спиртом для получения суспензии; и выделение селперкатиниба Формы B из суспензии.
- 24. Способ по п. 22 или 23, отличающийся тем, что температура  $C_1$ - $C_5$ -спирта составляет от около 10 °C до около 30 °C.
- 25. Способ по любому из пп. 22-24, отличающийся тем, что температура  $C_1$ - $C_5$ -спирта составляет около 15-25 °C.
- 26. Способ по любому из пп. 22-25, отличающийся тем, что температура  $C_1$ - $C_5$ -спирта составляет около 20 °C.
- 27. Способ по п. 22 или 23, отличающийся тем, что температура  $C_1$ - $C_5$ -спирта составляет от около 10 °C до около 80 °C.
- 28. Способ по любому из пп. 22-27, отличающийся тем, что  $C_1$ - $C_5$ -спирт содержит метанол.
- 29. Способ по любому из пп. 22-28, отличающийся тем, что  $C_1$ - $C_5$ -спирт содержит по меньшей мере 90 % мас. метанола.
- 30. Способ по любому из пп. 22-29, отличающийся тем, что суспензию перемешивают или иным образом взбалтывают в течение по меньшей мере около 10 минут.
- 31. Способ по любому из пп. 22-30, отличающийся тем, что выделение Формы В включает вакуумную фильтрацию.
- 32. Способ по любому из пп. 22-31, отличающийся тем, что выделение Формы В включает центробежное разделение.
- 33. Способ по любому из пп. 22-32, дополнительно включающий сушку селперкатиниба Формы В.

- 34. Способ по п. 22, включающий:
- а. растворение селперкатиниба Формы A в растворителе, содержащем ДМСО, с получением раствора;
- б. добавление воды к раствору и, таким образом, образование суспензии;
- в. выделение селперкатиниба Формы В.
- 35. Способ по п. 34, отличающийся тем, что концентрация Формы A, растворенной в ДМСО, составляет около 10-15 мл/г.
- 36. Способ по п. 34 или 35, отличающийся тем, что концентрация Формы A, растворенной в ДМСО, составляет около 12-13 мл/г.
- 37. Способ по любому из пп. 34-36, отличающийся тем, что приготовление раствора на этапе а включает нагревание селперкатиниба Формы A и растворителя, содержащего ДМСО, до температуры от около  $50\,^{\circ}\text{C}$  до около  $70\,^{\circ}\text{C}$ .
- 38. Способ по любому из пп. 34-37, отличающийся тем, что раствор охлаждают до температуры менее около 70  $^{\circ}$ C и выше около 20  $^{\circ}$ C.
- 39. Способ по п. 37, отличающийся тем, что раствор охлаждают до температуры около 50 °C.
- 40. Способ по любому из пп. 34-39, отличающийся тем, что этап b включает добавление к раствору от около 0,1 до около 1 мл воды на грамм Формы А.
- 41. Способ по любому из пп. 34-40, отличающийся тем, что этап b включает добавление к раствору около 0,3 мл воды на грамм Формы А.
- 42. Способ по любому из пп. 34-41, отличающийся тем, что этап b дополнительно включает добавление от около 1 до около 15 % мас. затравочных кристаллов Формы В.
- 43. Способ по любому из пп. 34-42, отличающийся тем, что этап b дополнительно включает добавление от около 1 до около 10 % мас. затравочных кристаллов Формы В.
- 44. Способ по п. 42 или 43, отличающийся тем, что добавляют около 5 % мас. затравочных кристаллов Формы В.
- 45. Способ по любому из пп. 34-44, отличающийся тем, что суспензию перемешивают в течение от около 6 до около 72 часов после добавления воды на этапе b.
- 46. Способ по любому из пп. 34-45, отличающийся тем, что суспензию перемешивают в течение по меньшей мере 12 часов.
- 47. Способ по любому из пп. 34-46, отличающийся тем, что этап b дополнительно включает добавление второй порции воды к суспензии.

- 48. Способ по п. 47, отличающийся тем, что к суспензии добавляют от около 0,5 до около 3 мл воды на грамм Формы А.
- 49. Способ по любому из пп. 34-48, отличающийся тем, что суспензию на этапе b охлаждают до около 20-30 °C.
- 50. Способ по любому из пп. 34-49, отличающийся тем, что этап с включает фильтрацию.
- 51. Способ по любому из пп. 34-50, отличающийся тем, что селперкатиниб Формы В, выделенный на этапе с, промывают растворителем, содержащим метанол, АЦН, МТБЭ или воду.
- 52. Способ по п. 51, отличающийся тем, что выделенный селперкатиниб Формы В промывают растворителем, содержащим метанол.
- 53. Способ по п. 52, отличающийся тем, что выделенный селперкатиниб Формы В промывают метанолом до тех пор, пока выделенный селперкатиниб Формы В не будет содержать менее 0,5 % мас. ДМСО.
- 54. Способ по п. 22, включающий: объединение селперкатиниба Формы A и метанола с образованием суспензии и перемешивание суспензии до тех пор, пока > 99 % мас. Формы A не превратится в Форму В.
- 55. Способ по п. 54, отличающийся тем, что суспензию перемешивают в течение около 18-24 часов.
- 56. Способ по пп. 54 или 55, отличающийся тем, что концентрация селперкатиниба Формы A в метаноле составляет около 8 мл/г.
- 57. Способ по п. 22, включающий растворение селперкатиниба Формы А в ДМСО при температуре около 60-80 °C с получением раствора, имеющего концентрацию ДМСО около 10-15 мл/г на грамм Формы А; охлаждение раствора до около 40-60 °C, добавление воды; необязательно затравку полученной смеси затравочными кристаллами Формы В; перемешивание смеси; добавление большего количества воды; нагревание смеси до около 60-80 °C; охлаждение смеси и выделение Формы В.
- 58. Способ по п. 57, отличающийся тем, что к смеси добавляют 5 % мас. затравочных кристаллов Формы В.
- 59. Способ по п. 57 или 58, отличающийся тем, что первое добавление воды составляет от около 0,1 мл/г Формы A до около 0,5 мл/г Формы A.
- 60. Способ по любому из пп. 57-59, отличающийся тем, что второе добавление воды составляет около 1,0-1,5 мл/г Формы A.

61. Способ получения селперкатиниба в виде полиморфной формы В Формулы І:

$$HO$$
 ОСН $_3$  (Формула I)

или его фармацевтически приемлемой соли,

включающий взаимодействие соединения структуры:

или его соли в растворителе с 6-метоксиникотинальдегидом в присутствии кислоты и восстанавливающего агента с получением селперкатиниба Формы В или его фармацевтически приемлемой соли.

62. Способ по п. 61, дополнительно включающий получение соединения структуры [3] или его соли, причем способ включает взаимодействие соединения структуры

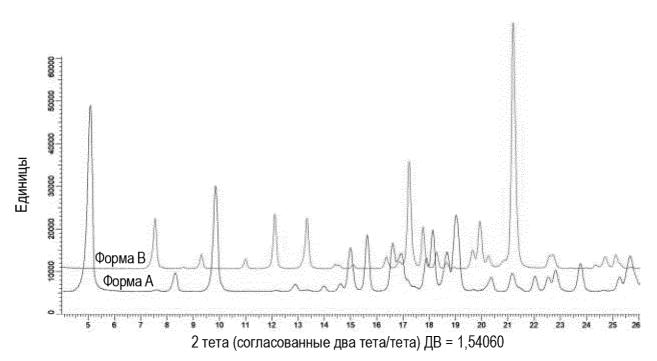
или его соли, где  $R_1$  представляет собой защитную группу амина, с агентом для снятия защиты с образованием соединения структуры [3] или его соли.

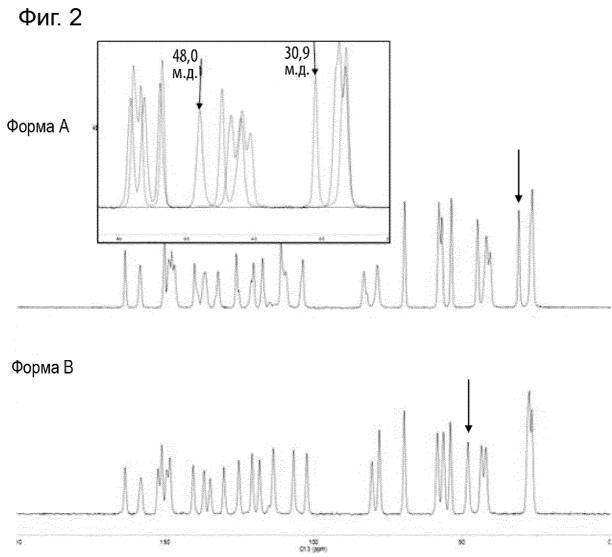
63. Способ по любому из пп. 61-62, отличающийся тем, что агент для снятия защиты выбран из группы, состоящей из трифторуксусной кислоты, соляной кислоты, бромистоводородной кислоты, иодистоводородной кислоты, фосфорной кислоты, метансульфоновой кислоты, п-толуолсульфоновой кислоты, ацетилхлорида, трихлорида алюминия и трифторида бора.

- 64. Способ по любому из пп. 62-63, отличающийся тем, что агент для снятия защиты выбран из группы, состоящей из серной кислоты, п-толуолсульфоновой кислоты и ацетилхлорида.
- 65. Способ по любому из пп. 61-64, отличающийся тем, что восстанавливающий агент выбран из группы, состоящей из боргидрида щелочного металла, гидразинового соединения, лимонной кислоты, соли лимонной кислоты, янтарной кислоты, соли янтарной кислоты, аскорбиновой кислоты, и соли аскорбиновой кислоты.
- 66. Способ по любому из пп. 61-65, отличающийся тем, что восстанавливающий агент выбран из группы, состоящей из натрия триацетоксиборгидрида (НТАБ), натрия боргидрида и натрия цианоборогидрида.
- 67. Способ по любому из пп. 61-66, отличающийся тем, что R<sub>1</sub> выбран из группы, состоящей трифторацетила, бензила, карбамата, из формила, ацетила, бензоила, бензилоксикарбонила, п-метоксибензилкарбонила, трет-бутилоксикарбонила (Вос), триметилсилила, 2-триметилсилилэтансульфонила, тритильных И замещенных аллилоксикарбонила, 9-флуоренилметилоксикарбонила, тритильных групп, нитровератрилоксикарбонила, п-метоксибензила и тозила.
- 68. Способ по любому из пп. 61-67, отличающийся тем, что  $R_1$  представляет собой трет-бутилоксикарбонил (Вос).
- 69. Способ по любому из пп. 61-68, отличающийся тем, что кислота выбрана из группы, состоящей из пивалиновой кислоты и уксусной кислоты.
- 70. Способ по любому из пп. 61-69, отличающийся тем, что реакцию проводят в растворителе, и растворитель содержит анизол.
- 71. Соединение, которое представляет собой 4-[6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)-3-пиридил]-6-(2-метил-2-триметилсилилоксипропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил, имеющий структуру [3]

или его фармацевтически приемлемую соль.







 $<sup>^{13}</sup>$ С тфЯМР Формы A и Формы B, уникальные пики показаны на вставке