

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202293242 (13) A1

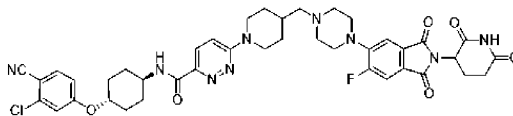
(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.03.09(51) Int. Cl. C07D 401/14 (2006.01)
C07D 231/16 (2006.01)
A61P 35/04 (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01)(22) Дата подачи заявки
2021.05.06

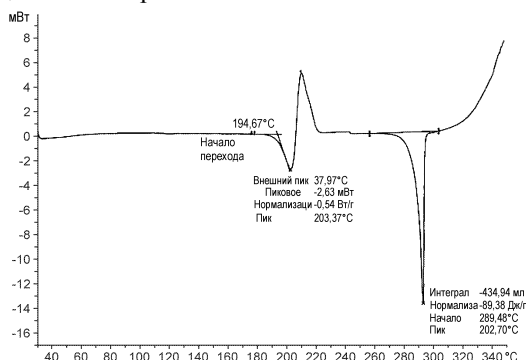
(54) СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ БИФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОЕДИНЕНИЯ, СВЕРХЧИСТЫЕ ФОРМЫ БИФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОЕДИНЕНИЯ И ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ, СОДЕРЖАЩИЕ ИХ

(31) 63/022,475; 63/149,143; 63/177,378
(32) 2020.05.09; 2021.02.12; 2021.04.20
(33) US
(86) PCT/US2021/031091
(87) WO 2021/231174 2021.11.18
(71) Заявитель:
АРВИНАС ОПЕРЭЙШНЗ, ИНК. (US)(72) Изобретатель:
Дун Ханьцин, Дьюгид Роберт
Дж., Джагер Кейси Кит, Каушал
Адитья Мохан, Кеннеди Сэмьюэл
Эллиот, Нисер Миранда Аннелл, Рив
Максвелл Марко, Рео Джозеф П.,
Захеи Мохаммад Мехди, Катгубоина
Венката А. (US), Оллен Лора Е.Н.
(GB), Чэнь Чунпинь Херман, Гроссо
Джон А., Хаскелл III Роял Дж. (US),
Ллойд Рис, Рис Хэйли (GB), Робертсон
Джерод, Цю Юйпин (US)(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к сверхчистым формам, полиморфам, аморфным формам и составам N-[(1г,4г)-4-(3-хлор-4-цианофенокси)циклогексил]-6-[4-({4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-фтор-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}метил)пиперидин-1-ил]пиридазин-3-карбоксамид, называемого в настоящем документе соединением А.



Настоящее изобретение также относится к способам их получения и очистки, а также промежуточным соединениям, применимым в синтезе соединения А. Сверхчистые формы, полиморфы, аморфные формы и составы соединения А можно применять в качестве терапевтических средств для лечения различных заболеваний и состояний, таких как рак.



A1

202293242

202293242

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-576385EA/061

СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ БИФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОЕДИНЕНИЯ, СВЕРХЧИСТЫЕ ФОРМЫ БИФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОЕДИНЕНИЯ И ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ, СОДЕРЖАЩИЕ ИХ РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[1] Настоящая заявка испрашивает приоритет и преимущество на основании предварительной заявки на патент США № 63/022475, поданной 9 мая 2020, предварительной заявки на патент США № 63/149143, поданной 12 февраля 2021, и предварительной заявки на патент США № 63/177378, поданной 20 апреля 2021. Указанные заявки включены в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте во всех отношениях.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[2] Настоящая заявка относится к бифункциональному соединению, которое, как было показано, является подходящим для применения модулятором убиквитинирования и деградации белка-мишени при помощи убиквитин-протеасомной системы. В частности, настоящая заявка относится к способу получения бифункционального соединения. Настоящая заявка дополнительно относится к кристаллическим формам, аморфным формам, сверхчистым формам и стабильным формам бифункционального соединения. Настоящая заявка также относится к лекарственным формам для перорального применения (например, таблеткам), содержащим бифункциональное соединение, и способам их получения, а также способам лечения рака (например, рака предстательной железы), включающим введение терапевтически эффективного количества лекарственной формы согласно настоящему изобретению субъекту, нуждающемуся в таком лечении.

ЗАЯВЛЕНИЕ О ФИНАНСИРОВАНИИ ИССЛЕДОВАНИЯ ИЗ ФЕДЕРАЛЬНОГО БЮДЖЕТА

[3] Настоящее изобретение было реализовано при государственной поддержке в рамках гранта под номером 1R44CA203199-01, выданного Национальным институтом онкологии. Государство имеет определенные права в отношении настоящего изобретения.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[4] Большинство низкомолекулярных лекарственных средств связываются с ферментами или рецепторами в плотных и четко определенных карманах. Напротив, как известно, сложно осуществлять целенаправленное воздействие на белок-белковые взаимодействия с применением малых молекул из-за их больших поверхностей контакта и обычно задействованных неглубоких канавок или плоских поверхностей соприкосновения. E3-убиквитинлигазы (из которых у человека известны сотни) придают субстратную специфичность убиквитинированию и, следовательно, являются привлекательными терапевтическими мишенями из-за их специфичности в отношении определенных белковых субстратов. Разработка лигандов E3-лигаз оказалась сложной, в том числе из-за того факта, что они должны нарушать белок-белковые взаимодействия. Тем не менее,

недавние разработки позволили получить специфические лиганды, которые связываются с указанными лигазами. Например, после открытия нутлинов, первых низкомолекулярных ингибиторов E3-лигаз, сообщалось о дополнительных соединениях, которые нацеливаются на E3-лигазы, хотя данная область остается недостаточно разработанной.

[5] Одной из E3-лигаз с особым терапевтическим потенциалом является цереблон, белок, который у человека кодируется геном CRBN. Ортологи CRBN являются высококонсервативными от растений до людей, что указывает на их физиологическую важность. Цереблон образует комплекс E3-убиквитинлигазы со связывающимся с поврежденной ДНК белком 1 (DDB1), куллином-4A (CUL4A) и регулятором куллинов 1 (ROC1). Указанный комплекс убиквитинирует несколько других белков. Благодаря механизму, который еще полностью не выяснен, убиквитинирование белков-мишеней при помощи цереблона приводит к повышению уровней фактора роста фибробластов 8 (FGF8) и фактора роста фибробластов 10 (FGF10). FGF8, в свою очередь, регулирует несколько процессов развития, таких как формирование конечностей и слуховых пузырьков. Конечный результат состоит в том, что данный убиквитинлигазный комплекс является важным для роста конечностей у эмбрионов. При отсутствии цереблона DDB1 образует комплекс с DDB2, который функционирует как белок, связывающийся с поврежденной ДНК.

[6] Талидомид, который был одобрен для лечения ряда иммунологических показаний, также был одобрен для лечения некоторых неопластических заболеваний, включая множественную миелому. Кроме того, в настоящее время проводят исследования возможности применения талидомида и нескольких его аналогов для лечения ряда других видов рака. Хотя точный механизм противоопухолевой активности талидомида еще не определен, известно, что он ингибирует ангиогенез. Недавняя литература, в которой рассматривается биология иминов, включает Лю (Lu) et al. *Science* 343, 305 (2014) и Кронке (Krönke) et al. *Science* 343, 301 (2014).

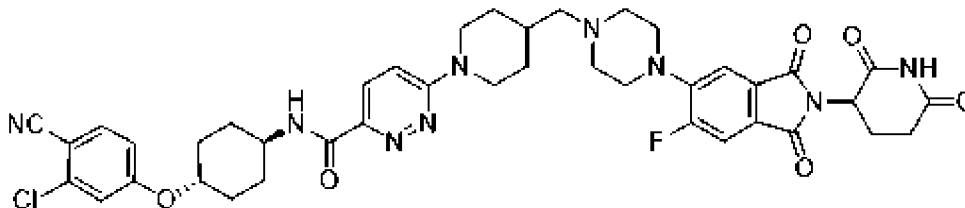
[7] Примечательно, что талидомид и его аналоги, например, помалидомид и леналидомид, как известно, связываются с цереблоном и изменяют специфичность комплекса, что индуцирует убиквитинирование и деградацию Ikaros (IKZF1) и Aiolos (IKZF3), которые являются факторами транскрипции, необходимыми для роста множественной миеломы. Действительно, более высокую экспрессию цереблона связывали с увеличением эффективности лекарственных средств на основе имида при лечении множественной миеломы.

[8] Андрогеновый рецептор (AR) принадлежит к семейству ядерных гормональных рецепторов, которые активируются андрогенами, такими как тестостерон и дигидротестостерон (*Pharmacol. Rev.* 2006, 58(4), 782-97; *Vitam. Horn.* 1999, 55:309-52.). При отсутствии андрогенов AR связывается белком теплового шока 90 (Hsp90) в цитозоле. Когда андроген связывает AR, его конформация изменяется с высвобождением AR из Hsp90 и обнажением сигнала ядерной локализации (NLS). NLS позволяет AR транслоцироваться в ядро, где AR действует как фактор транскрипции, стимулирующий

экспрессию генов, ответственных за мужские половые признаки (Endocr. Rev. 1987, 8(1):1-28; Mol. Endocrinol. 2002, 16(10), 2181-7). Дефицит AR приводит к синдрому нечувствительности к андрогенам, ранее называемому тестикулярной феминизацией.

[9] Хотя AR отвечает за развитие мужских половых признаков, он также является хорошо задокументированным онкогеном при некоторых видах рака, включая рака предстательной железы (Endocr. Rev. 2004, 25(2), 276-308). Обычно измеряемой мишенью активности AR является секретируемый белок простатспецифического антигена (ПСА). Применяемая в настоящее время схема лечения рака предстательной железы включает ингибирование оси андроген-AR одним из двух способов. Первый подход основан на снижении уровня андрогенов, в то время как вторая подход направлен на ингибирование функции AR (Nat. Rev. Drug Discovery, 2013, 12, 823-824). Несмотря на разработку эффективных таргетных способов лечения, у большинства пациентов развивается резистентность, и заболевание прогрессирует. Альтернативный подход к лечению рака предстательной железы может включать устранение белка AR. Поскольку AR является критическим фактором опухолеобразования при многих формах рака предстательной железы, его устранение может привести к терапевтически благоприятному ответу.

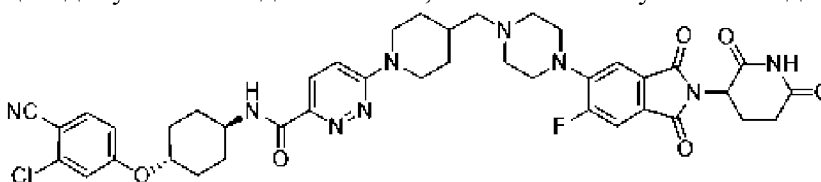
[10] Бифункциональное соединение, полученное и применяемое согласно настоящему изобретению, представляет собой соединение А, имеющее молекулярную формулу $C_{41}H_{43}ClFN_9O_6$ и следующую структурную формулу:



[11] Соединение А находится в стадии разработки в качестве деструктора белка PROTAC®, который направленно воздействует на AR для потенциального лечения мужчин с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (мКРРПЖ).

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[12] В настоящем изобретении предложены сверхчистые формы, кристаллические формы, аморфные формы и составы N-[(1r,4r)-4-(3-хлор-4-цианофенокси)циклогексил]-6-[4-({4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-фтор-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}метил)пиперидин-1-ил]пиридазин-3-карбоксамид, называемого в настоящем документе соединением А, и способы получения соединения А:



(Соединение А).

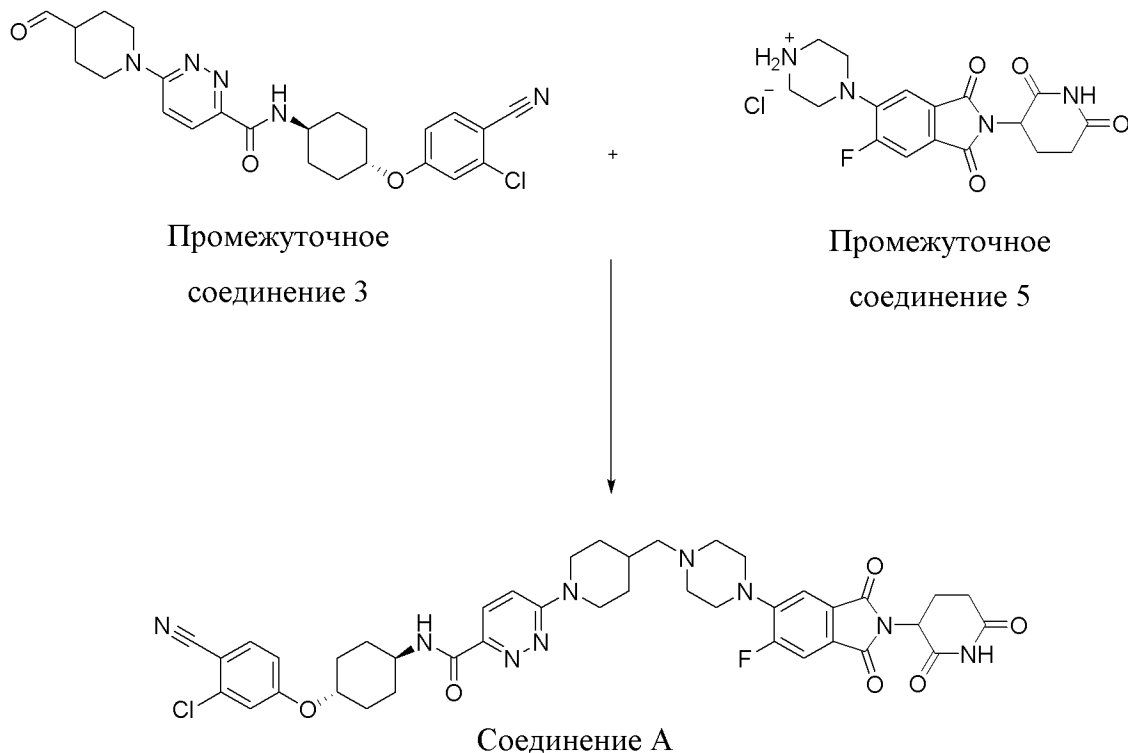
[13] В одном аспекте настоящая заявка относится к способу лечения рака предстательной железы у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения А. В одном варианте

реализации способ дополнительно включает введение дополнительного противоракового агента.

[14] В одном аспекте настоящего изобретения предложена кристаллическая форма соединения А, имеющая порошковую рентгеновскую дифрактограмму, содержащую пики при $7,6^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$, $11,5^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$ и $17,6^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$, где указанная порошковая рентгеновская дифрактограмма получена с применением $\text{Cu-K}\alpha$ -излучения при длине волны рентгеновского излучения $1,5406 \text{ \AA}$. Данная кристаллическая форма обозначена как «форма 2».

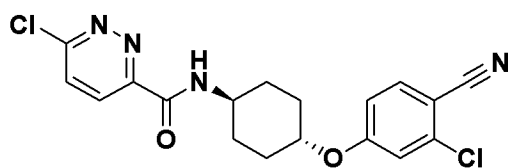
[15] В другом аспекте настоящего изобретения предложена кристаллическая форма соединения А, имеющая порошковую рентгеновскую дифрактограмму, содержащую пики при $11,0^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$, $16,1^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$ и $17,9^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$, где указанная порошковая рентгеновская дифрактограмма получена с применением $\text{Cu-K}\alpha$ -излучения при длине волны рентгеновского излучения $1,5406 \text{ \AA}$. Данная кристаллическая форма обозначена как «форма 4».

[16] В другом аспекте настоящего изобретения предложены способы получения соединения А, где способ включает восстановительное аминирование N-((1г,4г)-4-(3-хлор-4-цианофенокси)циклогексил)-6-(4-формилпиперидин-1-ил)пиридазин-3-карбоксамида (**промежуточное соединение 3**) с 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фтор-6-(пиперазин-1-ил)изоиндолин-1,3-дионом гидрохлоридом (**промежуточное соединение 5**) и восстановительным агентом с получением соединения А:



[17] В другом аспекте настоящего изобретения предложено промежуточное соединение, подходящее для получения соединения А, которое представляет собой 6-хлор-

N-((1r,4r)-4-(3-хлор-4-цианофенокси)циклогексил)пиридазин-3-карбоксамид
(промежуточное соединение 4),



Промежуточное соединение 4

[18] В другом аспекте настоящего изобретения предложена сверхчистая форма соединения А, имеющая чистоту более примерно 95 масс.%.

[19] В другом аспекте настоящего изобретения предложены способы получения аморфной формы соединения А, где способ включает следующие стадии:

(1) растворение кристаллического соединения А в растворителе с получением раствора соединения А;

(2) введение раствора соединения А со стадии (1) в распылительную сушилку с получением аморфной формы соединения А; и

(3) высушивание аморфной формы соединения А для удаления остаточного растворителя.

[20] Альтернативные способы получения аморфных форм соединения А могут включать лиофилизацию, экструзию горячего расплава, измельчение или перемешивание с большим сдвиговым усилием.

[21] В другом аспекте настоящего изобретения предложена лекарственная форма для перорального применения, содержащая одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ и соединение А, где лекарственная форма для перорального применения выбрана из группы, состоящей из таблетки, саше или капсулы.

[22] В предпочтительном аспекте лекарственная форма для перорального применения содержит одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ и сверхчистую форму соединения А.

[23] В другом аспекте настоящего изобретения предложены способы получения таблетки соединения А, включающие следующие стадии:

(1) смешивание формы соединения А с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом с получением порошка;

(2) протирание порошка со стадии (1), добавление по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества и смешивание с получением первой смеси;

(3) гранулирование смеси со стадии (2) и пропускание полученного порошка через сито с получением множества гранул;

(4) добавление по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества к по меньшей мере одной грануле со стадии (3) и смешивание с получением второй смеси; и

(5) прессование второй смеси со стадии (4) в одну или более таблеток.

[24] В другом аспекте настоящего изобретения предложены способы лечения рака у субъекта, включающие введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, одной или более стандартных лекарственных форм (например, таблеток) согласно настоящему изобретению. В одном варианте реализации способ дополнительно включает введение дополнительного противоракового агента.

[25] Представленные выше общие области применения приведены только в качестве примера и не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения и пунктов прилагаемой формулы изобретения. Дополнительные объекты и преимущества, связанные с композициями, способами и процессами согласно настоящему изобретению, будут понятны специалисту в данной области техники с учетом пунктов прилагаемой формулы изобретения, описания и примеров. Например, различные аспекты и варианты реализации настоящего изобретения можно применять в многочисленных комбинациях, все из которых явным образом предусмотрены настоящим описанием. Такие дополнительные преимущества, объекты и варианты реализации явным образом включены в объем настоящего изобретения. Публикации и другие материалы, применяемые в настоящем документе для освещения уровня техники настоящего изобретения и, в конкретных случаях, для предоставления дополнительных подробностей в отношении его реализации, включены посредством ссылки.

[26] Там, где это применимо или конкретно не заявлено, полагают, что любой из вариантов реализации, описанных в настоящем документе, можно комбинировать с любым другим одним или более вариантами реализации, даже если указанные варианты реализации описаны в разных аспектах настоящего изобретения.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[27] ФИГ. 1 представляет собой график дифференциальной сканирующей калориметрии для соединения А.

[28] ФИГ. 2 представляет собой график изотермы динамической сорбции паров (DVS) соединения А, полученный на лабораторной партии соединения А, имеющего такую же порошковую рентгеновскую дифрактограмму, как на ФИГ. 3А.

[29] ФИГ. 3А представляет собой порошковую рентгеновскую дифрактограмму формы 2 соединения А, и ФИГ. 3В представляет собой таблицу, которая включает списки пиков дифрактограммы на ФИГ. 3А.

[30] ФИГ. 3С представляет собой порошковую рентгеновскую дифрактограмму формы 4 соединения А, и ФИГ. 3D представляет собой таблицу, которая включает списки пиков дифрактограммы на ФИГ. 3С.

[31] ФИГ. 4 представляет собой ^1H -ЯМР спектр соединения А в дейтерированном диметилсульфоксиде (DMSO-d_6).

[32] ФИГ. 5 представляет собой ^{13}C -ЯМР спектр соединения А в дейтерированном диметилсульфоксиде (DMSO-d_6).

[33] ФИГ. 6 представляет собой масс-спектр высокого разрешения соединения А. Масс-спектрометрические (МС) анализы высокого разрешения соединения А проводили

при помощи проточно-инжекционного анализа с применением электрораспыления положительно заряженных ионов [масс-спектрометрия высокого разрешения с ионизацией электрораспылением (ИЭР-МСВР)] на приборе Thermo Orbitrap MS в режиме преобразования Фурье.

[34] На ФИГ. 7 представлены основные пики, полученные в результате МС/МС фрагментации исходного иона 812,308 из масс-спектра высокого разрешения соединения А, и ФИГ. 8А и ФИГ. 8В представляют собой карту ионов и соответствующую таблицу, демонстрирующую дополнительную фрагментацию наблюдаемых при МС/МС ионов (МС³).

[35] ФИГ. 9 представляет собой инфракрасный спектр соединения А, полученный на ИК-Фурье спектрометре Bomem MB-102, оснащенный алмазным зондом НПВО DuraSampleIR. Ключевыми отличительными признаками, которые дополнительно подтверждают структуру соединения А, являются полосы при 2225 см⁻¹, представляющие нитрильное валентное колебание, и пять пиков между 1774 и 1594, которые представляют собой четыре имид-карбонильные валентные колебания и амид-карбонильное валентное колебание.

[36] На ФИГ. 10 представлено распределение по размеру, определенное при помощи ситового анализа, таблеток чистого высушенного распылением соединения А.

[37] ФИГ. 11 представляет собой серию линейных графиков, демонстрирующих растворение кристаллического и аморфного АФИ соединения А. АФИ (1 мг/мл) присутствует в желудочном соке (рН=2), который через 30 минут разбавляют в 2 раза при помощи FaSSIF для повышения рН до 6,5. (АФИ=активный фармацевтический ингредиент; FaSSIF=имитация желудочного сока натощак).

[38] ФИГ. 12 представляет собой серию линейных графиков, демонстрирующих растворение без достижения насыщения высушенного распылением аморфного соединения А, полученного в различных количествах. АФИ (500 мкг/мл) присутствует в желудочном соке (рН=2), который через 30 минут разбавляют в 2 раза при помощи FaSSIF для повышения рН до 6,5.

[39] ФИГ. 13 представляет собой серию линейных графиков, демонстрирующих растворение таблеток-прототипов в 900 мл 50 мМ Na₂HPO₄ рН 6,5, 0,5% лаурилсульфата натрия при 37°C как сразу после получения (t=0), так и после 2 недель хранения при 50°C/75% отн. вл. на открытом воздухе. Пунктирная линия представляет собой ускорение перемешивания от 75 до 250 об/мин для имитации длительного растворения. (N=2).

[40] ФИГ. 14 представляет собой блок-схему способа получения высушенного распылением промежуточного продукта аморфного соединения А.

[41] ФИГ. 15 представляет собой блок-схему способа получения таблеток соединения А.

[42] ФИГ. 16А представляет собой хроматограмму неочищенного соединения А, полученного путем синтеза первого поколения. Колонка: Shim-pack XR-ODS, 2,2 мкм, 3,0×50 мм. Подвижная фаза А: Вода/0,05% ТФК. Подвижная фаза В: Ацетонитрил/0,05%

ТФК. Расход: 1,2 мл/мин. Температура колонки: 40°C. Детектор: УФ 254 нм. ФИГ. 16В представляет собой градиент растворителя, использованный для получения хроматограммы на ФИГ. 16А. ФИГ. 16С представляет собой хроматограмму соединения А после очистки путем преп. ВЭЖХ, полученного путем синтеза первого поколения. Колонка: Shim-pack XR-ODS, 2,2 мкм, 3,0×50 мм. Подвижная фаза А: Вода/0,05% ТФК. Подвижная фаза В: Ацетонитрил/0,05% ТФК. Расход: 1,2 мл/мин. Температура колонки: 40°C. Детектор: УФ 254 нм. ФИГ. 16D представляет собой градиент растворителя, использованный для получения хроматограммы на ФИГ. 16С.

[43] ФИГ. 17А представляет собой хроматограмму неочищенного соединения А, полученного путем синтеза второго поколения. Колонка: Atlantis Т3, 3 мкм, 4,6 × 150 мм. Подвижная фаза А: 0,1% ТФК в воде. Подвижная фаза В: 0,05% ТФК в 75:25 смеси АЦН/МеОН. Расход: 1,0 мл/мин. Температура колонки: 45°C. Детектор: 260 нм. ФИГ. 17В представляет собой хроматограмму очищенного соединения А, полученного путем синтеза второго поколения. Колонка: Atlantis Т3, 3 мкм, 4,6 × 150 мм. Подвижная фаза А: 0,1% ТФК в воде. Подвижная фаза В: 0,05% ТФК в 75:25 смеси АЦН/МеОН. Расход: 1,0 мл/мин. Температура колонки: 45°C. Детектор: 260 нм. ФИГ. 17С представляет собой градиент растворителя, использованный для получения хроматограмм на ФИГ. 17А и ФИГ. 17В.

[44] ФИГ. 18А представляет собой хроматограмму неочищенного соединения А, полученного путем синтеза третьего поколения. Колонка: Atlantis Т3, 3 мкм, 4,6 × 150 мм. Подвижная фаза А: Вода с 0,1% ТФК. Подвижная фаза В: 75:25 смесь ацетонитрил/МеОН с 0,05% ТФК. Температура колонки: 45°C. Детектирование: 260 нм. ФИГ. 18В представляет собой градиент растворителя, использованный для получения хроматограммы на ФИГ. 18А.

[45] ФИГ. 19 представляет собой ¹H-ЯМР спектр промежуточного соединения 4, полученного путем синтеза второго поколения, в дейтерированном диметилсульфоксиде (ДМСО-d₆).

[46] ФИГ. 20 представляет собой ¹H-ЯМР спектр промежуточного соединения 8, полученного путем синтеза второго поколения, в дейтерированном диметилсульфоксиде (ДМСО-d₆).

[47] ФИГ. 21 представляет собой ¹H-ЯМР спектр промежуточного соединения 9, полученного путем синтеза второго поколения, в дейтерированном диметилсульфоксиде (ДМСО-d₆).

[48] ФИГ. 22 представляет собой ¹H-ЯМР спектр промежуточного соединения 5, полученного путем синтеза второго поколения, в дейтерированном диметилсульфоксиде (ДМСО-d₆).

[49] ФИГ. 23 представляет собой ¹H-ЯМР спектр промежуточного соединения 2, полученного путем синтеза третьего поколения, в дейтерированном диметилсульфоксиде (ДМСО-d₆).

[50] ФИГ. 24 представляет собой ¹H-ЯМР спектр промежуточного соединения 3, полученного путем синтеза третьего поколения, в дейтерированном диметилсульфоксиде

(DMCO-d₆).

[51] ФИГ. 25 представляет собой ¹H-ЯМР спектр соединения А, полученного путем синтеза третьего поколения, в дейтерированном диметилсульфоксиде (DMCO-d₆).

[52] ФИГ. 26 представляет собой хроматограмму очищенного соединения А, полученного путем синтеза пятого поколения.

[53] На ФИГ. 27 представлено сравнение растворения между таблетками составов с 5, 10, 20 и 40% SDI. Вертикальная линия представляет собой точку «бесконечного» вращения, когда скорость вращения лопасти увеличивается с 75 до 250 об/мин.

[54] На ФИГ. 28 представлено сравнение растворения между таблетками составов с 5% и 20% SDI (D1, D2, D3 и D4). Вертикальная линия представляет собой точку «бесконечного» вращения, когда скорость вращения лопасти увеличивается с 75 до 250 об/мин.

[55] На ФИГ. 29 представлено сравнение растворения между таблетками композиций D2, G1* и G2* (таблетка 525 мг). Нормировано для вариационного анализа на момент времени 90 минут. Вертикальная линия представляет собой точку «бесконечного» вращения, когда скорость вращения лопасти увеличивается с 75 до 250 об/мин.

[56] На ФИГ. 30А и ФИГ. 30В представлено сравнение размера гранул между гранулами (А) и конечной смесью (В).

[57] На ФИГ. 31 представлено сравнение растворения между таблетками D2 с преддемонстрационными таблетками G2, спрессованными с прочностью при растяжении 2,0 и 2,5 МПа (таблетка 525 мг). Нормировано для вариационного анализа на момент времени 90 минут.

[58] На ФИГ. 32 представлено сравнение размера гранул между демонстрационной партией конечной смеси соединения А при 20% АФИ и преддемонстрационной партией.

[59] На ФИГ. 33 представлено сравнение растворения между таблетками демонстрационных партий, содержащими 35 мг, 105 мг и 140 мг лекарственного вещества.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[60] Настоящее изобретение в определенных аспектах относится к заявке на патент США с серийным номером 15/730728, выданной как патент США № 10584101; заявке на патент США с серийным номером 16/577901, выданной как патент США № 10844021, и предварительным заявкам на патент США с серийными номерами 62/528385 и 62/406888. Настоящее изобретение в определенных аспектах относится к заявке на патент США с серийным номером 17/075808, опубликованной в настоящее время как заявка на патент США № 2021/0113557; и предварительным заявкам на патент США с серийными номерами 62/924655, 62/945418, 63/028843 и 63/032453. Каждая из указанных заявок включена в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте во всех отношениях.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

[61] Если не указано иное, все технические и научные термины, применяемые в настоящем документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в области техники, к которой относится настоящее изобретение. Терминология, применяемая

в настоящем описании, предназначена только для описания конкретных вариантов реализации и не предназначена для ограничения объема настоящего изобретения.

[62] При описании диапазона значений, подразумевается, что указанный диапазон включает обе конечные точки указанного диапазона, а также все промежуточные значения.

[63] Для описания настоящего изобретения применяются следующие термины. В случаях, когда термин конкретно не определен в настоящем документе, такой термин имеет значение, общепризнанное специалистами в данной области техники, при применении такого термина в контексте описания настоящего изобретения.

[64] Формы единственного числа, применяемые в настоящем документе и в пунктах прилагаемой формулы изобретения, применяют в настоящем документе для обозначения одного или более одного (т.е. по меньшей мере одного) грамматического объекта данной формы единственного числа, если в контексте явно не указано иное. Например, «сверхчистая форма» обозначает одну сверхчистую форму или более одной сверхчистой формы.

[65] Выражение «и/или», применяемое в настоящем документе в описании и в пунктах формулы изобретения, следует понимать как «любой из или оба». Необязательно могут присутствовать другие элементы, отличные от элементов, конкретно определенных выражением «и/или». Таким образом, в качестве неограничивающего примера, выражение «А и/или В» при использовании в сочетании с открытой формулировкой, такой как «содержащий», может относиться в одном варианте реализации только к А (необязательно включая элементы, отличные от В); в другом варианте реализации может относиться только к В (необязательно включая элементы, отличные от А); и в другом варианте реализации может относиться к А и В (необязательно включая другие элементы).

[66] Термин «или», применяемый в настоящем документе в описании и в пунктах формулы изобретения, следует понимать как имеющий такое же значение, как выражение «и/или», определенное выше. Например, при разделении элементов в списке «или» или «и/или» следует понимать как включающие, т.е. включение по меньшей мере одного, но также включая более одного из набора или списка элементов, и необязательно дополнительных элементов, не указанных в списке. Только термины, явно указывающие на обратное, такие как «только один из», или «точно один из», или, при применении в пунктах формулы изобретения, «состоящий из», относятся к включению точно одного элемента из набора или списка элементов. В целом, термин «или», применяемый в настоящем документе, следует понимать только как указывающий на исключаящие альтернативы (т.е. «один или другой, но не оба»), при присутствии предшествующих терминов исключительности, таких как «либо», «один из», «только один из» или «точно один из».

[67] В пунктах формулы изобретения, а также в описании все переходные фразы, такие как «содержащий», «включающий», «несущий», «имеющий», «вмещающий», «задействующий», «удерживающий», «состоящий из» и т.п., следует понимать как открытые, т.е. означающие включение, но без ограничения. Только переходные фразы «состоящий из» и «состоящий по существу из» должны являться закрытыми или

полузакрытыми переходными фразами, соответственно, как указано в разделе 2111.03 Руководства по процедурам патентной экспертизы патентного ведомства США.

[68] Применяемая в настоящем документе в описании и в пунктах формулы изобретения фраза «по меньшей мере один» в отношении списка из одного или более элементов обозначает по меньшей мере один элемент, выбранный из любого одного или более элементов из списка элементов, но не обязательно включая по меньшей мере один из всех элементов, конкретно перечисленных в списке элементов, и не исключая любые комбинации элементов из списка элементов. Данное определение также допускает, что необязательно могут присутствовать элементы, отличные от элементов, конкретно определенных в списке элементов, к которым относится фраза «по меньшей мере один», независимо от того, связаны ли они или не связаны с данными конкретно определенными элементами. Таким образом, в качестве неограничивающего примера «по меньшей мере один из А и В» (или эквивалентно «по меньшей мере один из А или В» или эквивалентно «по меньшей мере один из А и/или В») может относиться в одном варианте реализации к по меньшей мере одному, необязательно включая более одного, А, без присутствия В (и необязательно включая элементы, отличные от В); в другом варианте реализации может относиться к по меньшей мере одному, необязательно включая более одного, В, без присутствия А (и необязательно включая элементы, отличные от А); в другом варианте реализации может относиться к по меньшей мере одному, необязательно включая более одного, А и по меньшей мере одному, необязательно включая более одного, В (и необязательно включая другие элементы) и т.д.

[69] Также следует понимать, что в конкретных способах, описанных в настоящем документе, которые включают более одной стадии или действия, порядок стадий или действий способа не обязательно ограничен порядком, в котором изложены стадии или действия способа, если в контексте не указано иное.

[70] Термины «совместное введение» и «осуществление совместного введения» или «комбинированная терапия» могут относиться как к одновременному введению (введению двух или более терапевтических агентов одновременно), так и к разделенному во времени введению (введению одного или более терапевтических агентов в момент времени, отличный от момента введения дополнительного терапевтического агента или агентов), при условии, что терапевтические агенты присутствуют в пациенте до некоторой степени одновременно, предпочтительно в эффективных количествах. В конкретных предпочтительных аспектах одно или более соединений согласно настоящему изобретению, описанных в настоящем документе, вводят совместно в комбинации с по меньшей мере одним дополнительным биологически активным агентом, в частности, противораковым агентом. В особенно предпочтительных аспектах совместное введение соединений приводит к синергической активности и/или терапии, такой как, например, противораковая активность.

[71] Термин «эффективный» может означать, но не ограничивается ими, количество/дозу активного фармацевтического ингредиента, которое при использовании в

контексте его предполагаемого применения обеспечивает или является достаточным для предотвращения, ингибирования возникновения, облегчения, задержки или лечения (облегчения симптома до некоторой степени, предпочтительно полностью) симптомов состояния, расстройства или болезненного состояния у субъекта, нуждающегося в таком лечении или получающего такое лечение. Термин «эффективный» включает все другие термины эффективного количества или эффективной концентрации, например, «эффективное количество/доза», «фармацевтически эффективное количество/доза» или «терапевтически эффективное количество/доза», которые иным образом описаны или используются в настоящей заявке.

[72] Эффективное количество зависит от возраста, массы, пола, анамнеза пациента или семейного анамнеза, типа и тяжести заболевания, применяемой композиции, пути введения, стадии лечения, типа вскармливаемого, получающего лечение, физических характеристик конкретного рассматриваемого вскармливаемого, сопутствующих лекарственных средств и других факторов, которые понятны специалистам в области медицины. Точное количество может быть определено специалистом в данной области техники с применением известных методик с учетом клинических данных и медицинского опыта (см., например, Lieberman, *Pharmaceutical Dosage Forms* (vols. 1-3, 1992); Lloyd, *The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding* (1999); Pickar, *Dosage Calculations* (1999); и Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Edition, 2003, Gennaro, Ed., Lippincott, Williams & Wilkins).

[73] Термины «фармакологическая композиция», «фармацевтическая композиция», «терапевтическая композиция», «терапевтический состав» и «фармацевтически приемлемый состав» известны в данной области техники.

[74] Термины «фармацевтически приемлемый» и «фармакологически приемлемый» известны в данной области техники.

[75] Термины «фармацевтически приемлемый носитель» и «фармакологически приемлемый носитель» обозначают, но не ограничиваются ими, любые растворители, вспомогательные вещества, дисперсионные среды, покрытия, антибактериальные и противогрибковые средства, изотонические средства и средства, замедляющие абсорбцию, и т.п., совместимые с фармацевтическим введением. Подходящие носители описаны в последнем издании Remington's *Pharmaceutical Sciences*, стандартном справочном тексте в данной области, который включен в настоящий документ посредством ссылки. Предпочтительные примеры таких носителей или разбавителей включают, но не ограничиваются ими, воду, солевой раствор, раствор Рингера, раствор декстрозы и 5% сывороточный альбумин человека. Также можно использовать липосомы и неводные носители, такие как нелетучие масла. Применение таких сред и агентов для фармацевтически активных веществ хорошо известно в данной области техники. За исключением случаев, когда любые обычные среды или агенты несовместимы с активным соединением, предполагается их применение в композициях. В композиции также можно включать дополнительные активные соединения.

[76] Термин «системное введение» относится к пути введения, который является, например, энтеральным или парентеральным, и приводит к системной абсорбции или накоплению лекарственных средств в кровотоке с последующим распределением по всему организму. Подходящие формы, в том числе, зависят от применения или пути введения, например, перорально, трансдермально или путем инъекции. Например, фармакологические композиции, вводимые в кровоток, должны являться растворимыми. Другие факторы, которых следует избегать, включают токсичность и любые формы, которые препятствуют действию композиции или состава.

[77] В одном варианте реализации соединение А можно растворять в носителе, подходящем для парентерального введения, с применением циклодекстрина. Подходящие в качестве примера циклодекстрины, подходящие для данного способа, включают, без ограничения, сульфобутиловый эфир β -циклодекстрина и (2-гидроксипропил)- β -циклодекстрин.

[78] Пути введения, которые приводят к системной абсорбции, известны и включают, без ограничения: внутривенное, подкожное, внутрибрюшинное, ингаляционное, пероральное, трансбуккальное, сублингвальное, трансдермальное, внутриглазное, интраназальное, внутрилегочное, ректальное, вагинальное и внутримышечное. Скорость поступления лекарственного средства в кровоток зависит от молекулярной массы или размера. Применение липосомы или другого носителя лекарственного средства, содержащего соединение А, потенциально может локализовать лекарственное средство, например, в определенных типах тканей, таких как ткани ретикуло-эндотелиальной системы (РЭС). Также может являться применимым липосомный состав, который может способствовать связыванию лекарственного средства с поверхностью клеток, таких как лимфоциты и макрофаги.

[79] Термин «местное введение» относится к пути введения, при котором агент доставляется в участок, который является ближайшим, например, в пределах примерно 10 см, к месту поражения или заболевания.

[80] Применяемый в настоящем документе состав согласно настоящему изобретению предпочтительно предусматривает «пероральное введение» и относится к энтеральным, трансбуккальным, сублабиальным или сублингвальным лекарственным средствам в форме таблеток, капсул, сиропов, порошков, гранул, пастилок, растворов, настоек, эликсиров, эмульсий, гидрогелей, чаев, пленок, таблеток для рассасывания, жидкостей для полоскания рта и других.

[81] Подходящие формы для перорального введения могут включать одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, включая, например, носители, наполнители, поверхностно-активные вещества, разбавители, подсластители, разрыхлители, связующие вещества, смазывающие вещества, глиданты, красители, ароматизаторы, стабилизирующие вещества, покрытия или любые их смеси.

[82] Носители включают фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества и разбавители и обозначают материал, композицию или среду-носитель, как, например,

жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, вспомогательное вещество, растворитель или материал для инкапсулирования, участвующие в переносе или транспортировке фармацевтического агента из одного органа или части тела в другой орган или часть тела субъекта. Примеры включают, но не ограничиваются ими, карбонат кальция, фосфат кальция, различные сахара, крахмалы, производные целлюлозы, желатин и полимеры, такие как полиэтиленгликоли.

[83] Наполнители включают, но не ограничиваются ими, маннит, сахарозу, сорбит, ксилит, микрокристаллическую целлюлозу, лактозу, кремниевую кислоту, силикатизированную микрокристаллическую целлюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, крахмал, пуллулан и быстрорастворимые углеводы, такие как таблетки для рассасывания Pharmaburst™, их смеси и т.п. Примеры быстрорастворимых углеводов см., например, в патенте США № 8617588, который включен в настоящий документ посредством ссылки.

[84] Поверхностно-активные вещества включают, но не ограничиваются ими, неионогенные, анионогенные, катионогенные, амфотерные или цвиттер-ионные поверхностно-активные вещества. Примеры подходящих неионогенных поверхностно-активных веществ включают этоксилированные триглицериды; этоксилаты жирных спиртов; алкилфенолэтоксилаты; этоксилаты жирных кислот; этоксилаты жирных амидов; этоксилаты жирных аминов; алканоаты сорбитана; этилированные алканоаты сорбитана; алкилоэтоксилаты; Pluronic™; алкилполиглюкозиды; этоксилаты стеарилового спирта; алкилполигликозиды. Примеры подходящих анионогенных поверхностно-активных веществ включают алкилэфирсульфаты; алкилэфиркарбоксилаты; алкилбензолсульфонаты; алкилэфирфосфаты; диалкилсульфосукцинаты; саркозинаты; алкилсульфонаты; мыла; алкилсульфаты; алкилкарбоксилаты; алкилфосфаты; парафинсульфонаты; вторичные n-алкансульфонаты; альфа-олефинсульфонаты; изетионатсульфонаты. Примеры подходящих катионогенных поверхностно-активных веществ включают соли жирных аминов; соли жирных диаминов; соединения четвертичного аммония; фосфониевые поверхностно-активные вещества; сульфониевые поверхностно-активные вещества; сульфоксониевые поверхностно-активные вещества. Примеры подходящих цвиттер-ионных поверхностно-активных веществ включают N-алкильные производные аминокислот (такие как глицин, бетаин, аминопропионовая кислота); имидазолиновые поверхностно-активные вещества; аминоксиды; амидобетаины. Неограничивающие примеры поверхностно-активного вещества, которое можно применять в твердых дисперсиях оспемифена, включают, например, Tween 20, Tween 80, Span 20, Span 80, докузат натрия (например, АОТ), лаурилсульфат натрия и полуксамеры (например, полуксамер 407, Kolliphor® EL, Pluronic F68). Полуксамеры также известны под торговыми названиями Synperonics®, Pluronic® и Kolliphor®/Cremophor®.

[85] Разбавители включают, но не ограничиваются ими, углеводы, такие как моносахариды, такие как глюкоза, олигосахариды, такие как сахароза и лактоза (включая безводную лактозу и моногидрат лактозы), крахмал, такой как кукурузный крахмал,

картофельный крахмал, рисовый крахмал и пшеничный крахмал, прежелатинизированный крахмал, дикальцийфосфат и сахарные спирты, такие как сорбит, маннит, эритрит и ксилит.

[86] Подсластители включают, но не ограничиваются ими, сахарозу, кукурузный сироп с высоким содержанием фруктозы, фруктозу, глюкозу, аспартам, ацесульфам К, сукралозу, цикламат, сахарин натрия, неотам, ребаудиозид А и другие подсластители на основе стевии.

[87] Разрыхлители включают, но не ограничиваются ими, крахмалгликолят натрия, карбоксиметилцеллюлозу натрия, карбоксиметилцеллюлозу кальция, кроскармеллозу натрия, кросповидон, хитозан, агар, альгиновую кислоту, альгинат кальция, метилцеллюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, порошкообразную целлюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, замещенную низшим алкилом, гидроксипропилкрахмал, гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения, полакрилин калия, крахмал, прежелатинизированный крахмал, альгинат натрия, алюмосиликат магния, полакрилин калия, повидон, крахмалгликолят натрия, их смеси и т.п.

[88] Связывающие вещества включают, но не ограничиваются ими, гидроксипропилметилцеллюлозу (НРМС), гидроксипропилцеллюлозу (НРС), повидон, коповидон (сополимеры винилпирролидона с другими виниловыми производными), метилцеллюлозу, порошкообразную аравийскую камедь, желатин, гуммиарабик, гуаровую камедь, карбомер, такой как карбопол, и полиметакрилаты.

[89] Смазывающие вещества включают, но не ограничиваются ими, стеарат кальция, глицерилмоностеарат, глицерилбегенат, глицерилпальмитостеарат, гексагональный нитрид бора, гидрогенизированное растительное масло, легкое минеральное масло, стеарат магния, минеральное масло, полиэтиленгликоль, поллоксамер, бензоат натрия, лаурилсульфат натрия, стеарилфумарат натрия, стеариновую кислоту, тальк, стеарат цинка, их смеси и т.п.

[90] Глиданты включают, но не ограничиваются ими, диоксид кремния, коллоидный диоксид кремния, силикат кальция, силикат магния, трисиликат магния, тальк, крахмал, их смеси и т.п.

[91] Ароматизаторы включают, но не ограничиваются ими, ментол, масло перечной мяты, спиртовую настойку перечной мяты, ванилин и миндальное масло.

[92] Термин «убиквитинлигаза» относится к семейству белков, которые облегчают перенос убиквитина к конкретному субстратному белку, осуществляя направленное воздействие на субстратный белок для его деградации. Например, цереблон представляет собой белок E3-убиквитинлигазы, который в отдельности или в комбинации с конъюгирующим убиквитин ферментом E2 вызывает ковалентное присоединение нескольких молекул убиквитина к доступному остатку лизина на белке-мишени, тем самым обеспечивая направленное воздействие на белок для его деградации при помощи протеасомы. Таким образом, E3-убиквитинлигаза в отдельности или в комплексе с конъюгирующим убиквитин ферментом E2 вызывает перенос убиквитина к белкам-мишеням. В целом, убиквитинлигаза участвует в полиубиквитинировании таким образом, что второй убиквитин присоединяется к первому, третий присоединяется ко второму; и

четвертый присоединяется к третьему. Такое полиубиквитинирование помечает белок для деградации при помощи протеасомы.

[93] Термин «пациент» или «субъект», применяемый на всем протяжении настоящего описания, относится к животному, предпочтительно млекопитающему, более предпочтительно человеку, домашнему животному или животному-компаньону, которое получает лечение, включая профилактическое лечение, с применением композиции согласно настоящему изобретению. Для лечения таких состояний или болезненных состояний, характерных для конкретного типа животного, такого как пациент-человек, термин «пациент» относится к данному конкретному типу животного, включая домашнего животного или животного-компаньона, такого как собака или кошка, или сельскохозяйственного животного, такого как лошадь, корова, овца и т.д. В целом, в настоящем описании термин «пациент» относится к пациенту-человеку, если иное не указано или не подразумевается из контекста применения данного термина.

[94] Термин «фармацевтически приемлемая соль», применяемый в настоящем документе в отношении соединения согласно настоящему изобретению, обозначает солевую форму указанного соединения, где противоион, как правило, считается безопасным для терапевтического введения пациенту или субъекту или обеспечивает приемлемое отношение риск/польза, разрешающее терапевтическое введение пациенту или субъекту. Термин «фармацевтически приемлемая соль», применяемый в настоящем документе в отношении соединения, также может включать сольваты (например, гидраты) такой соли, а также ее сокристаллы.

[95] Иллюстративные «фармацевтически приемлемые соли» включают, например, водорастворимые и водонерастворимые соли, такие как ацетатные, амсонатные (4,4-диаминостильбен-2,2-дисульфат), бензолсульфонатные, бензонатные, бикарбонатные, бисульфатные, битартратные, боратные, бромидные, бутиратные, кальциевые, кальций эдетатные, камзилатные, карбонатные, хлоридные, цитратные, клавулариятные, дигидрохлоридные, эдетатные, эдизилатные, эстолатные, эзилатные, фумаратные, глюцептатные, глюконатные, глутаматные, гликоллиларсанилатные, гексафторфосфатные, гексилрезорцинатные, гидрабиновые, гидробромидные, гидрохлоридные, гидроксинафтоатные, йодидные, изотионатные, лактатные, лактобионатные, лауратные, магниевые, малатные, малеатные, манделатные, мезилатные, метилбромидные, метилнитратные, метилсульфатные, мукатные, напсилатные, нитратные, N-метилглюкаминаммониевую соль, 3-гидрокси-2-нафтоатные, олеатные, оксалатные, пальмитатные, памоатные (1,1-метен-бис-2-гидрокси-3-нафтоат, эйнбонат), пантотенатные, фосфат/дифосфатные, пикратные, полигалактуронатные, пропионатные, п-толуолсульфонатные, салицилатные, стеаратные, субацетатные, сукцинатные, сульфатные, сульфосалицилатные, сураматные, таннатные, тартратные, теоклатные, тозилатные, триэтилоидные и валератные соли.

[96] Термин «сольват» обозначает форму соединения А с присоединением растворителя, которая содержит либо стехиометрические, либо нестехиометрические

количества растворителя. Некоторые соединения имеют тенденцию удерживать фиксированное молярное отношение молекул растворителя в кристаллическом твердом состоянии, образуя, таким образом, сольват. Если растворитель представляет собой воду, образующийся сольват представляет собой гидрат, если растворитель представляет собой спирт, образующийся сольват представляет собой алкогольат. Гидраты образуются путем объединения одной или более молекул воды с соединением А, в котором вода сохраняет свое молекулярное состояние в виде H_2O , при этом такое объединение способно образовывать один или более гидратов. В гидратах молекулы воды присоединены через вторичные валентности за счет сил межмолекулярного взаимодействия, в частности водородных мостиков. Твердые гидраты содержат воду в виде так называемой кристаллической воды в стехиометрических соотношениях, при этом молекулы воды не обязательно должны являться эквивалентными с точки зрения их состояния связывания. Примерами гидратов являются сесквигидраты, моногидраты, дигидраты или тригидраты. Также подходящими являются гидраты фармацевтически приемлемых солей соединения А.

[97] Сокристаллы представляют собой новые формы лекарственных средств, которые подходят для включения в твердые фармацевтические лекарственные формы и должны позволить разработчикам рецептур преодолеть ряд проблем, с которыми сталкиваются при разработке традиционных рецептур. Сокристаллы можно рассматривать как альтернативу полиморфам, сольватоморфам и солям, поскольку сокристаллы представляют собой другой подход к решению проблем, связанных, среди прочего, с растворением, кристаллическостью и гигроскопичностью. Дополнительную информацию о сокристаллах смотри в: Aitipamula et al. «Polymorphs, Salts, and Cocrystals: What's in a Name?» *Crystal Growth Des.* 2012, 12, 5, 2147-2152; и Brittain «Pharmaceutical Cocrystals: The Coming Wave of New Drug Substances» *J. Pharm. Sci.* 2013, 102, 2, 311-317; оба из которых включены в настоящий документ во всей своей полноте посредством ссылки.

[98] Термин «порошковая рентгеновская дифрактограмма», «PXRD-дифрактограмма», «PXRD», «диаграмма порошковой рентгеновской дифракции», «рентгеновская дифрактограмма» или «XRPD» относится к экспериментально наблюдаемой дифрактограмме или параметрам, полученным из нее. Порошковые рентгеновские дифрактограммы характеризуются положением пика (абсцисса) и интенсивностью пика (ордината).

[99] Термин «значение 2 тета» или « 2θ » относится к положению пика в градусах на основе экспериментальной настройки эксперимента по рентгеновской дифракции и представляет собой обычную единицу на оси абсцисс в дифрактограммах. Экспериментальная настройка требует, чтобы при дифракции отражения, когда входящий луч образует угол тета (θ) с определенной решетчатой плоскостью, отраженный луч регистрировался под углом 2 тета (2θ). Ссылка в настоящем документе на конкретные значения 2θ для конкретной твердой формы предназначена для обозначения значений 2θ (в градусах), измеренных с применением экспериментальных условий рентгеновской дифракции, описанных в настоящем документе.

[100] Термин «изотопное производное», применяемый в настоящем документе, относится к соединению А, которое имеет повышенное содержание одного или более стабильных изотопов или является меченым ими (в отношении одного или более атомов соединения). Таким образом, в одном варианте реализации соединение А имеет повышенное содержание или является меченым одним или более атомами, такими как дейтерий, заменяющими один или более атомов водорода.

[101] Термин «метастатический рак предстательной железы» или «метастазы» относится к раку предстательной железы, который распространился за пределы предстательной железы в другие части или органы тела, например, кости, лимфатические узлы, печень, легкие, головной мозг.

[102] Кастрат-резистентный рак предстательной железы или кастрационно-резистентный рак предстательной железы (или рак предстательной железы, который является кастрат- или кастрационно-резистентным) представляет собой тип рака предстательной железы, который продолжает расти, даже когда количество тестостерона в организме снижается до очень низких уровней.

[103] Метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы представляет собой тип рака предстательной железы, который дает метастазы и продолжает расти, даже когда количество тестостерона в организме снижается до очень низких уровней.

[104] Термины «излечение», «лечение» и т.п., применяемые в настоящем документе, описывают введение фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению субъекту или пациенту с целью борьбы с заболеванием, состоянием или расстройством, которая включает уменьшение, облегчение или устранение одного или более симптомов или осложнений заболевания, состояния или расстройства или уменьшение, облегчение или устранение заболевания, состояния или расстройства.

[105] Термины «предотвращать», «предотвращение» и т.п., применяемые в настоящем документе, описывают остановку возникновения заболевания, состояния или расстройства или одного или более их симптомов или осложнений.

[106] Термин « C_{max} », применяемый в настоящем документе, относится к наблюдаемой максимальной (пиковой) концентрации указанного соединения в плазме у субъекта или пациента после введения дозы указанного соединения субъекту или пациенту.

[107] Термин «ППК», применяемый в настоящем документе, относится к общей площади под кривой зависимости концентрации в плазме от времени, которая представляет собой меру воздействия интересующего соединения и представляет собой интеграл от кривой зависимости концентрации от времени после введения однократной дозы или в равновесном состоянии. ППК выражают в единицах $нг * ч/мл$ ($нг \times ч/мл$), где «ч» относится к часам.

[108] Термин «ППК_{беск.}», применяемый в настоящем документе, относится к ППК от 0 часов до конца интервала дозирования.

[109] Термин «ППК₀₋₂₄» обозначает ППК от 0 часов до 24 часов после введения однократной дозы.

[110] Термин «контролируемое высвобождение» или «CR», применяемый в настоящем документе в отношении лекарственной формы для перорального применения, относится к соединению согласно настоящему изобретению, которое высвобождается из лекарственной формы, отличной от лекарственной формы с немедленным высвобождением, в соответствии с предварительно определенным профилем, который может включать время и место осуществления высвобождения после перорального введения и/или определенную скорость высвобождения в течение определенного периода времени.

[111] Термин «средство, обеспечивающее контролируемое высвобождение», применяемый в настоящем документе в отношении лекарственной формы для перорального применения согласно настоящему изобретению, относится к одному или более веществам или материалам, которые изменяют профиль высвобождения соединения согласно настоящему изобретению из лекарственной формы. Средства, обеспечивающие контролируемое высвобождение, могут являться органическими или неорганическими, встречающимися в природе или синтетическими, такими как полимерные материалы, триглицериды, производные триглицеридов, жирные кислоты и соли жирных кислот, тальк, борная кислота, коллоидный диоксид кремния, производные целлюлозы и их комбинации.

[112] Термин «кишечнорастворимая оболочка», применяемый в настоящем документе в отношении лекарственной формы согласно настоящему изобретению, относится к pH-зависимому материалу, который окружает ядро, содержащее соединение согласно настоящему изобретению, и который остается по существу неповрежденным в кислой среде желудка, но который впоследствии растворяется при pH среды кишечника.

[113] Термин «гастрорезистентный» или «GR» применительно к CR лекарственной форме для перорального применения, описанной в настоящем документе, означает, что высвобождение соединения согласно настоящему изобретению в желудке субъекта не должно превышать 5%, 2,5%, 1% или 0,5% от общего количества соединения согласно настоящему изобретению в лекарственной форме.

[114] «Потеря при высушивании» относится к потере массы, выраженной в процентах по массе, полученной за счет воды и легколетучих веществ любого типа, которые могут быть удалены при определенных условиях. Потеря при высушивании может быть определена специалистами в данной области техники с применением стандартных способов, включая, например, USP <731>.

[115] В испытании на «остаток после прокаливания» (также известном как испытание на сульфатную золу) используют процедура для измерения количества остаточного вещества, не улетучившегося из образца при прокаливании образца в присутствии серной кислоты в соответствии с процедурой, описанной ниже. Данное испытание обычно применяют для определения содержания неорганических примесей в органическом веществе. Остаток после прокаливания может быть определен специалистами в данной области техники с применением стандартных способов, включая, например, USP <281>.

[116] «COA» обозначает сертификат анализа.

[117] Термин «лекарственная форма для перорального применения», применяемый в настоящем документе, относится к фармацевтическому лекарственному продукту, который содержит указанное количество (дозу) соединения согласно настоящему изобретению в качестве активного ингредиента или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват и неактивные компоненты (вспомогательные вещества), и представленному в виде конкретной конфигурации, которая подходит для перорального введения, такой как таблетка, жидкость или капсула для перорального применения. В одном варианте реализации лекарственная форма для перорального применения представляет собой таблетку. В одном варианте реализации лекарственная форма для перорального применения представляет собой таблетку, на которую можно наносить насечки. В одном варианте реализации лекарственная форма для перорального применения представляет собой сублингвальную таблетку. В одном варианте реализации лекарственная форма для перорального применения представляет собой капсулу, которую можно принимать в неизменном виде или применять в качестве посыпки для пищи (например, яблочного пюре или йогурта). В одном варианте реализации лекарственная форма для перорального применения представляет собой саше.

[118] Термины «примерно» и т.п., применяемые в настоящем документе, в сочетании с численными значениями или диапазонами указывают на тот факт, что существует определенный уровень отклонения, который признают и допускают в данной области техники из-за практических и/или теоретических ограничений. Например, допускают незначительные отклонения из-за присущих отклонений в том, как функционируют конкретные устройства и/или проводят измерения. Таким образом, термин «примерно» обычно используют для охвата значений в пределах стандартной ошибки. В одном варианте реализации термин «примерно», как часть количественного выражения, такого как «примерно X», включает любое значение, которое на 10% больше или меньше X, а также включает любое численное значение, которое находится между X - 10% и X+10% (например, X - 5% и X+5% или X - 3% и X+3%). Таким образом, например, масса примерно 40 г может включать массу от 36 до 44 г, включая конечные точки; температура примерно 100°C может включать температуру от 90°C до 110°C, включая конечные точки; и диапазон температур примерно 90-100°C может включать диапазон 81-110°C, включая конечные точки. Таким образом, например, процентное содержание примерно 50% может включать процентное содержание от 45% до 55%, включая конечные точки.

[119] Выражение «примерно 0°C», применяемое в настоящем документе, включает температуру от -2°C до 2°C, включая конечные точки.

[120] Термин «ингибитор CDK», применяемый в настоящем документе, относится к соединению, которое ингибирует ферменты человека, называемые циклинзависимыми киназами (CDK). В одном варианте реализации ингибитор CDK представляет собой ингибитор CDK 4/6. Термин «ингибитор CDK 4/6», применяемый в настоящем документе, относится к соединению, которое ингибирует CDK 4 и/или 6. Примеры ингибитора CDK

включают, без ограничения, SHR6390, трилациклиб, лероциклиб, АТ7519М, динациклиб, рибоциклиб, абемациклиб, палбоциклиб или любую их фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте реализации ингибитор CDK представляет собой палбоциклиб или его фармацевтически приемлемую соль.

[121] Термин «ингибитор PARP», применяемый в настоящем документе, относится к соединению, которое ингибирует ферменты человека, называемые поли(АДФ-рибоза)-полимеразой (PARP). Примеры ингибитора PARP включают, без ограничения, олапариб, рукапариб, талазопариб, нирапариб, велипариб, памипариб, CEP 9722, E7016, 3-аминобензамид, мефупариб и AZD2281.

[122] Термин «содержащий» или «содержит» применительно к конкретной лекарственной форме, композиции, применению, способу или процессу, описанному или заявляемому в настоящем документе, означает, что лекарственная форма, композиция, применение, способ или процесс включают все перечисленные элементы в конкретном описании или пункте формулы изобретения, но не исключают другие элементы. Выражения «состоит по существу из» и «состоящий по существу из» означают, что описанная или заявленная композиция, лекарственная форма, способ, применение или процесс не исключают другие материалы или стадии, которые существенно не влияют на указанные физические, фармакологические, фармакокинетические свойства или терапевтические эффекты композиции, лекарственной формы, способа, применения или процесса. Выражения «состоит из» и «состоящий из» означают исключение присутствия других ингредиентов в более, чем следовых количествах, и существенных стадий способа или процесса.

[123] Выражение «в условиях натошак» или «состояние натошак», применяемое для описания субъекта, означает, что субъект не принимал пищу в течение по меньшей мере 4 часов до интересующего момента времени, такого как время введения соединения А. В одном варианте реализации субъект в состоянии натошак не принимал пищу в течение по меньшей мере 6, 8, 10 или 12 часов до введения соединения согласно настоящему изобретению.

[124] Выражение «в условиях сытости» или «состояние сытости», применяемое в настоящем документе для описания субъекта, означает, что субъект принимал пищу менее чем за 4 часа до интересующего момента времени, такого как время введения соединения согласно настоящему изобретению. В одном варианте реализации субъект в состоянии сытости принимал пищу по меньшей мере за 3, 2, 1 или 0,5 часа до введения соединения согласно настоящему изобретению.

[125] Термин «антацидное лекарственное средство», применяемый в настоящем документе, относится к веществу, которое нейтрализует кислотность в желудке у субъекта. Антациды включают, без ограничения, субсалицилат висмута, фамотидин и ароматизированные жидкости, содержащие гидроксид алюминия и гидроксид магния (Maalox®). В одном аспекте настоящая заявка относится к субъекту, которому вводят соединение А или композицию, содержащую соединение А, и который также принимает,

или которому вводят, антацидное лекарственное средство.

[126] Все процентные значения, приведенные в настоящем документе, представляют собой проценты по массе и могут сокращенно обозначаться как масс.% или (масс./масс.), если не указано иное.

[127] В одном варианте реализации термин «сверхчистый», применяемый в настоящем документе в отношении соединения А, относится к любой из кристаллических или аморфных форм соединения А, описанных в настоящем документе, которые имеют чистоту, равную или превышающую примерно 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5 или 99,9 масс.%.

[128] В одном варианте реализации термин «сверхчистый», применяемый в настоящем документе в отношении соединения А, относится к любой из кристаллических или аморфных форм соединения А, описанных в настоящем документе, которые содержат менее примерно 5%, 4%, 3%, 2%, 1,9%, 1,8%, 1,7%, 1,6%, 1,5%, 1,4%, 1,3%, 1,2%, 1,1%, 1,0%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2% или 0,1% одной или более примесей.

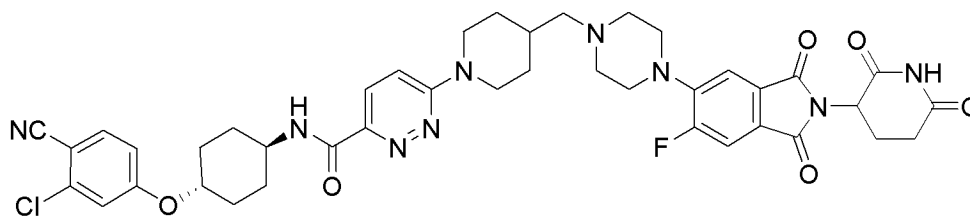
[129] В одном варианте реализации термин «сверхчистый», применяемый в настоящем документе в отношении соединения А, относится к любой из кристаллических или аморфных форм соединения А, описанных в настоящем документе, которые имеют чистоту, равную или превышающую примерно 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5 или 99,9 масс.%, и содержат менее примерно 5%, 4%, 3%, 2%, 1,9%, 1,8%, 1,7%, 1,6%, 1,5%, 1,4%, 1,3%, 1,2%, 1,1%, 1,0%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2% или 0,1% одной или более примесей.

[130] Термин «примесь», применяемый в настоящем документе, относится к нежелательному соединению, металлу в следовых количествах или растворителю, которые загрязняют соединение А. В одном варианте реализации примесь представляет собой соединение, выбранное из группы, состоящей из промежуточного соединения 2, промежуточного соединения 3, промежуточного соединения 5, примеси 1, примеси 2, примеси 3 и примеси 4. В одном варианте реализации примесь представляет собой растворитель, выбранный из группы, состоящей из дихлорметана, метанола и ацетонитрила.

[131] Термин «стабильный», применяемый в настоящем документе в отношении соединения А, относится к формам соединения А, включая сверхчистые формы, кристаллические формы, сверхчистые кристаллические формы, аморфные формы и сверхчистые аморфные формы, которые стабильно сохраняют чистоту, равную или превышающую 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% или 99,9% в течение периода времени (такого как 6 месяцев, 12 месяцев или 24 месяца) и при определенных условиях (например, температуре и влажности) (таких как 4°C, 25°C или 40°C).

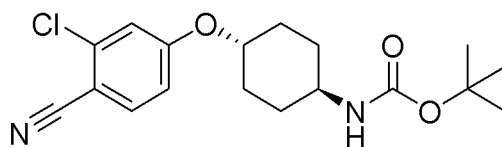
[132] Соединение А относится к соединению: N-[(1r,4r)-4-(3-хлор-4-цианофенокси)циклогексил]-6-[4-({4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-фтор-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}метил)пиперидин-1-ил]пиридазин-3-карбоксамиду, имеющему молекулярную формулу $C_{41}H_{43}ClFN_9O_6$ и следующую

структурную формулу:



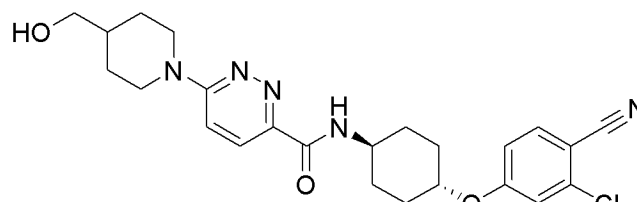
(Соединение А).

[133] Промежуточное соединение 1, применяемое в настоящем документе, относится к соединению со следующей структурной формулой:



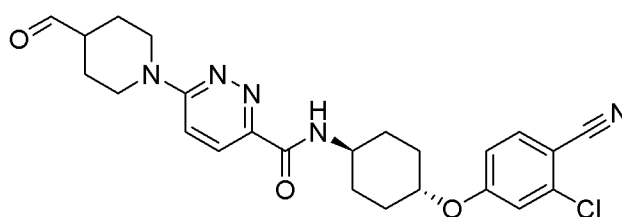
Промежуточное соединение 1

[134] Промежуточное соединение 2, применяемое в настоящем документе, относится к соединению со следующей структурной формулой:



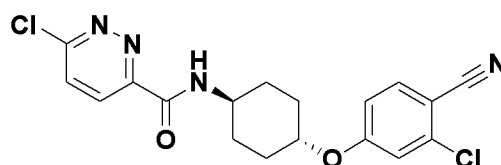
Промежуточное соединение 2

[135] Промежуточное соединение 3, применяемое в настоящем документе, относится к соединению со следующей структурной формулой:



Промежуточное соединение 3

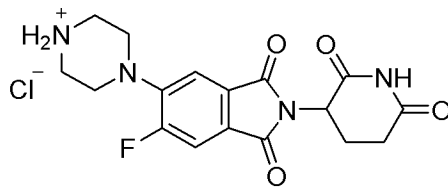
[136] Промежуточное соединение 4, применяемое в настоящем документе, относится к соединению со следующей структурной формулой:



Промежуточное соединение 4

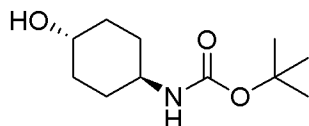
[137] Промежуточное соединение 5, применяемое в настоящем документе,

относится к соединению со следующей структурной формулой:



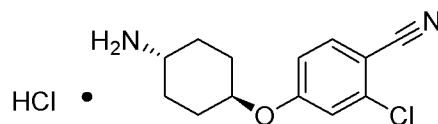
Промежуточное соединение 5

[138] Промежуточное соединение 6, применяемое в настоящем документе, относится к соединению со следующей структурной формулой:



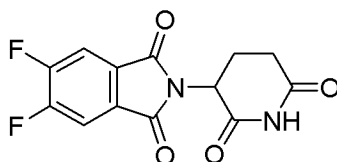
Промежуточное соединение 6

[139] Промежуточное соединение 7, применяемое в настоящем документе, относится к соединению со следующей структурной формулой:



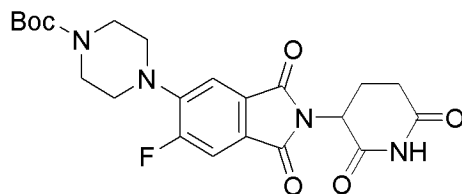
Промежуточное соединение 7

[140] Промежуточное соединение 8, применяемое в настоящем документе, относится к соединению со следующей структурной формулой:



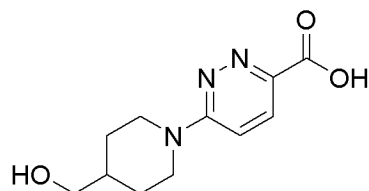
Промежуточное соединение 8

[141] Промежуточное соединение 9, применяемое в настоящем документе, относится к соединению со следующей структурной формулой:



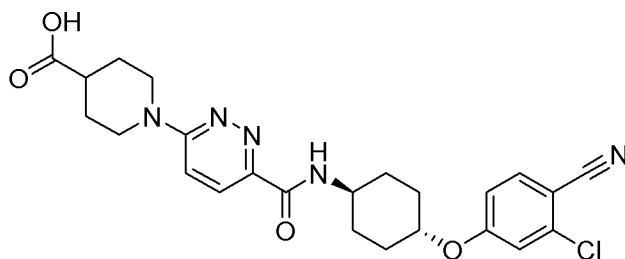
Промежуточное соединение 9

[142] Промежуточное соединение 10, применяемое в настоящем документе, относится к соединению со следующей структурной формулой:



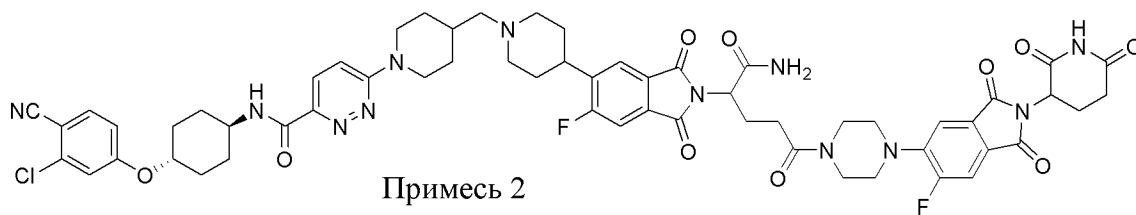
Промежуточное соединение 10

[143] Примесь 1, применяемая в настоящем документе, относится к соединению со следующей структурной формулой:



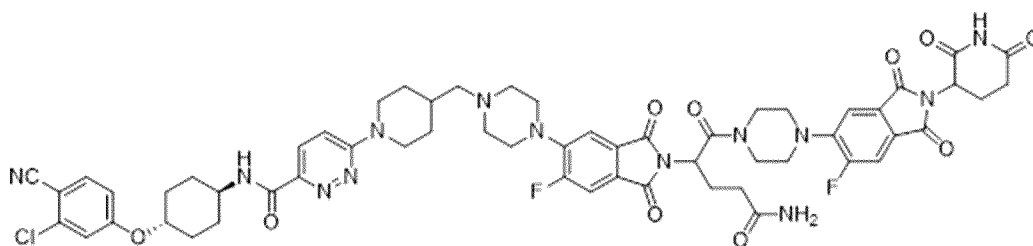
Примесь 1

[144] Примесь 2, применяемая в настоящем документе, относится к соединению со следующей структурной формулой:



Примесь 2

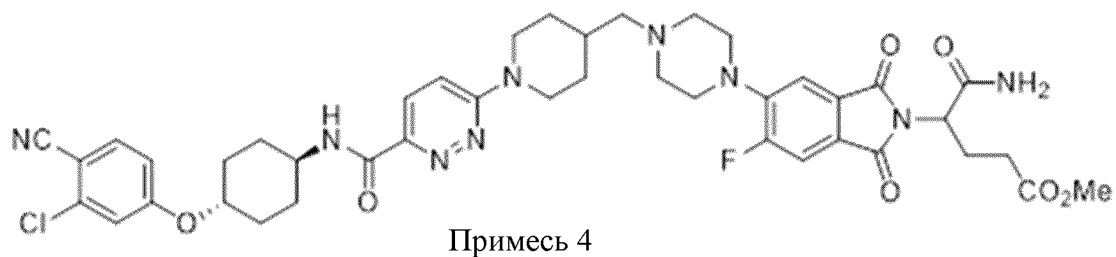
[145] Примесь 3, применяемая в настоящем документе, относится к соединению со следующей структурной формулой:



Примесь 3

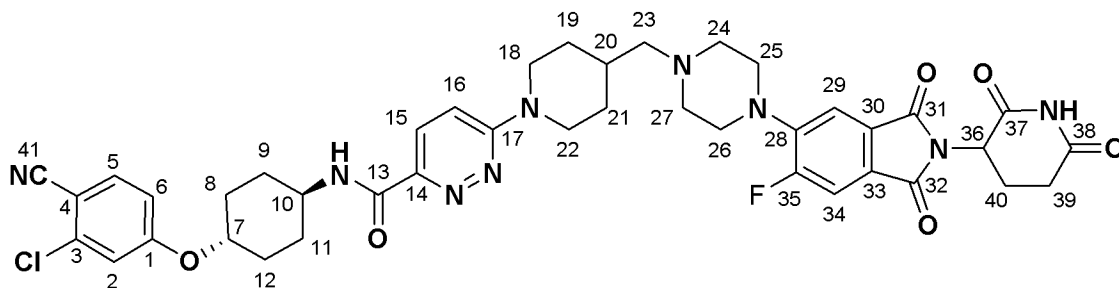
Примесь 3

[146] Примесь 4, применяемая в настоящем документе, относится к соединению со следующей структурной формулой:



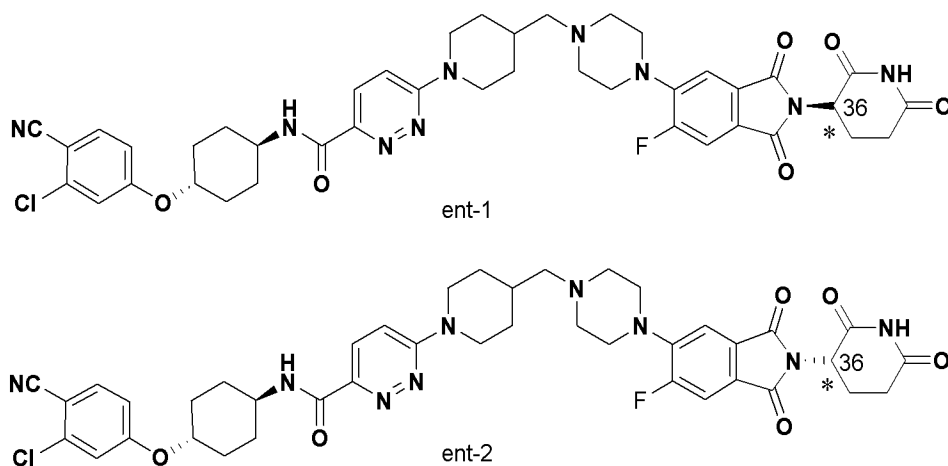
СОЕДИНЕНИЕ А

Атомы в соединении А могут быть пронумерованы следующим образом:



[147] Углеродные центры в положениях 10 и 7 являются *мезо-центрами* и по определению не имеют хиральности и не являются стереогенными. 1,4-*Транс*-связь амида и простого эфира у атомов углерода в положениях 10 и 7, соответственно, подтверждается данными ^1H -ядерно-магнитного резонанса (ЯМР) в сочетании с 2D-ЯМР ЯЭО.

[148] Соединение А имеет стереогенный центр на атоме углерода в положении 36 (обозначенном * ниже). Исходные материалы для соединения А получены из рацемических соединений-предшественников, поэтому молекула является рацемической. Таким образом, в одном варианте реализации соединение А относится к 50/50 смеси энантиомеров - ent-1 и ent-2, которые имеют следующие структуры:



[149] Термин «соединение А», применяемый в настоящем документе, относится к соединению, которое представляет собой полностью ent-1, полностью ent-2 или любую смесь ent-1 и ent-2, включая, например, 50/50 (рацемическую) смесь ent-1 и ent-2.

[150] Соединение А было первоначально представлено в заявке на патент США №

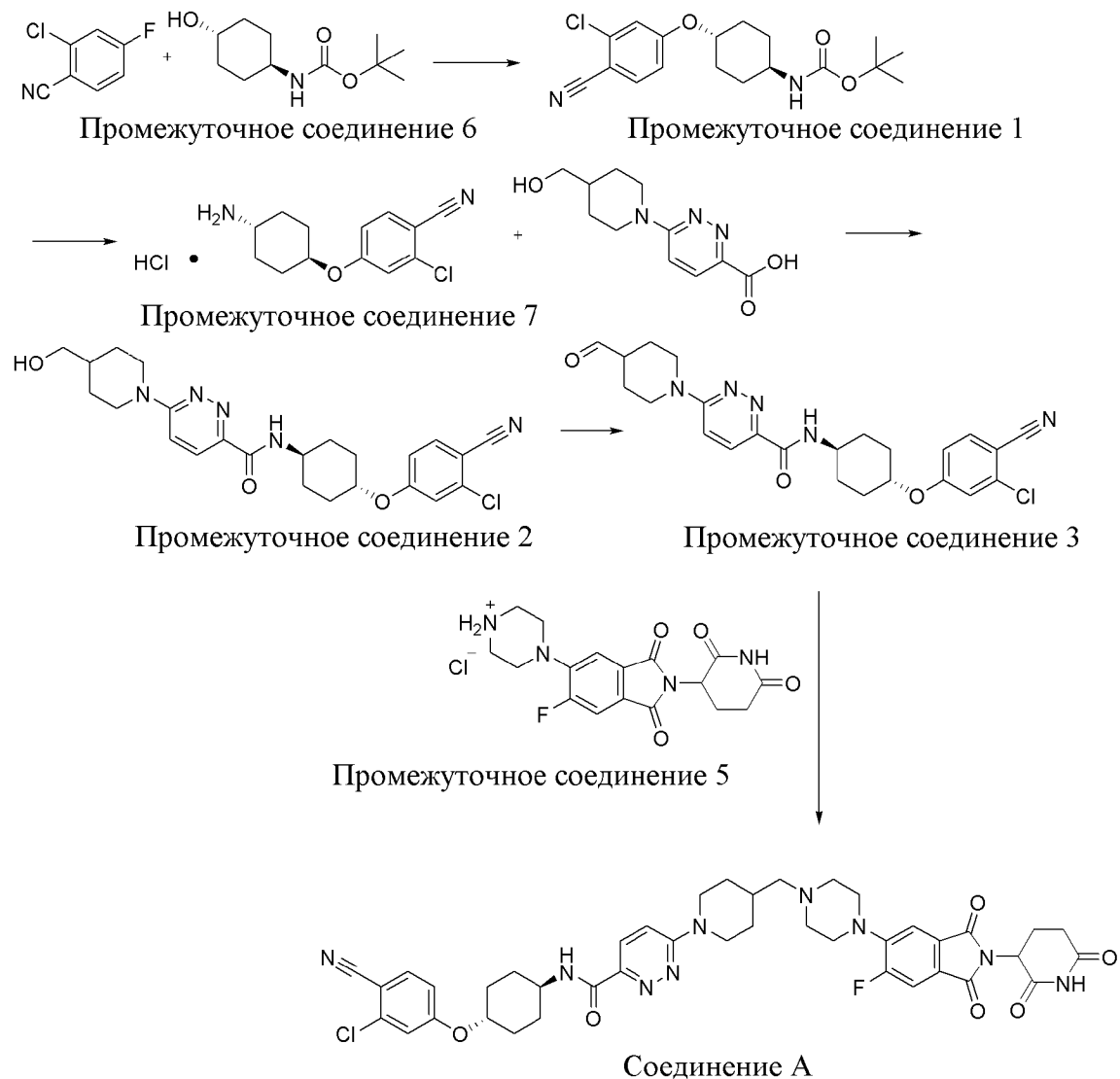
15/730728, выданной как патент США № 10584101, которая включена в настоящий документ во всей своей полноте посредством ссылки.

СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ СОЕДИНЕНИЯ А.

[151] **Способ первого поколения**

[152] Способ получения соединения А первого поколения описан в патенте США № 10584101, который включен в настоящий документ посредством ссылки. Способ обобщен ниже в схеме 1 и в разделе Примеры настоящего документа.

[153] Схема 1. Способ получения соединения А первого поколения



[154] **Способы второго, третьего, четвертого и пятого поколений.**

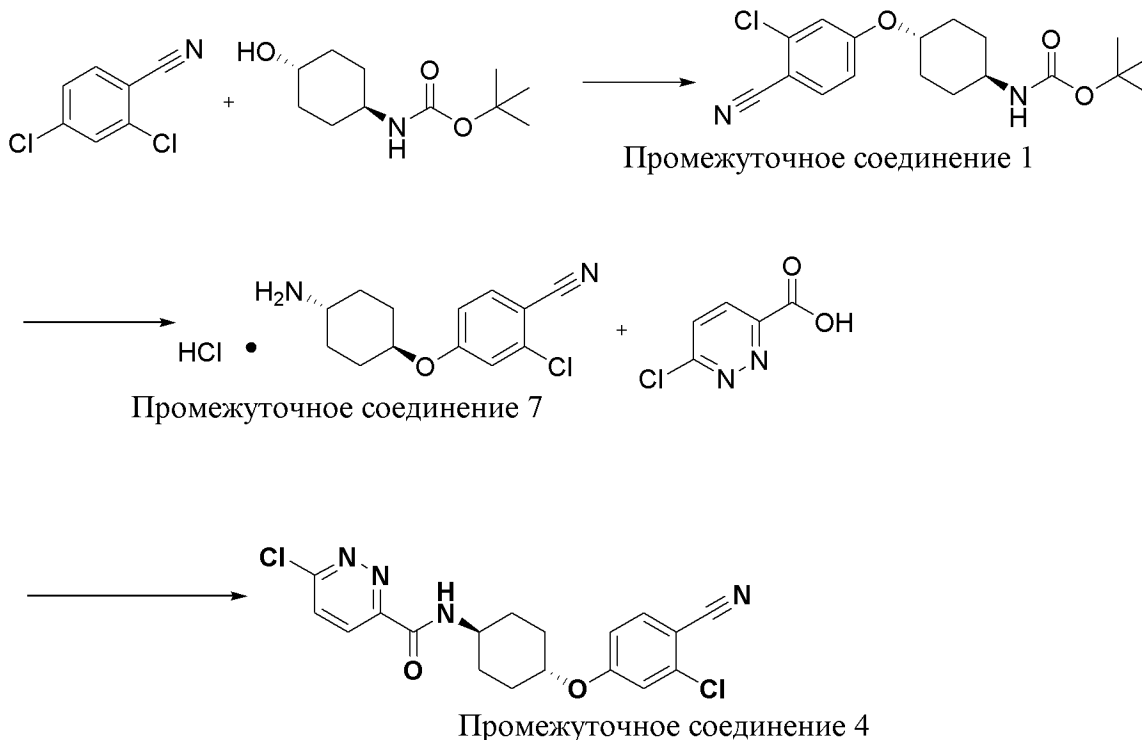
[155] Способы второго, третьего, четвертого и пятого поколений представлены ниже и в приведенных в настоящем документе примерах. Указанные способы обладают преимущественными свойствами по сравнению с синтезом первого поколения. Например, в способе первого поколения получали соединение А с чистотой примерно 98%. Напротив, способы более поздних поколений приводят к получению соединения А с более высокой чистотой, например, более 98%, более 99%, более 99,5% и т.д.

[156] **Способ второго поколения**

[157] Способ получения соединения А второго поколения описан ниже на схемах 2-4 и в приведенных в настоящем документе примерах.

[158] Синтез, примененный для получения промежуточного соединения 4, представлен ниже на схеме 2.

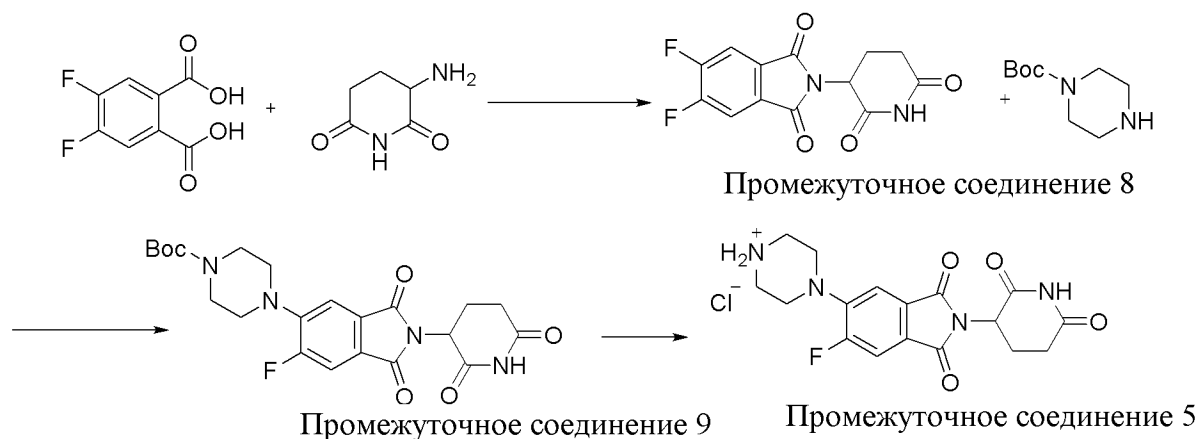
[159] Схема 2. Способ получения промежуточного соединения 4.



[160] Стадия 1 включает SnAr реакцию между коммерчески доступным 2,4-дихлорбензонитрилом и *трет*-бутил-((1*r*,4*r*)-4-гидроксициклогексил)карбаматом в диметилацетамиде (DMA) с гидридом натрия при 45° с получением **промежуточного соединения 1**. Реакционную смесь обрабатывают водой и осадок сушат с получением **промежуточного соединения 1**. На второй стадии защитную группу Boc удаляют из **промежуточного соединения 1** путем добавления ацетилхлорида в метаноле при КТ и продукт перекристаллизовывают в метил-трет-бутиловом эфире с получением **промежуточного соединения 7**. Третья стадия включает амидное сочетание **промежуточного соединения 7** и 6-хлорпиридазин-3-карбоновой кислоты в этилацетате с триэтиламино и ангидридом пропанфосфоновой кислоты (ТЗР) с получением **промежуточного соединения 4**. Реакцию гасят 1 н. водным раствором HCl и неочищенное **промежуточное соединение 4** промывают этилацетатом, фильтруют и сушат. **Промежуточное соединение 4** добавляют к изопропилацетату и диметилацетамиду, фильтруют и промывают IPAс.

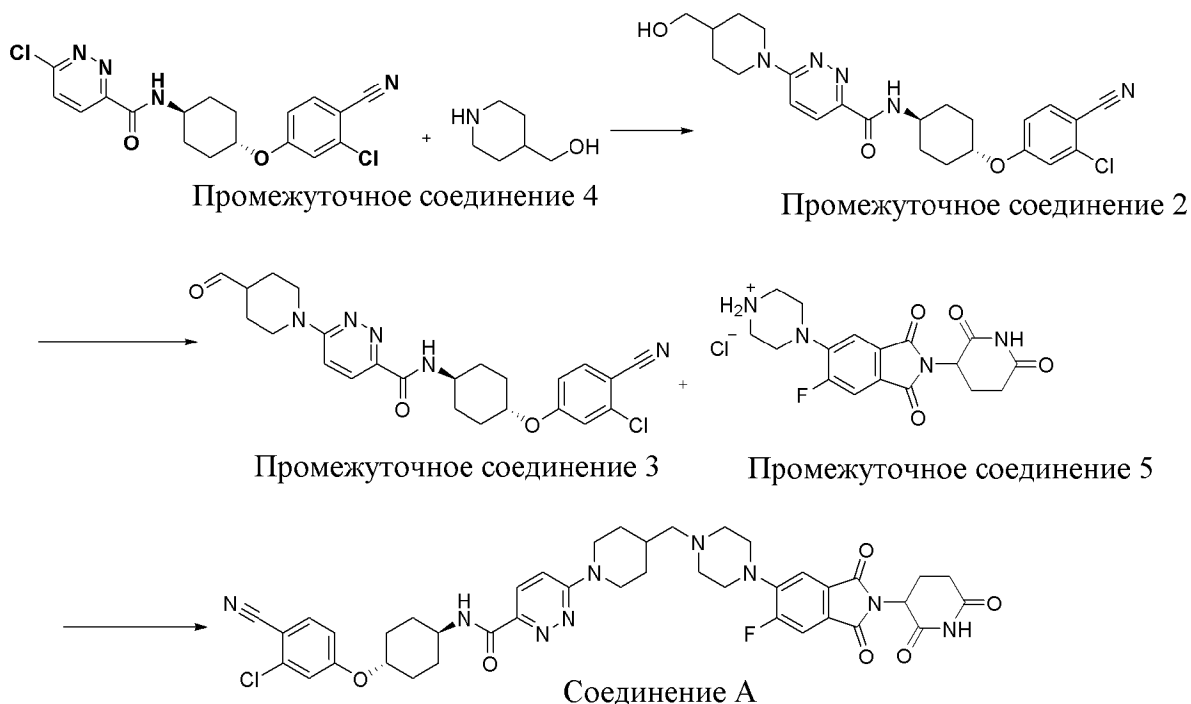
[161] Синтез, примененный для получения промежуточного соединения 5, представлен ниже на схеме 3.

[162] Схема 3. Способ получения промежуточного соединения 5.



[163] На первой стадии коммерчески доступные 4,5-дифторфталевою кислоту и 3-аминопиперидин-2,6-дион кипятят с обратным холодильником в смеси уксусная кислота/ацетат, реакцию гасят в воде и осадок промывают и сушат с получением **промежуточного соединения 8**. Вторая стадия включает $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ реакцию между **промежуточным соединением 8** и коммерчески доступным Вос-пиперазином в N-метил-2-пирролидоне (NMP) с бикарбонатом натрия при 90° с получением **промежуточного соединения 9**. Реакционную смесь обрабатывают смесью вода/ацетонитрил, фильтруют, промывают водой и сушат с получением **промежуточного соединения 9**. На третьей стадии защитную группу Вос удаляют из **промежуточного соединения 9** при помощи HCl в метаноле и метиленхлориде. Реакционную смесь фильтруют и промывают метанолом и метиленхлоридом с получением неочищенного **промежуточного соединения 5** в виде гидрохлоридной соли. **Промежуточное соединение 5** растворяют в воде и диметилацетамиде и перекристаллизовывают в изопропанол.

Схема 4. Способ получения соединения А второго поколения



[164] Стадия 1 способа включает SnAg реакцию между **промежуточным соединением 4** и коммерчески доступным пиперидин-4-илметанолом в диметилацетамиде (DMA) с N, N-диизопропилэтиламином при 90-100°C с получением **промежуточного соединения 2**. Реакционную смесь обрабатывают водой и экстрагируют изопропилацетатом (IPAc). Слой изопропилацетата промывают водой и концентрируют с получением **промежуточного соединения 2** в виде беловатого кристаллического твердого вещества.

[165] В некоторых вариантах реализации стадия 1 дополнительно включает стадию очистки промежуточного соединения 2 путем перекристаллизации в органическом растворителе. В некоторых вариантах реализации перекристаллизация дополнительно включает следующие стадии:

- i) объединение неочищенного промежуточного соединения 2 в органическом растворителе со агентом, который способствует кристаллизации;
- ii) уменьшение объема органического растворителя;
- iii) добавление дополнительных количеств органического растворителя;
- iv) перемешивание смеси со стадии iii) при температуре более 30°C в течение от примерно 30 до примерно 60 минут или дольше;
- v) охлаждение смеси со стадии iii) до температуры ниже 25°C в течение от примерно 30 до примерно 60 минут или дольше;
- vi) уменьшение объема органического растворителя;
- vii) перемешивание смеси со стадии vi) при температуре ниже 25°C в течение примерно 30 минут, примерно 45 минут, примерно 60 минут, примерно 75 минут, примерно 90 минут, примерно 105 минут или примерно 120 минут или дольше; и
- viii) фильтрование смеси с получением очищенного промежуточного соединения 2.

[166] В некоторых вариантах реализации органический растворитель представляет собой изопропилацетат. В некоторых вариантах реализации агент, который способствует кристаллизации, представляет собой затравочный кристалл промежуточного соединения 2. В некоторых вариантах реализации уменьшение объема органического растворителя на стадии ii) осуществляют путем вакуумной перегонки. В некоторых вариантах реализации температура на стадии iv) составляет примерно 50°C. В некоторых вариантах реализации температура на стадии v) составляет примерно 20°C. В некоторых вариантах реализации температура на стадии vii) составляет примерно 10°C.

[167] Стадия 2 представляет собой окисление **промежуточного соединения 2** при помощи 0,01 эквивалента TEMPO (2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)оксила и 1 эквивалента раствора гипохлорита натрия (4,5% водный раствор) в дихлорметане при <10°C с получением **промежуточного соединения 3**. Реакцию гасят 5% водным раствором Na₂SO₃ и неочищенный альдегидный продукт экстрагируют дихлорметаном. Слой дихлорметана подвергают замене растворителя посредством перегонки с ацетонитрилом.

[168] В некоторых вариантах реализации стадия 2 дополнительно включает стадию очистки промежуточного соединения 3 путем перекристаллизации. Например, в одном

варианте реализации в результате добавления воды к раствору в ацетонитриле получают **промежуточное соединение 3** в виде белого кристаллического твердого вещества. В некоторых вариантах реализации перекристаллизация происходит в присутствии растворителя и антирастворителя. В некоторых вариантах реализации перекристаллизация включает следующие стадии:

- i) объединение неочищенного промежуточного соединения 3 со смесью растворителя и антирастворителя;
- ii) перемешивание смеси неочищенного промежуточного соединения 3, растворителя и антирастворителя; и
- iii) фильтрование смеси с получением очищенного промежуточного соединения 3.

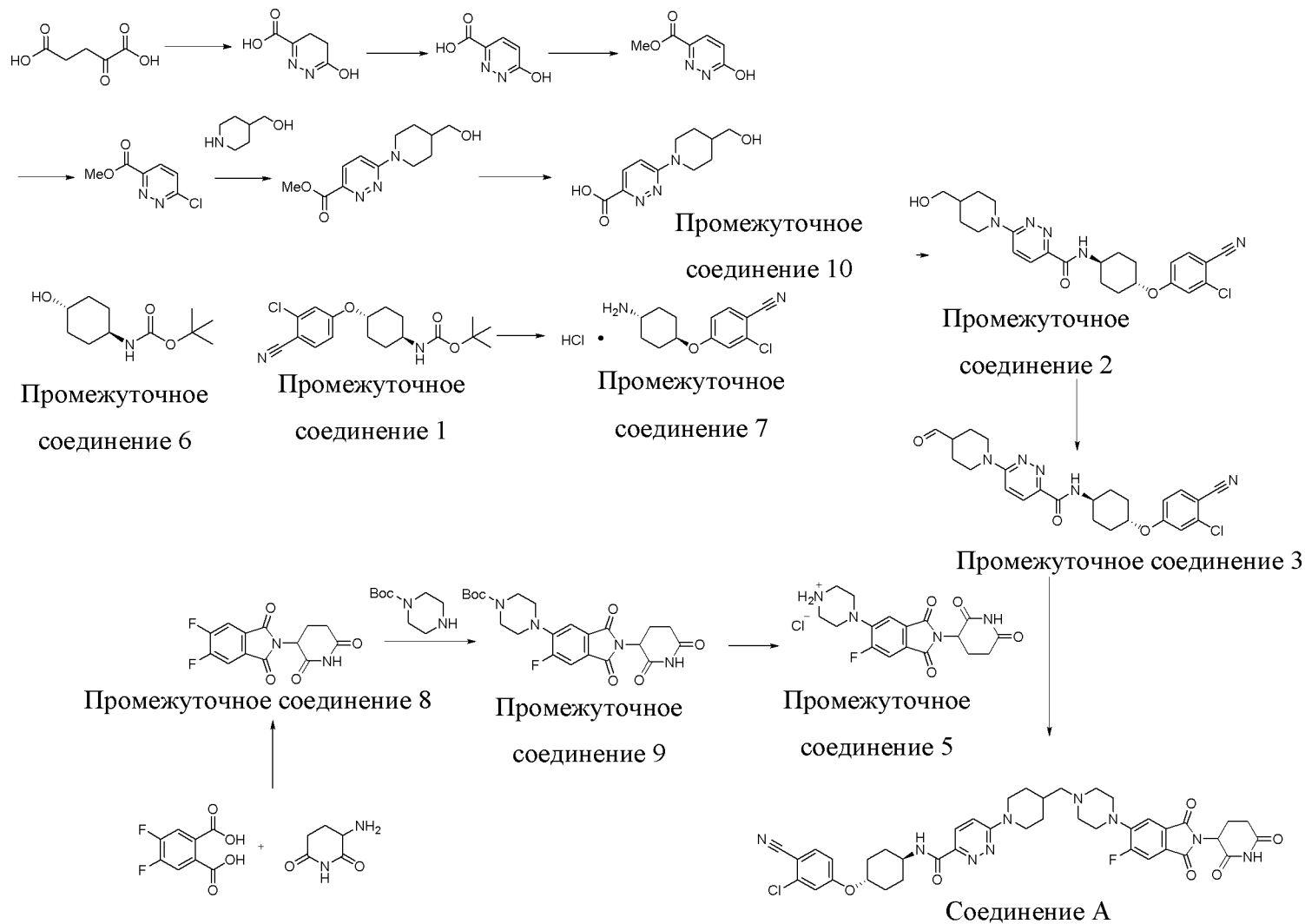
[169] В некоторых вариантах реализации растворитель на стадии i) представляет собой полярный апротонный органический растворитель, и антирастворитель на стадии i) представляет собой водный растворитель. В некоторых вариантах реализации растворитель включает ацетонитрил. В некоторых вариантах реализации антирастворитель представляет собой воду. В некоторых вариантах реализации отношение растворителя к антирастворителю составляет примерно 1:1 (об./об.). В некоторых вариантах реализации отношение растворителя к антирастворителю составляет примерно 1,04:1 (об./об.). В некоторых вариантах реализации стадию ii) проводят при температуре от 15°C до 20°C. В некоторых вариантах реализации стадию ii) проводят при температуре примерно 18°C. В некоторых вариантах реализации стадию ii) проводят при температуре примерно 20°C. В некоторых вариантах реализации перемешивание на стадии ii) проводят в течение по меньшей мере 12 часов, по меньшей мере 14 часов, по меньшей мере 16 часов или по меньшей мере 18 часов. В некоторых вариантах реализации перемешивание на стадии ii) проводят в течение примерно 18 часов.

[170] Стадия 3 представляет собой восстановительное аминирование **промежуточного соединения 3** с **промежуточным соединением 5** в диметилацетамиде с триацетоксиборгидридом натрия (STAB) и триэтиламином при 5-10°C с получением соединения А. В некоторых вариантах реализации молярное отношение промежуточного соединения 3 к промежуточному соединению 5 составляет примерно 1,1:1. В некоторых вариантах реализации молярное отношение промежуточного соединения 3 к промежуточному соединению 5 составляет примерно 1,05:1. В некоторых вариантах реализации молярное отношение промежуточного соединения 3 к промежуточному соединению 5 составляет от примерно 1:1 до примерно 1,1:1. К неочищенной реакционной смеси добавляют смесь этанола и воды и соединение А осаждают в виде желтого твердого вещества. Неочищенное соединение А растворяют в смеси дихлорметан:метанол (9:1). Раствор с повышенным содержанием продукта фильтруют и подвергают замене растворителя посредством перегонки с этанолом. В результате кристаллизации из раствора в этаноле получают соединение А в виде светло-желтого кристаллического твердого вещества, которое сушат в вакууме при 35-45°C.

[171] **Способ третьего поколения**

[172] Способ получения соединения А третьего поколения описан ниже на схеме 5 и в приведенных далее примерах.

Схема 5. Способ получения соединения А третьего поколения



[173] На первой стадии проводят сочетание **промежуточного соединения 10** и **промежуточного соединения 7** в DMAc с DIPEA, этилцианогидроксииминоацетатом и 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимидом (EDCI) при примерно 40° с последующей экстракцией при помощи IPAc и воды, а затем органический слой промывают при помощи IPAc и сушат с получением **промежуточного соединения 2**.

[174] В некоторых вариантах реализации первая стадия дополнительно включает стадию очистки **промежуточного соединения 2** путем перекристаллизации в органическом растворителе. В некоторых вариантах реализации органический растворитель представляет собой изопропилацетат. В некоторых вариантах реализации перекристаллизацию осуществляют путем уменьшения объема органического растворителя. В некоторых вариантах реализации уменьшение объема органического растворителя осуществляют путем вакуумной перегонки.

[175] В результате окисления **промежуточного соединения 2** при помощи примерно 0,003 эквивалента TEMPO и примерно 1 эквивалента гипохлорита натрия (3,12% водный раствор) с бикарбонатом натрия, бромидом натрия в дихлорметане и воде при <5°С получают **промежуточное соединение 3**. Неочищенное **промежуточное соединение 3** экстрагируют дихлорметаном и подвергают замене растворителя посредством перегонки с ацетонитрилом. В результате добавления воды к раствору в ацетонитриле получают **промежуточное соединение 3** в виде белого кристаллического твердого вещества. В результате восстановительного аминирования **промежуточного соединения 3** с **промежуточным соединением 5** в диметилацетамиде с триацетоксиборгидридом натрия (STAB) при 5-10°С получают соединение А. В некоторых вариантах реализации молярное отношение промежуточного соединения 3 к промежуточному соединению 5 составляет примерно 1,1:1. К неочищенной реакционной смеси добавляют смесь этанола и воды и осаждают неочищенное соединение А. Неочищенное соединение А растворяют в смеси дихлорметан:метанол (9:1). Раствор с повышенным содержанием продукта фильтруют и подвергают замене растворителя посредством перегонки с этанолом. В результате кристаллизации из раствора в этаноле получают соединение А в виде светло-желтого кристаллического твердого вещества, которое сушат в вакууме при 25°С.

[176] В некоторых вариантах реализации окисление промежуточного соединения 2 с получением промежуточного соединения 3 осуществляют в присутствии спирта. В некоторых вариантах реализации окисление промежуточного соединения 2 с получением промежуточного соединения 3 осуществляют в присутствии вторичного спирта. В некоторых вариантах реализации окисление промежуточного соединения 2 с получением промежуточного соединения 3 осуществляют в присутствии изопропанола. В некоторых вариантах реализации окисление промежуточного соединения 2 с получением промежуточного соединения 3 осуществляют в присутствии 2-бутанола. В некоторых вариантах реализации окисление промежуточного соединения 2 с получением промежуточного соединения 3 осуществляют в присутствии 2-пентанола. В некоторых вариантах реализации окисление промежуточного соединения 2 с получением

промежуточного соединения 3 осуществляют в присутствии 3-метил-2-бутанола.

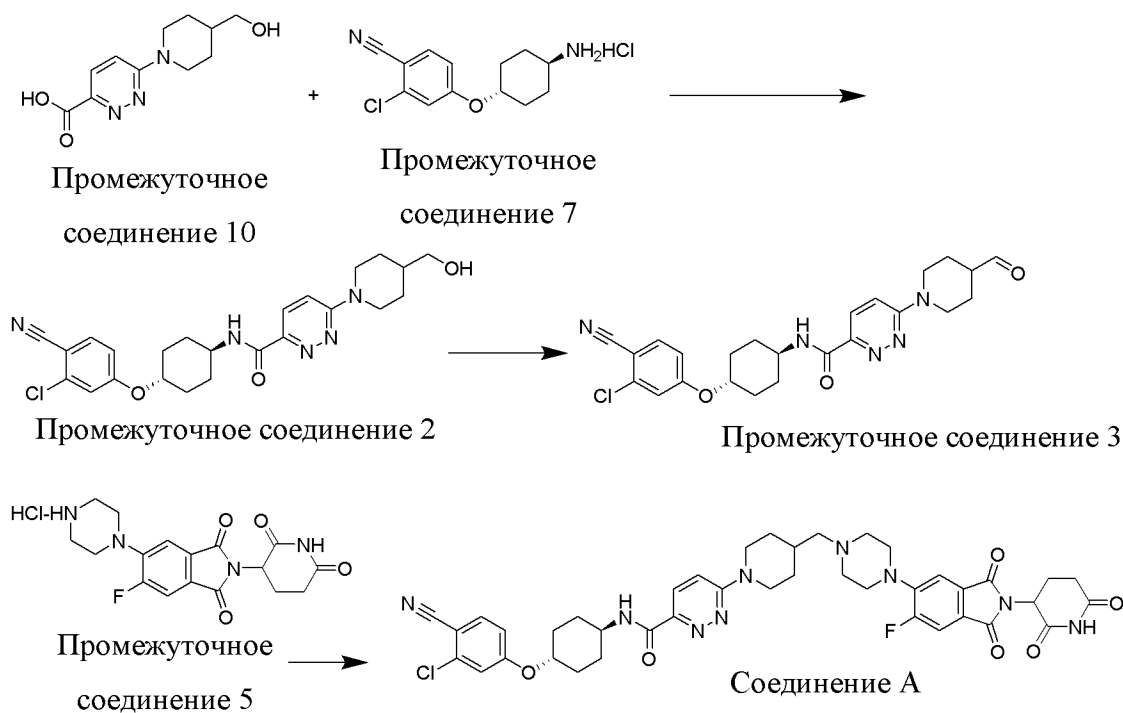
[177] В одном варианте реализации в результате синтеза второго поколения получают сверхчистую форму соединения А, имеющую чистоту более примерно 95%. В некоторых вариантах реализации сверхчистая форма соединения А имеет чистоту более примерно 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% или 99,9%.

[178] В одном варианте реализации в результате синтеза третьего поколения получают сверхчистую форму соединения А, имеющую чистоту более примерно 95%. В некоторых вариантах реализации сверхчистая форма соединения А имеет чистоту более примерно 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% или 99,9%.

[179] Способ четвертого поколения

[180] Способ получения соединения А четвертого поколения описан ниже на схеме 6 и в приведенных далее примерах.

Схема 6. Способ получения соединения А четвертого поколения



[181] На первой стадии проводят сочетание **промежуточного соединения 10** с избытком **промежуточного соединения 7** в DMAc с DIPEA, катализируемое 2-пиридинол-1-оксидом (НОРО) и 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимидом (EDCI) при примерно 20°C с получением **промежуточного соединения 2**. В некоторых вариантах реализации молярное отношение промежуточного соединения 10 к промежуточному соединению 7 составляет примерно 1,00:1,05.

[182] В некоторых вариантах реализации первая стадия дополнительно включает стадию очистки промежуточного соединения 2 путем перекристаллизации в органическом растворителе. В некоторых вариантах реализации органический растворитель представляет собой изопропилацетат. В некоторых вариантах реализации перекристаллизацию осуществляют путем охлаждения органического растворителя. В некоторых вариантах

реализации органический растворитель охлаждают до температуры от примерно 15°C до примерно 25°C. В некоторых вариантах реализации органический растворитель охлаждают до температуры примерно 20°C.

[183] В результате окисления **промежуточного соединения 2** при помощи примерно 0,01 эквивалента ТЕМРО и примерно 1 эквивалента гипохлорита натрия с бикарбонатом натрия, бромидом натрия в дихлорметане и воде при 0°C получают неочищенное **промежуточное соединение 3**. Неочищенное **промежуточное соединение 3** экстрагируют дихлорметаном и подвергают замене растворителя посредством перегонки с тетрагидрофураном. В результате добавления н-гептана к раствору в тетрагидрофуране получают **промежуточное соединение 3** в виде белого кристаллического твердого вещества.

[184] В некоторых вариантах реализации окисление промежуточного соединения 2 с получением промежуточного соединения 3 осуществляют в присутствии спирта. В некоторых вариантах реализации окисление промежуточного соединения 2 с получением промежуточного соединения 3 осуществляют в присутствии вторичного спирта. В некоторых вариантах реализации окисление промежуточного соединения 2 с получением промежуточного соединения 3 осуществляют в присутствии изопропанола. В некоторых вариантах реализации окисление промежуточного соединения 2 с получением промежуточного соединения 3 осуществляют в присутствии 2-бутанола. В некоторых вариантах реализации окисление промежуточного соединения 2 с получением промежуточного соединения 3 осуществляют в присутствии 2-пентанола. В некоторых вариантах реализации окисление промежуточного соединения 2 с получением промежуточного соединения 3 осуществляют в присутствии 3-метил-2-бутанола.

[185] В результате восстановительного аминирования **промежуточного соединения 3 с промежуточным соединением 5** в диметилацетамиде с триацетоксиборгидридом натрия (СТАВ) и N-метилморфолином при 0°C получают соединение А. В некоторых вариантах реализации молярное отношение промежуточного соединения 3 к промежуточному соединению 5 составляет примерно 1,1:1. В некоторых вариантах реализации молярное отношение промежуточного соединения 5 к N-метилморфолину составляет от примерно 1,5:1 до примерно 2:1 (масс./масс.). В некоторых вариантах реализации молярное отношение промежуточного соединения 5 к N-метилморфолину составляет примерно 1,7:1 (масс./масс.). К неочищенной реакционной смеси добавляют смесь этанола и воды и осаждают соединение А. Неочищенное соединение А растворяют в смеси дихлорметан:метанол (17:1 масс./масс.). Раствор с повышенным содержанием продукта фильтруют и подвергают замене растворителя посредством перегонки с этанолом. В результате кристаллизации из раствора в этаноле получают соединение А в виде светло-желтого кристаллического твердого вещества, которое сушат в вакууме при 65°C.

[186] В одном варианте реализации в результате синтеза четвертого поколения получают сверхчистую форму соединения А, имеющую чистоту более примерно 95%. В некоторых вариантах реализации сверхчистая форма соединения А имеет чистоту более

примерно 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% или 99,9%.

[187] **Способ пятого поколения**

[188] Способ получения соединения А пятого поколения следует той же общей схеме, что и способ четвертого поколения, описанный выше.

[189] На первой стадии проводят сочетание **промежуточного соединения 10** с избытком **промежуточного соединения 7** в DMAc с DIPEA, катализируемое 2-пиридином-1-оксидом (НОРО) и EDCI при примерно 20°C с получением **промежуточного соединения 2**. В некоторых вариантах реализации молярное отношение промежуточного соединения 10 к промежуточному соединению 7 составляет примерно 1,00:1,02. В некоторых вариантах реализации точное количество промежуточного соединения 7 регулируют в зависимости от чистоты и активности используемого промежуточного соединения 7. В некоторых вариантах реализации точное количество промежуточного соединения 10 регулируют в зависимости от чистоты и активности используемого промежуточного соединения 10.

[190] В некоторых вариантах реализации первая стадия дополнительно включает стадию очистки промежуточного соединения 2 путем перекристаллизации в органическом растворителе. В некоторых вариантах реализации органический растворитель включает тетрагидрофуран и н-гептан. В некоторых вариантах реализации в органический растворитель для перекристаллизации промежуточного соединения 2 добавляют затравочные кристаллы чистого промежуточного соединения 2. В некоторых вариантах реализации перекристаллизацию осуществляют путем охлаждения органического растворителя. В некоторых вариантах реализации органический растворитель охлаждают до температуры от примерно 15°C до примерно 25°C. В некоторых вариантах реализации органический растворитель охлаждают до температуры примерно 20°C.

[191] В результате окисления **промежуточного соединения 2** при помощи примерно 0,01 эквивалента TEMPO и примерно 1,15 эквивалента гипохлорита натрия с бикарбонатом натрия, хлоридом натрия и бромидом натрия в дихлорметане и воде при 20°C получают **промежуточное соединение 3**. В результате добавления н-гептана и тетрагидрофурана к раствору получают **промежуточное соединение 3** в виде белого кристаллического твердого вещества.

[192] В некоторых вариантах реализации к реакционной смеси быстро добавляют гипохлорит натрия. В некоторых вариантах реализации гипохлорит натрия добавляют в течение менее 60 минут, менее 45 минут, менее 30 минут или менее 20 минут. В некоторых вариантах реализации гипохлорит натрия добавляют в течение времени от примерно 15 минут до примерно 45 минут. В некоторых вариантах реализации гипохлорит натрия добавляют в течение примерно 30 минут. В некоторых вариантах реализации окисление промежуточного соединения 2 с получением промежуточного соединения 3 осуществляют в присутствии спирта. В некоторых вариантах реализации окисление промежуточного соединения 2 с получением промежуточного соединения 3 осуществляют в присутствии вторичного спирта. В некоторых вариантах реализации окисление промежуточного соединения 2 с получением промежуточного соединения 3 осуществляют в присутствии

изопропанола. В некоторых вариантах реализации окисление промежуточного соединения 2 с получением промежуточного соединения 3 осуществляют в присутствии 2-бутанола. В некоторых вариантах реализации окисление промежуточного соединения 2 с получением промежуточного соединения 3 осуществляют в присутствии 2-пентанола. В некоторых вариантах реализации окисление промежуточного соединения 2 с получением промежуточного соединения 3 осуществляют в присутствии 3-метил-2-бутанола.

[193] В результате восстановительного аминирования **промежуточного соединения 3 с промежуточным соединением 5** в диметилацетамиде с триацетоксиборгидридом натрия (СТАВ) и N-метилморфолином при 0°C получают соединение А. В некоторых вариантах реализации молярное отношение промежуточного соединения 3 к промежуточному соединению 5 составляет примерно 1,1:1. В некоторых вариантах реализации молярное отношение промежуточного соединения 5 к N-метилморфолину составляет от примерно 1,5:1 до примерно 2:1 (масс./масс.). В некоторых вариантах реализации молярное отношение промежуточного соединения 5 к N-метилморфолину составляет примерно 1,7:1 (масс./масс.). К неочищенной реакционной смеси добавляют смесь этанола и воды и осаждают соединение А. Неочищенное соединение А растворяют в смеси дихлорметан:метанол (17:1 масс./масс.). Раствор с повышенным содержанием продукта фильтруют и подвергают замене растворителя посредством перегонки с этанолом. В результате кристаллизации из раствора в этаноле получают соединение А в виде светло-желтого кристаллического твердого вещества, которое сушат в вакууме при 65°C.

[194] При замене растворителя с ДХМ на EtOH происходит автокристаллизация (самозатравка) при отношении содержания ДХМ/EtOH 1:1, которое наблюдается вскоре после добавления 14 об. EtOH (окончание атмосферной перегонки; замена растворителя 1). Для более равномерного и стабильного фильтрования маточных и промывных растворов предлагается контролировать кристаллизацию при помощи внесения затравки. Эксперименты показали, что в условиях температуры обратной конденсации раствор продукта является пересыщенным при содержании ДХМ примерно 67%. В некоторых вариантах реализации протокол внесения затравки включает следующие стадии:

- Перегонка до точки пересыщения (добавлено 7 об. EtOH)
- Отбор образца для подтверждения содержания ДХМ $\leq 67\%$ (пересыщенный)
- Охлаждение раствора до температуры ниже температуры обратной конденсации ($\sim 42^\circ\text{C}$), до 35°C
- Внесение 0,5 масс.% затравки (в расчете на количество промежуточного соединения 3) при 35°C
- Нагревание суспензии до температуры обратной конденсации и поддержание указанной температуры для завершения замены растворителя

[195] В одном варианте реализации в результате синтеза пятого поколения получают сверхчистую форму соединения А, имеющую чистоту более примерно 95%. В некоторых

вариантах реализации сверхчистая форма соединения А имеет чистоту более примерно 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% или 99,9%.

[196] **Очистка соединения А**

[197] В одном варианте реализации очистка соединения А включает следующие стадии:

- (1) растворение соединения А в смеси дихлорметана и метанола;
- (2) фильтрование раствора, содержащего соединение А;
- (3) замена растворителя посредством перегонки раствора, содержащего соединение А, с этанолом;
- (4) кристаллизация соединения А из раствора этанола; и
- (5) высушивание очищенной кристаллической твердой формы соединения А.

[198] В одном варианте реализации отношение дихлорметана к метанолу на стадии (1) составляет примерно 9:1 (масс./масс.). В одном варианте реализации отношение дихлорметана к метанолу на стадии (1) составляет примерно 10:1 (масс./масс.).

[199] В одном варианте реализации очистка соединения А включает растворение соединения А в растворителе, представляющем собой от примерно 95:5 (масс./масс.) до примерно 80:20 (масс./масс.) смесь дихлорметана и метанола.

[200] В одном варианте реализации очистка соединения А включает растворение соединения А в примерно 80:20 (масс./масс.) смеси дихлорметана и метанола. В одном варианте реализации очистка соединения А включает растворение соединения А в примерно 90:10 (масс./масс.) смеси дихлорметана и метанола. В одном варианте реализации очистка соединения А включает растворение соединения А в примерно 95:5 (масс./масс.) смеси дихлорметана и метанола. В одном варианте реализации очистка соединения А включает растворение соединения А в примерно 10:1 (об./об.) смеси дихлорметана и метанола.

[201] В одном варианте реализации объем этанола на стадии (3) составляет от примерно 5 объемов до примерно 9 объемов относительно количества промежуточного соединения 3, применяемого на стадии восстановительного аминирования. В одном варианте реализации объем этанола на стадии (3) составляет от примерно 6 объемов до примерно 8 объемов относительно количества промежуточного соединения 3, применяемого на стадии восстановительного аминирования. В одном варианте реализации объем этанола на стадии (3) составляет примерно 7 объемов относительно количества промежуточного соединения 3, применяемого на стадии восстановительного аминирования.

[202] В некоторых вариантах реализации количество этанола на стадии (А3) корректируют с учетом содержания этанола в неочищенном соединении А.

[203] В одном варианте реализации высушивание очищенной кристаллической твердой формы соединения А осуществляют в вакууме. В некоторых вариантах реализации высушивание осуществляют при температуре от примерно 15°C до примерно 30°C, от примерно 20°C до примерно 30°C, от примерно 30°C до примерно 40°C или от примерно

35°C до примерно 45°C. В некоторых вариантах реализации высушивание осуществляют при температуре более примерно 50°C, более примерно 60°C, более примерно 70°C или более примерно 80°C. В некоторых вариантах реализации высушивание осуществляют при температуре от примерно 60°C до примерно 70°C. В некоторых вариантах реализации высушивание осуществляют при температуре примерно 65°C. В некоторых вариантах реализации высушивание осуществляют при температуре от примерно 75°C до примерно 85°C.

[204] В некоторых вариантах реализации высушивание осуществляют при температуре примерно 80°C.

[205] **Очистка соединения А**

[206] В следующих вариантах реализации процент чистоты соединения А и процентное содержание одной или более примесей отражают чистоту в расчете на массу.

[207] В некоторых вариантах реализации процент чистоты соединения А и процентное содержание одной или более примесей представляют собой чистоту, определенную путем ВЭЖХ (% площади).

[208] В одном варианте реализации сверхчистая форма соединения А имеет чистоту более примерно 95% и дополнительно содержит менее примерно 1% примеси, которая представляет собой промежуточное соединение 2.

[209] В одном варианте реализации сверхчистая форма соединения А имеет чистоту более примерно 96% и дополнительно содержит менее примерно 1% примеси, которая представляет собой промежуточное соединение 2. В одном варианте реализации сверхчистая форма соединения А имеет чистоту более примерно 97% и дополнительно содержит менее примерно 1% примеси, которая представляет собой промежуточное соединение 2. В одном варианте реализации сверхчистая форма соединения А имеет чистоту более примерно 98% и дополнительно содержит менее примерно 1% примеси, которая представляет собой промежуточное соединение 2. В одном варианте реализации сверхчистая форма соединения А имеет чистоту более примерно 99% и дополнительно содержит менее примерно 1% примеси, которая представляет собой промежуточное соединение 2. В одном варианте реализации сверхчистая форма соединения А имеет чистоту более примерно 99,5% и дополнительно содержит менее примерно 0,5% примеси, которая представляет собой промежуточное соединение 2. В одном варианте реализации сверхчистая форма соединения А имеет чистоту более примерно 99,9% и дополнительно содержит менее примерно 0,1% примеси, которая представляет собой промежуточное соединение 2. В одном варианте реализации сверхчистая форма соединения А имеет чистоту примерно 99,9% и дополнительно содержит менее примерно 0,1% примеси, которая представляет собой промежуточное соединение 2.

[210] В одном варианте реализации сверхчистая форма соединения А имеет чистоту более примерно 95% и дополнительно содержит менее примерно 0,5% примеси, которая представляет собой промежуточное соединение 2.

[211] В одном варианте реализации сверхчистая форма соединения А имеет чистоту

примесь 2, примесь 3 и примесь 4.

[281] В одном варианте реализации сверхчистые формы соединения А, описанные в настоящем документе, являются кристаллическими.

[282] В одном варианте реализации сверхчистые формы соединения А, описанные в настоящем документе, являются аморфными.

КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ СОЕДИНЕНИЯ А

[283] В одном аспекте настоящая заявка относится к кристаллической форме соединения А, где соединение А представляет собой этанолат (т.е. этанольный сольват). XRPD-дифрактограмма, соответствующая указанной кристаллической форме, обозначена как форма 4 и представлена на ФИГ. 3С.

[284] Кристаллическая форма этанолата соединения А, обозначенная как форма 4 и характеризуемая XRPD-дифрактограммой на ФИГ. 3С, имеет порошковую рентгеновскую дифрактограмму, содержащую по меньшей мере один пик, выбранный из группы, состоящей из $7,9^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$, $9,7^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$, $11,0^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$, $11,3^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$, $13,6^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$, $16,1^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$, $17,2^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$, $17,9^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$ и $20,1^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$, где указанная порошковая рентгеновская дифрактограмма получена с применением Си-К α -излучения при длине волны рентгеновского излучения 1,5406 Å.

[285] В одном варианте реализации указанная кристаллическая форма этанолата соединения А, т.е. форма 4, имеет порошковую рентгеновскую дифрактограмму, содержащую пики при $11,0^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$, $16,1^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$ и $17,9^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$. В одном варианте реализации указанная кристаллическая форма этанолата соединения А, т.е. форма 4, имеет порошковую рентгеновскую дифрактограмму, дополнительно содержащую пик при $11,3^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$. В одном варианте реализации указанная кристаллическая форма этанолата соединения А, т.е. форма 4, имеет порошковую рентгеновскую дифрактограмму, дополнительно содержащую пик при $17,2^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$. В одном варианте реализации указанная кристаллическая форма этанолата соединения А, т.е. форма 4, имеет порошковую рентгеновскую дифрактограмму, дополнительно содержащую пик при $7,9^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$. В одном варианте реализации указанная кристаллическая форма этанолата соединения А, т.е. форма 4, имеет порошковую рентгеновскую дифрактограмму, дополнительно содержащую пик при $20,1^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$. В одном варианте реализации указанная кристаллическая форма этанолата соединения А, т.е. форма 4, имеет порошковую рентгеновскую дифрактограмму, дополнительно содержащую пик при $13,6^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$. В одном варианте реализации указанная кристаллическая форма этанолата соединения А, т.е. форма 4, имеет порошковую рентгеновскую дифрактограмму, дополнительно содержащую пик при $9,7^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$.

[286] В одном варианте реализации указанная кристаллическая форма этанолата соединения А, т.е. форма 4, имеет порошковую рентгеновскую дифрактограмму, содержащую пики при $11,0^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$, $11,3^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$, $16,1^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$ и $17,9^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$. В одном варианте реализации указанная кристаллическая форма этанолата соединения А, т.е. форма 4, имеет порошковую рентгеновскую дифрактограмму, содержащую пики при $11,0^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$, $11,3^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$, $16,1^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$, $17,2^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$ и $17,9^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$. В одном варианте

реализации указанная кристаллическая форма этанолата соединения А, т.е. форма 4, имеет порошковую рентгеновскую дифрактограмму, содержащую пики при $7,9^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$, $11,0^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$, $11,3^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$, $16,1^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$, $17,2^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$ и $17,9^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$. В одном варианте реализации указанная кристаллическая форма этанолата соединения А, т.е. форма 4, имеет порошковую рентгеновскую дифрактограмму, содержащую пики при $7,9^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$, $11,0^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$, $11,3^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$, $16,1^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$, $17,2^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$, $17,9^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$ и $20,1^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$. В одном варианте реализации указанная кристаллическая форма этанолата соединения А, т.е. форма 4, имеет порошковую рентгеновскую дифрактограмму, содержащую пики при $7,9^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$, $11,0^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$, $11,3^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$, $13,6^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$, $16,1^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$, $17,2^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$, $17,9^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$ и $20,1^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$.

[287] В одном варианте реализации указанная кристаллическая форма этанолата соединения А, т.е. форма 4, имеет порошковую рентгеновскую дифрактограмму, содержащую пики при $7,9^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$, $9,7^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$, $11,0^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$, $11,3^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$, $13,6^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$, $16,1^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$, $17,2^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$, $17,9^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$ и $20,1^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$.

[288] В одном аспекте настоящая заявка относится к кристаллической форме соединения А, характеризуемой XRPD-дифрактограммой на ФИГ. 3А, которая также называется в настоящем документе формой 2.

[289] Кристаллическая форма соединения А, обозначенная как форма 2 и характеризуемая XRPD-дифрактограммой на ФИГ. 3А, имеет порошковую рентгеновскую дифрактограмму, содержащую по меньшей мере один пик, выбранный из группы, состоящей из $3,2^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$, $7,6^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$, $11,5^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$, $17,6^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$, $18,5^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$ и $21,4^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$, где указанная порошковая рентгеновская дифрактограмма получена с применением Си-К α -излучения при длине волны рентгеновского излучения 1,5406 Å. В варианте реализации указанная кристаллическая форма соединения А, т.е. форма 2, характеризуется пиками при $17,5^\circ$, $7,6^\circ$ и $11,5^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$, где указанная порошковая рентгеновская дифрактограмма получена с применением Си-К α -излучения при длине волны рентгеновского излучения 1,5406 Å. В одном варианте реализации указанная кристаллическая форма соединения А, т.е. форма 2, имеет порошковую рентгеновскую дифрактограмму, дополнительно содержащую пик при $18,5^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$. В одном варианте реализации указанная кристаллическая форма соединения А, т.е. форма 2, имеет порошковую рентгеновскую дифрактограмму, дополнительно содержащую пик при $21,4^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$. В одном варианте реализации указанная кристаллическая форма соединения А, т.е. форма 2, имеет порошковую рентгеновскую дифрактограмму, дополнительно содержащую пик при $3,2^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$. В одном варианте реализации указанная кристаллическая форма соединения А, т.е. форма 2, характеризуется пиками при $7,6^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$, $11,5^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$, $17,6^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$ и $18,5^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$. В одном варианте реализации указанная кристаллическая форма соединения А, т.е. форма 2, характеризуется пиками при $7,6^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$, $11,5^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$, $17,6^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$, $18,5^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$ и $21,4^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$. В одном варианте реализации указанная кристаллическая форма соединения А, т.е. форма 2, характеризуется пиками при $3,2^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$, $7,6^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$, $11,5^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$, $17,6^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$, $18,5^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$ и $21,4^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$.

[290] В одном варианте реализации указанная кристаллическая форма соединения А, называемая формой 2 и характеризуемая XRPD-дифрактограммой на ФИГ. 3А, служит формой хранения, удобной для получения аморфных и/или сверхчистых аморфных форм соединения А и последующего применения для получения фармацевтических композиций согласно настоящему изобретению, включая, например, таблетки.

АМОΡФНЫЕ ФОРМЫ СОЕДИНЕНИЯ А И СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ВЫСУШЕННОГО РАСПЫЛЕНИЕМ ПРОМЕЖУТОЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ, СОДЕРЖАЩЕГО АМОΡФНУЮ ФОРМУ СОЕДИНЕНИЯ А

[291] В настоящей заявке дополнительно предложена аморфная форма соединения А или его соли или сольвата.

[292] В одном варианте реализации аморфная форма соединения А является сверхчистой.

[293] В одном варианте реализации аморфная форма соединения А характеризуется температурой стеклования, T_g , примерно 146°C при 25°C и 0% относительной влажности.

[294] В одном варианте реализации аморфная форма соединения А характеризуется температурой стеклования, T_g , примерно 103°C при 40°C и 75% относительной влажности.

[295] В одном варианте реализации аморфная форма соединения А характеризуется размером частиц, имеющим $D_v(10)$ примерно 0,1-10 мкм.

[296] В одном варианте реализации аморфная форма соединения А характеризуется размером частиц, имеющим $D_v(10)$ примерно 0,5-8 мкм.

[297] В одном варианте реализации аморфная форма соединения А характеризуется размером частиц, имеющим $D_v(10)$ примерно 0,6-7 мкм.

[298] В одном варианте реализации аморфная форма соединения А характеризуется размером частиц, имеющим $D_v(10)$ примерно 0,7-6 мкм.

[299] В одном варианте реализации аморфная форма соединения А характеризуется размером частиц, имеющим $D_v(10)$ примерно 0,8-5 мкм.

[300] В одном варианте реализации аморфная форма соединения А характеризуется размером частиц, имеющим $D_v(10)$ примерно 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 мкм.

[301] В одном варианте реализации аморфная форма соединения А характеризуется размером частиц, имеющим $D_v(10)$ примерно 4 мкм.

[302] В одном варианте реализации аморфная форма соединения А характеризуется размером частиц, имеющим $D_v(10)$ примерно 5 мкм.

[303] В одном варианте реализации аморфная форма соединения А характеризуется размером частиц, имеющим $D_v(50)$ примерно 5-15 мкм.

[304] В одном варианте реализации аморфная форма соединения А характеризуется размером частиц, имеющим $D_v(50)$ примерно 6-14 мкм.

[305] В одном варианте реализации аморфная форма соединения А характеризуется размером частиц, имеющим $D_v(50)$ примерно 7-13 мкм.

[306] В одном варианте реализации аморфная форма соединения А характеризуется размером частиц, имеющим $D_v(50)$ примерно 8-12 мкм.

[307] В одном варианте реализации аморфная форма соединения А характеризуется размером частиц, имеющим $D_V(50)$ примерно 9-11 мкм.

[308] В одном варианте реализации аморфная форма соединения А характеризуется размером частиц, имеющим $D_V(50)$ примерно 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 мкм.

[309] В одном варианте реализации аморфная форма соединения А характеризуется размером частиц, имеющим $D_V(50)$ примерно 9 мкм.

[310] В одном варианте реализации аморфная форма соединения А характеризуется размером частиц, имеющим $D_V(50)$ примерно 10 мкм.

[311] В одном варианте реализации аморфная форма соединения А характеризуется размером частиц, имеющим $D_V(50)$ примерно 11 мкм.

[312] В одном варианте реализации аморфная форма соединения А характеризуется размером частиц, имеющим $D_V(90)$ примерно 5-25 мкм.

[313] В одном варианте реализации аморфная форма соединения А характеризуется размером частиц, имеющим $D_V(90)$ примерно 6-24 мкм.

[314] В одном варианте реализации аморфная форма соединения А характеризуется размером частиц, имеющим $D_V(90)$ примерно 7-23 мкм.

[315] В одном варианте реализации аморфная форма соединения А характеризуется размером частиц, имеющим $D_V(90)$ примерно 8-22 мкм.

[316] В одном варианте реализации аморфная форма соединения А характеризуется размером частиц, имеющим $D_V(90)$ примерно 9-21 мкм.

[317] В одном варианте реализации аморфная форма соединения А характеризуется размером частиц, имеющим $D_V(90)$ примерно 10-20 мкм.

[318] В одном варианте реализации аморфная форма соединения А характеризуется размером частиц, имеющим $D_V(90)$ примерно 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 или 23 мкм.

[319] В одном варианте реализации аморфная форма соединения А характеризуется размером частиц, имеющим $D_V(90)$ примерно 18 мкм.

[320] В одном варианте реализации аморфная форма соединения А характеризуется размером частиц, имеющим $D_V(90)$ примерно 19 мкм.

[321] В одном варианте реализации аморфная форма соединения А характеризуется размером частиц, имеющим $D_V(90)$ примерно 20 мкм.

[322] В некоторых вариантах реализации размер частиц аморфной формы соединения А определяют путем лазерной дифракции.

[323] В некоторых вариантах реализации аморфная форма соединения А имеет чистоту более примерно 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% или 99,9%.

[324] В одном варианте реализации аморфная форма соединения А характеризуется тем, что аморфная форма является стабильной в течение по меньшей мере 1 месяца при 2-8°C; в течение 1 месяца при 25°C и 60% относительной влажности и в течение 1 месяца при 40°C и 75% относительной влажности. В одном варианте реализации аморфная форма соединения А характеризуется тем, что аморфная форма является стабильной в течение по

меньшей мере 6 месяцев при 2-8°C; в течение 6 месяцев при 25°C и 60% относительной влажности и в течение 6 месяцев при 40°C и 75% относительной влажности. В одном варианте реализации аморфная форма соединения А характеризуется тем, что аморфная форма является стабильной в течение по меньшей мере 12 месяцев при 2-8°C; в течение 12 месяцев при 25°C и 60% относительной влажности и в течение 12 месяцев при 40°C и 75% относительной влажности. В одном варианте реализации аморфная форма соединения А характеризуется тем, что аморфная форма является стабильной в течение по меньшей мере 24 месяцев при 2-8°C; в течение 24 месяцев при 25°C и 60% относительной влажности и в течение 24 месяцев при 40°C и 75% относительной влажности. В одном варианте реализации стабильность соединения А оценивают путем хранения его в завязанных проволокой пакетах из полиэтилена низкой плотности, помещенных в запаянные индукционным нагревом флаконы из полиэтилена высокой плотности (ПЭВП), содержащие емкость с влагопоглотителем и закрытые крышкой с вкладышем из полипропилена.

[325] Настоящая заявка также относится к способу получения аморфной формы соединения А или его соли или сольвата. В одном варианте реализации аморфная форма соединения А, полученная согласно способам, описанным в настоящем документе, является сверхчистой.

[326] В одном варианте реализации аморфную форму соединения А получают путем взятия определенного количества соединения А, включая любую из кристаллических форм соединения А, сверхчистых форм соединения А и кристаллических сверхчистых форм соединения А, описанных в настоящем документе, и растворения в соответствующем растворителе до получения прозрачного раствора. Указанный раствор соединения А вводят в распылительную сушилку и влажное твердое вещество, получаемое из распылительной сушилки, сушат в лотках с получением аморфной твердой формы соединения А, т.е. «высушенного распылением промежуточного соединения». Высушенное распылением промежуточное соединение проверяют на наличие остаточного растворителя перед применением для получения фармацевтических композиций, содержащих соединение А (например, таблеток).

[327] В одном варианте реализации способ получения аморфной формы соединения А можно осуществлять в соответствии с блок-схемой на ФИГ. 14.

[328] В одном варианте реализации аморфная форма соединения А, полученная как описано выше, подходит для получения фармацевтических композиций, например, таблеток, содержащих соединение А.

[329] В одном варианте реализации для способа получения аморфной формы соединения А, описанного в настоящем документе, соединение А растворяют в метаноле, этаноле, изопропанол, 1-бутаноле, 2-бутаноле, ацетоне, трет-бутилметилом эфире, диэтиловом эфире, этилацетате, хлорформе, дихлорметане, 2,2-дихлорэтаноле или любой их смеси.

[330] В одном варианте реализации для способа получения аморфной формы

соединения А, описанного в настоящем документе, соединение А растворяют в смеси дихлорметана и метанола. В одном варианте реализации смесь дихлорметана и метанола составляет примерно 99/1 (масс./масс.), примерно 95/5 (масс./масс.), примерно 90/10 (масс./масс.), примерно 85/15 (масс./масс.), примерно 80/20 (масс./масс.), примерно 70/30 (масс./масс.), примерно 60/40 (масс./масс.), примерно 50/50 (масс./масс.), примерно 40/60 (масс./масс.), примерно 30/70 (масс./масс.), примерно 20/80 (масс./масс.), примерно 10/90 (масс./масс.) или примерно 1/99 (масс./масс.). В предпочтительном варианте реализации смесь дихлорметана и метанола составляет от примерно 70/30 (масс./масс.) до примерно 95/5 (масс./масс.), предпочтительно примерно 90/10 (масс./масс.) и наиболее предпочтительно примерно 93/7 (масс./масс.).

[331] В одном варианте реализации для способа получения аморфной формы соединения А, описанного в настоящем документе, концентрация соединения А в растворителе, которую вводят в распылительную сушилку, составляет от примерно 1 мг/мл до примерно 100 мг/мл.

[332] В одном варианте реализации для способа получения аморфной формы соединения А, описанного в настоящем документе, концентрация соединения А в растворителе, которую вводят в распылительную сушилку, составляет от примерно 1 мг/мл до примерно 50 мг/мл. В одном варианте реализации для способа получения аморфной формы соединения А, описанного в настоящем документе, концентрация соединения А в растворителе, которую вводят в распылительную сушилку, составляет от примерно 1 мг/мл до примерно 25 мг/мл. В одном варианте реализации для способа получения аморфной формы соединения А, описанного в настоящем документе, концентрация соединения А в растворителе, которую вводят в распылительную сушилку, составляет от примерно 1 мг/мл до примерно 10 мг/мл. В одном варианте реализации для способа получения аморфной формы соединения А, описанного в настоящем документе, концентрация соединения А в растворителе, которую вводят в распылительную сушилку, составляет от примерно 1 мг/мл до примерно 5 мг/мл. В одном варианте реализации для способа получения аморфной формы соединения А, описанного в настоящем документе, концентрация соединения А в растворителе, которую вводят в распылительную сушилку, составляет от примерно 2 мг/мл до примерно 5 мг/мл. В одном варианте реализации для способа получения аморфной формы соединения А, описанного в настоящем документе, концентрация соединения А в растворителе, которую вводят в распылительную сушилку, составляет от примерно 2 мг/мл до примерно 4 мг/мл. В одном варианте реализации для способа получения аморфной формы соединения А, описанного в настоящем документе, концентрация соединения А в растворителе, которую вводят в распылительную сушилку, составляет от примерно 2 мг/мл до примерно 3 мг/мл.

[333] В одном варианте реализации для способа получения аморфной формы соединения А, описанного в настоящем документе, концентрация соединения А в растворителе, которую вводят в распылительную сушилку, составляет примерно 5 мг/мл, примерно 10 мг/мл, примерно 15 мг/мл, примерно 20 мг/мл, примерно 25 мг/мл, примерно

30 мг/мл, примерно 35 мг/мл, примерно 40 мг/мл, примерно 45 мг/мл, примерно 50 мг/мл, примерно 55 мг/мл, примерно 60 мг/мл, примерно 65 мг/мл, примерно 70 мг/мл, примерно 75 мг/мл, примерно 80 мг/мл, примерно 85 мг/мл, примерно 90 мг/мл, примерно 95 мг/мл или примерно 100 мг/мл.

[334] В одном варианте реализации для способа получения аморфной формы соединения А, описанного в настоящем документе, количество соединения А в растворителе, которое вводят в распылительную сушилку, составляет примерно 1% (масс./масс.), примерно 2% (масс./масс.), примерно 3% (масс./масс.), примерно 4% (масс./масс.), примерно 5% (масс./масс.), примерно 6% (масс./масс.), примерно 7% (масс./масс.), примерно 8% (масс./масс.), примерно 9% (масс./масс.), примерно 10% (масс./масс.), примерно 11% (масс./масс.), примерно 12% (масс./масс.), примерно 13% (масс./масс.), примерно 14% (масс./масс.) или примерно 15% (масс./масс.). В одном варианте реализации для способа получения аморфной формы соединения А, описанного в настоящем документе, количество соединения А в растворителе, которое вводят в распылительную сушилку, составляет от примерно 1 до примерно 10% (масс./масс.), от примерно 3 до примерно 8% (масс./масс.), от примерно 5 до примерно 7% (масс./масс.), от примерно 5,5 до примерно 6,8% (масс./масс.) или предпочтительно от примерно 5,8 до примерно 6,2% (масс./масс.).

[335] В одном варианте реализации способ получения аморфной формы соединения А включает следующие стадии:

- (1) растворение кристаллического и/или сверхчистого соединения А в смеси дихлорметан:метанол с получением раствора соединения А;
- (2) введение раствора соединения А со стадии (1) в распылительную сушилку;
- (3) распыление раствора соединения А из распылительной сушилки с получением аморфной формы соединения А; и
- (4) высушивание аморфной формы соединения А для удаления остаточного растворителя.

[336] В одном варианте реализации стадия (1) способа получения аморфной формы соединения А включает растворение соединения А в смеси дихлорметана и метанола от примерно 95:5 (масс./масс.) до примерно 80:20 (масс./масс.).

[337] В одном варианте реализации стадия (1) способа получения аморфной формы соединения А включает растворение соединения А в 80:20 (масс./масс.) смеси дихлорметана и метанола. В одном варианте реализации стадия (1) способа получения аморфной формы соединения А включает растворение соединения А в 90:10 (масс./масс.) смеси дихлорметана и метанола. В одном варианте реализации стадия (1) способа получения аморфной формы соединения А включает растворение соединения А в 93:7 (масс./масс.) смеси дихлорметана и метанола. В одном варианте реализации стадия (1) способа получения аморфной формы соединения А включает растворение соединения А в 95:5 (масс./масс.) смеси дихлорметана и метанола.

[338] В одном варианте реализации температура раствора на стадии (1) составляет

от примерно 20°C до примерно 40°C перед введением раствора в распылительную сушилку. В одном варианте реализации температура раствора на стадии (1) составляет от примерно 25°C до примерно 35°C перед введением раствора в распылительную сушилку. В одном варианте реализации температура раствора на стадии (1) составляет от примерно 27,5°C до примерно 32,5°C перед введением раствора в распылительную сушилку. В одном варианте реализации температура раствора на стадии (1) составляет примерно 30°C перед введением раствора в распылительную сушилку.

[339] Распылительную сушилку, применяемую в способе получения аморфной формы соединения А, можно настраивать на соответствующую температуру, расход газа, номинальное давление подачи, определяемые специалистом в данной области техники с учетом настоящего описания.

[340] В одном варианте реализации распылительная сушилка, применяемая в способе получения аморфной формы соединения А, имеет сопло SK80-16 и используется при следующих условиях:

Температура на входе в сушилку:	65-125°C;
Температура на выходе из сушилки:	32,5-42,5°C;
Расход газа в системе:	1550-2150 г/мин;
Скорость подачи жидкости:	145-205 г/мин; и
Давление подачи жидкости:	300-600 фунт/кв. дюйм изб. (2,07-4,14 МПа).

[341] В одном варианте реализации распылительная сушилка, применяемая в способе получения аморфной формы соединения А, имеет сопло SK80-16 и используется при следующих условиях:

Температура на входе в сушилку:	примерно 95°C;
Температура на выходе из сушилки:	примерно 37,5°C;
Расход газа в системе:	примерно 1850 г/мин;
Скорость подачи жидкости:	примерно 180 г/мин; и
Давление подачи жидкости:	примерно 450 фунт/кв. дюйм изб. (3,10 МПа).

[342] В одном варианте реализации распылительная сушилка, применяемая в способе получения аморфной формы соединения А, имеет сопло Schlick Model 121 и используется при следующих условиях:

Температура на входе в сушилку:	46-96°C;
Температура на выходе из сушилки:	30-40°C;
Расход газа в системе:	60-100 кг/ч;
Температура конденсатора:	-10-0°C
Скорость подачи жидкости:	3,5-8,5 кг/ч; и

примерно 35% ОВ, до примерно 40% ОВ, до примерно 45% ОВ, до примерно 50% ОВ или выше.

[350] В одном варианте реализации высушивание в лотках на стадии (4) не предусматривает линейного повышения температуры или относительной влажности, т.е. температуру и относительную влажность поддерживают постоянными.

[351] В одном варианте реализации высушивание в лотках на стадии (4) включает нагревание продукта со стадии (3) в слое толщиной примерно 2,5 см при температуре от примерно 40°C до примерно 60°C в течение времени от примерно 6 часов до примерно 18 часов при от примерно 5% ОВ до примерно 35% ОВ при пониженном давлении или давлении окружающей среды, где температуру и относительную влажность поддерживают постоянными.

[352] В одном неограничивающем варианте реализации аморфную форму соединения А сушат на фильтре для удаления любых остатков растворителя, оставшегося после высушивания распылением.

[353] В одном варианте реализации аморфную форму соединения А сушат на фильтре в общей сложности в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 30, 36 или 48 часов в вакууме. В одном варианте реализации аморфную форму соединения А сушат на фильтре в общей сложности от примерно 1 до примерно 50 часов. В одном варианте реализации аморфную форму соединения А сушат на фильтре в общей сложности от примерно 12 до примерно 50 часов. В одном варианте реализации аморфную форму соединения А сушат на фильтре в общей сложности от примерно 12 до примерно 36 часов. В одном варианте реализации аморфную форму соединения А сушат на фильтре в общей сложности от примерно 20 до примерно 30 часов.

[354] В одном варианте реализации давление при высушивании на фильтре ниже давления окружающей среды. В одном варианте реализации давление при высушивании на фильтре составляет примерно 0,1 бар (10 КПа), примерно 0,2 бар (20 КПа), примерно 0,3 бар (30 КПа), примерно 0,4 бар (40 КПа), примерно 0,5 бар (50 КПа), примерно 0,6 бар (60 КПа), примерно 0,7 бар (70 КПа), примерно 0,8 бар (80 КПа) или примерно 0,9 бар (90 КПа). В одном варианте реализации давление при высушивании на фильтре примерно на 0,9 бар (90 КПа) ниже давления окружающей среды.

[355] В одном варианте реализации температуру во время высушивания на фильтре линейно повышают от примерно 20°C до примерно 30°C, до примерно 40°C, до примерно 50°C, до примерно 60°C, до примерно 70°C или выше.

СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ТАБЛЕТОК, СОДЕРЖАЩИХ ВЫСУШЕННОЕ РАСПЫЛЕНИЕМ ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ (Т.Е. СВЕРХЧИСТУЮ И СТАБИЛЬНУЮ АМОРФНУЮ ФОРМУ СОЕДИНЕНИЯ А)

[356] В одном аспекте в настоящей заявке предложены таблетки, содержащие соединение А, и способы их получения.

[357] В определенном варианте реализации таблетки согласно настоящему изобретению содержат аморфную форму соединения А, т.е. высушенную распылением

форму, описанную в настоящем документе. В одном варианте реализации таблетки согласно настоящему изобретению содержат аморфную форму соединения А, которая также является сверхчистой. В одном варианте реализации таблетки содержат от примерно 2,5% до примерно 50% (масс./масс.) соединения А.

[358] Таблетки согласно настоящему изобретению могут дополнительно содержать одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, включая, например, носители, наполнители, поверхностно-активные вещества, разбавители, подсластители, разрыхлители, связующие вещества, смазывающие вещества, глиданты, красители, ароматизаторы, стабилизирующие вещества, покрытия или любые их смеси.

[359] Наполнители включают, но не ограничиваются ими, маннит, сорбит, ксилит, микрокристаллическую целлюлозу, лактозу, силикатизированную микрокристаллическую целлюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, пуллулан и быстрорастворимые углеводы, такие как Pharmaburst™, их смеси и т.п. Примеры быстрорастворимых углеводов см. в патенте США № 8617588, который включен в настоящий документ посредством ссылки.

[360] Глиданты включают, но не ограничиваются ими, диоксид кремния, коллоидный диоксид кремния, силикат кальция, силикат магния, трисиликат магния, тальк, крахмал, их смеси и т.п.

[361] Смазывающие вещества включают, но не ограничиваются ими, стеарат кальция, глицерилмоностеарат, глицерилбегенат, глицерилпальмитостеарат, гексагональный нитрид бора, гидрогенизированное растительное масло, легкое минеральное масло, стеарат магния, минеральное масло, полиэтиленгликоль, полоксамер, бензоат натрия, лаурилсульфат натрия, стеарилфумарат натрия, стеариновую кислоту, тальк, стеарат цинка, их смеси и т.п.

[362] Разрыхлители включают, но не ограничиваются ими, крахмалгликолят натрия, карбоксиметилцеллюлозу натрия, карбоксиметилцеллюлозу кальция, кроскармеллозу натрия, кросповидон, хитозан, агар, альгиновую кислоту, альгинат кальция, метилцеллюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, порошкообразную целлюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, замещенную низшим алкилом, гидроксипропилкрахмал, гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения, полакрилин калия, крахмал, прежелатинизированный крахмал, альгинат натрия, алюмосиликат магния, полакрилин калия, повидон, крахмалгликолят натрия, их смеси и т.п.

[363] В одном варианте реализации таблетки содержат от примерно 5% до примерно 95% масс./масс. одного или более наполнителей, например, от примерно 75% до примерно 95% масс./масс., от примерно 65% до примерно 85% масс./масс., от примерно 55% до примерно 75% масс./масс., от примерно 45% до примерно 65% масс./масс., от примерно 35% до примерно 55% масс./масс., от примерно 25% до примерно 45% масс./масс., от примерно 15% до примерно 35% масс./масс. или от примерно 5% до примерно 25% масс./масс. одного или более наполнителей.

[364] В одном варианте реализации таблетки содержат примерно 80% масс./масс.

одного или более наполнителей.

[365] В одном варианте реализации таблетки содержат от примерно 1% до примерно 20% масс./масс. разрыхлителя, например, от примерно 1% до примерно 15% масс./масс., от примерно 1% до примерно 10% масс./масс., от примерно 2% до примерно 9% масс./масс., от примерно 3% до примерно 8% масс./масс., от примерно 4% до примерно 7% масс./масс. или от примерно 5% до примерно 7% масс./масс. разрыхлителя.

[366] В одном варианте реализации таблетки содержат от примерно 0,20% до примерно 2,5% масс./масс. смазывающего вещества, например, от примерно 0,2% до примерно 2,0% масс./масс., от примерно 0,2% до примерно 1,8% масс./масс., от примерно 0,2% до примерно 1,5% масс./масс. или от примерно 0,25% до примерно 1,5% масс./масс. смазывающего вещества.

[367] В некоторых вариантах реализации таблетки содержат от примерно 0% до примерно 1% масс./масс. глиданта, например, от примерно 0,25% до примерно 0,75% масс./масс. или от примерно 0,25% до примерно 0,50% масс./масс. глиданта.

[368] В одном аспекте настоящая заявка относится к способу получения таблетки, содержащей соединение А.

[369] В одном варианте реализации способ получения таблетки, содержащей соединение А, включает сухое гранулирование. Сухое гранулирование представляет собой хорошо известный способ фармацевтического производства. В целом, АФИ смешивают с соответствующими вспомогательными веществами, включая смазывающее вещество, а затем уплотняют с получением массы. Затем указанную массу обычно измельчают или перемалывают, а затем просеивают с получением желаемого размера частиц. Затем добавляют экстрагранулированные вспомогательные вещества и перемешивают с ними, а затем гранулированный продукт прессуют в таблетки, вносят в капсулы или иным способом формируют обычным образом в стандартную лекарственную форму. В некоторых вариантах реализации при помощи указанного способа получают таблетки с высокой дозировкой, содержащие соединение А. В других вариантах реализации гранулированный продукт, содержащий высокую дозу соединения А, вносят в капсулы или иным способом формируют в стандартную лекарственную форму.

[370] В одном варианте реализации способ получения таблетки, содержащей соединение А, включает влажное гранулирование. Влажное гранулирование включает получение гранул путем добавления гранулирующей жидкости на слой порошка АФИ, который может находиться под воздействием лопастной мешалки, одного или более шнеков и/или потока воздуха. После получения гранул гранулирующую жидкость удаляют путем высушивания.

[371] В одном варианте реализации способ получения таблетки, содержащей соединение А, включает прямое прессование. По сути, прямое прессование не требует получения гранул и включает смешивание АФИ с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, разбавителями и/или другими вспомогательными веществами с последующим прессованием.

[372] Уплотнение в массу осуществляют при помощи обычного оборудования. Как правило, смешанные АФИ и вспомогательные вещества пропускают через роликовый уплотнитель или роликовый уплотнитель для сухого гранулирования Chilsonator® для осуществления уплотнения. Тем не менее, необязательно применяют другие способы уплотнения смеси АФИ/вспомогательные вещества, например, уплотнение в комки (или «комкование»). Уплотненную массу, в свою очередь, измельчают или перемальвуют, а затем необязательно просеивают с получением желаемого размера гранул.

[373] Сухая гранулированная композиция, содержащая соединение А, определяется как продукт способа сухого гранулирования. Сухие гранулированные композиции включают непосредственный продукт сухого гранулирования, т.е. сухие гранулы сами по себе, а также продукты, полученные из таких гранул, включая таблетки, капсулы, суппозитории и другие фармацевтические лекарственные формы.

[374] В одном аспекте настоящая заявка относится к таблетке, содержащей одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ и соединение А, включая сверхчистые формы соединения А, как описано в настоящем документе.

[375] В одном варианте реализации таблетка содержит от примерно 5 до примерно 1000 мг соединения А. В одном варианте реализации таблетка содержит от примерно 5 до примерно 500 мг соединения А. В одном варианте реализации таблетка содержит от примерно 5 до примерно 250 мг соединения А. В одном варианте реализации таблетка содержит от примерно 25 до примерно 250 мг соединения А. В одном варианте реализации таблетка содержит от примерно 25 до примерно 200 мг соединения А. В одном варианте реализации таблетка содержит от примерно 25 до примерно 150 мг соединения А. В одном варианте реализации таблетка содержит от примерно 5 до примерно 50 мг соединения А. В одном варианте реализации таблетка содержит от примерно 30 до примерно 40 мг соединения А. В одном варианте реализации таблетка содержит от примерно 65 до примерно 70 мг соединения А. В одном варианте реализации таблетка содержит от примерно 100 до примерно 110 мг соединения А. В одном варианте реализации таблетка содержит от примерно 135 до примерно 145 мг соединения А.

[376] В одном варианте реализации таблетка содержит примерно 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275, 280, 285, 290, 295, 300, 305, 310, 315, 320, 325, 330, 335, 340, 345, 350, 355, 360, 365, 370, 375, 380, 385, 390, 395, 400, 405, 410, 415, 420, 425, 430, 435, 440, 445, 450, 455, 460, 465, 470, 475, 480, 485, 490, 495 или 500 мг соединения А.

[377] В одном варианте реализации таблетка содержит примерно 5 мг соединения А.

[378] В одном варианте реализации таблетка содержит примерно 35 мг соединения А.

[379] В одном варианте реализации таблетка содержит примерно 70 мг соединения А.

[380] В одном варианте реализации таблетка содержит примерно 105 мг соединения

A.

[381] В одном варианте реализации таблетка содержит примерно 140 мг соединения

A.

[382] В одном варианте реализации таблетка содержит примерно 175 мг соединения

A.

[383] В одном варианте реализации таблетка содержит примерно 200 мг соединения

A.

[384] В одном варианте реализации таблетка содержит примерно 210 мг соединения

A.

[385] В одном варианте реализации таблетка содержит примерно 245 мг соединения

A.

[386] В одном варианте реализации таблетка содержит примерно 280 мг соединения

A.

[387] В одном варианте реализации таблетка содержит примерно 315 мг соединения

A.

[388] В одном варианте реализации таблетка содержит примерно 350 мг соединения

A.

[389] В одном варианте реализации таблетка согласно настоящему изобретению содержит примерно 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3,0, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4,0, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, 5,0, 5,5, 6,0, 6,5, 7,0, 7,5, 8,0, 8,5, 9,0, 9,5, 10,0, 10,5, 11,0, 11,5, 12,0, 12,5, 13,0, 13,5, 14,0, 14,5, 15,0, 15,5, 16,0, 16,5, 17,0, 17,5, 18,0, 18,5, 19,0, 19,5, 20,0, 20,5, 21,0, 21,5, 22,0, 22,5, 23,0, 23,5, 24,0, 24,5, 25,0, 25,5, 26,0, 26,5, 27,0, 27,5, 28,0, 28,5, 29,0, 29,5, 30,0, 30,5, 31,0, 31,5, 32,0, 32,5, 33,0, 33,5, 34,0, 34,5, 35,0, 35,5, 36,0, 36,5, 37,0, 37,5, 38,0, 38,5, 39,0, 39,5, 40,0, 40,5, 41,0, 41,5, 42,0, 42,5, 43,0, 43,5, 44,0, 44,5, 45,0, 45,5, 46,0, 46,5, 47,0, 47,5, 48,0, 48,5, 49,0, 49,5 или 50,0% масс./масс. соединения А.

[390] В одном варианте реализации таблетка согласно настоящему изобретению содержит примерно 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3,0, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4,0, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, 5,0, 5,5, 6,0, 6,5, 7,0, 7,5, 8,0, 8,5, 9,0, 9,5, 10,0, 10,5, 11,0, 11,5, 12,0, 12,5, 13,0, 13,5, 14,0, 14,5, 15,0, 15,5, 16,0, 16,5, 17,0, 17,5, 18,0, 18,5, 19,0, 19,5, 20,0, 20,5, 21,0, 21,5, 22,0, 22,5, 23,0, 23,5, 24,0, 24,5, 25,0, 25,5, 26,0, 26,5, 27,0, 27,5, 28,0, 28,5, 29,0, 29,5, 30,0, 30,5, 31,0, 31,5, 32,0, 32,5, 33,0, 33,5, 34,0, 34,5, 35,0, 35,5, 36,0, 36,5, 37,0, 37,5, 38,0, 38,5, 39,0, 39,5, 40,0, 40,5, 41,0, 41,5, 42,0, 42,5, 43,0, 43,5, 44,0, 44,5, 45,0, 45,5, 46,0, 46,5, 47,0, 47,5, 48,0, 48,5, 49,0, 49,5 или 50,0% масс./масс. сверхчистой формы соединения А.

[391] В одном варианте реализации таблетка согласно настоящему изобретению содержит от примерно 1% до примерно 5% масс./масс. соединения А, от примерно 2,5% до примерно 7,5% масс./масс. соединения А, от примерно 10% до примерно 15% масс./масс. соединения А, от примерно 12,5% до примерно 17,5% масс./масс. соединения А, от

примерно 15% до примерно 20% масс./масс. соединения А, от примерно 17,5% до примерно 22,5% масс./масс. соединения А, от примерно 20% до примерно 25% масс./масс. соединения А, от примерно 22,5% до примерно 27,5% масс./масс. соединения А, от примерно 25% до примерно 30% масс./масс. соединения А, от примерно 27,5% до примерно 32,5% масс./масс. соединения А или от примерно 30% до примерно 35% масс./масс. соединения А.

В одном варианте реализации таблетка согласно настоящему изобретению содержит от примерно 1% до примерно 5% масс./масс. сверхчистой формы соединения А, от примерно 2,5% до примерно 7,5% масс./масс. сверхчистой формы соединения А, от примерно 10% до примерно 15% масс./масс. сверхчистой формы соединения А, от примерно 12,5% до примерно 17,5% масс./масс. сверхчистой формы соединения А, от примерно 15% до примерно 20% масс./масс. сверхчистой формы соединения А, от примерно 17,5% до примерно 22,5% масс./масс. сверхчистой формы соединения А, от примерно 20% до примерно 25% масс./масс. сверхчистой формы соединения А, от примерно 22,5% до примерно 27,5% масс./масс. сверхчистой формы соединения А, от примерно 25% до примерно 30% масс./масс. сверхчистой формы соединения А, от примерно 27,5% до примерно 32,5% масс./масс. сверхчистой формы соединения А или от примерно 30% до примерно 35% масс./масс. сверхчистой формы соединения А.

[392] В одном варианте реализации таблетка согласно настоящему изобретению содержит:

от примерно 2,5% до примерно 7,5% масс./масс. соединения А;
от примерно 42% до примерно 47% масс./масс. микрокристаллической целлюлозы;
от примерно 42% до примерно 47% масс./масс. моногидрата лактозы;
от примерно 1% до примерно 5% масс./масс. кроскармеллозы натрия;
от примерно 0,1% до примерно 1,0% масс./масс. диоксида кремния; и
от примерно 0,1% до примерно 1,0% масс./масс. стеарата магния.

[393] В одном варианте реализации таблетка согласно настоящему изобретению содержит:

примерно 5% масс./масс. соединения А;
примерно 45,5% масс./масс. микрокристаллической целлюлозы;
примерно 45,5% масс./масс. моногидрата лактозы;
примерно 3% масс./масс. кроскармеллозы натрия;
примерно 0,5% масс./масс. диоксида кремния; и
примерно 0,5% масс./масс. стеарата магния.

[394] В одном варианте реализации таблетка согласно настоящему изобретению содержит:

примерно 10% масс./масс. соединения А;
примерно 57,3% масс./масс. микрокристаллической целлюлозы;
примерно 28,7% масс./масс. моногидрата лактозы;
примерно 3% масс./масс. кроскармеллозы натрия;
примерно 0,5% масс./масс. диоксида кремния; и

примерно 0,5% масс./масс. стеарата магния.

[395] В одном варианте реализации таблетка согласно настоящему изобретению содержит:

примерно 20% масс./масс. соединения А;
примерно 50,7% масс./масс. микрокристаллической целлюлозы;
примерно 25,3% масс./масс. моногидрата лактозы;
примерно 3% масс./масс. кроскармеллозы натрия;
примерно 0,5% масс./масс. диоксида кремния; и
примерно 0,5% масс./масс. стеарата магния.

[396] В одном варианте реализации таблетка согласно настоящему изобретению содержит:

примерно 40% масс./масс. соединения А;
примерно 37,3% масс./масс. микрокристаллической целлюлозы;
примерно 18,7% масс./масс. моногидрата лактозы;
примерно 3% масс./масс. кроскармеллозы натрия;
примерно 0,5% масс./масс. диоксида кремния; и
примерно 0,5% масс./масс. стеарата магния.

[397] В одном варианте реализации таблетка согласно настоящему изобретению содержит:

от примерно 2,5% до примерно 7,5% масс./масс. сверхчистой формы соединения А;
от примерно 42% до примерно 47% масс./масс. микрокристаллической целлюлозы;
от примерно 42% до примерно 47% масс./масс. моногидрата лактозы;
от примерно 1% до примерно 5% масс./масс. кроскармеллозы натрия;
от примерно 0,1% до примерно 1,0% масс./масс. диоксида кремния; и
от примерно 0,1% до примерно 1,0% масс./масс. стеарата магния.

[398] В одном варианте реализации таблетка согласно настоящему изобретению содержит:

примерно 5% масс./масс. сверхчистой формы соединения А;
примерно 45,5% масс./масс. микрокристаллической целлюлозы;
примерно 45,5% масс./масс. моногидрата лактозы;
примерно 3% масс./масс. кроскармеллозы натрия;
примерно 0,5% масс./масс. диоксида кремния; и
примерно 0,5% масс./масс. стеарата магния.

[399] В одном варианте реализации таблетка согласно настоящему изобретению содержит:

примерно 10% масс./масс. сверхчистой формы соединения А;
примерно 57,3% масс./масс. микрокристаллической целлюлозы;
примерно 28,7% масс./масс. моногидрата лактозы;
примерно 3% масс./масс. кроскармеллозы натрия;
примерно 0,5% масс./масс. диоксида кремния; и

примерно 0,5% масс./масс. стеарата магния.

[400] В одном варианте реализации таблетка согласно настоящему изобретению содержит:

примерно 20% масс./масс. сверхчистой формы соединения А;
примерно 50,7% масс./масс. микрокристаллической целлюлозы;
примерно 25,3% масс./масс. моногидрата лактозы;
примерно 3% масс./масс. кроскармеллозы натрия;
примерно 0,5% масс./масс. диоксида кремния; и
примерно 0,5% масс./масс. стеарата магния.

[401] В одном варианте реализации таблетка согласно настоящему изобретению содержит:

примерно 40% масс./масс. сверхчистой формы соединения А;
примерно 37,3% масс./масс. микрокристаллической целлюлозы;
примерно 18,7% масс./масс. моногидрата лактозы;
примерно 3% масс./масс. кроскармеллозы натрия;
примерно 0,5% масс./масс. диоксида кремния; и
примерно 0,5% масс./масс. стеарата магния.

[402] В некоторых вариантах реализации таблетка согласно настоящему изобретению содержит интрагранулярную часть и экстрагранулярную часть. В некоторых вариантах реализации интрагранулярная часть содержит:

от примерно 10 до примерно 40% масс./масс. соединения А;
от примерно 35 до примерно 60% масс./масс. микрокристаллической целлюлозы;
от примерно 15 до примерно 30% масс./масс. моногидрата лактозы;
от примерно 1 до примерно 10% масс./масс. кроскармеллозы натрия;
от 0 до примерно 1% масс./масс. диоксида кремния; и
от 0 до примерно 0,5% масс./масс. стеарата магния.

[403] В некоторых вариантах реализации интрагранулярная часть содержит:

от примерно 10 до примерно 40% масс./масс. сверхчистой формы соединения А;
от примерно 35 до примерно 60% масс./масс. микрокристаллической целлюлозы;
от примерно 15 до примерно 30% масс./масс. моногидрата лактозы;
от примерно 1 до примерно 10% масс./масс. кроскармеллозы натрия;
от 0 до примерно 1% масс./масс. диоксида кремния; и
от 0 до примерно 0,5% масс./масс. стеарата магния.

[404] В некоторых вариантах реализации экстрагранулярная часть содержит:

от примерно 1 до примерно 5% масс./масс. кроскармеллозы натрия;
от 0 до примерно 1% масс./масс. стеарата магния; и
от 0 до примерно 2% масс./масс. диоксида кремния.

[405] В одном варианте реализации таблетка согласно настоящему изобретению содержит интрагранулярную часть и экстрагранулярную часть, где интрагранулярная часть содержит:

от примерно 10 до примерно 40% масс./масс. соединения А;
от примерно 35 до примерно 60% масс./масс. микрокристаллической целлюлозы;
от примерно 15 до примерно 30% масс./масс. моногидрата лактозы;
от примерно 1 до примерно 10% масс./масс. кроскармеллозы натрия;
от 0 до примерно 1% масс./масс. диоксида кремния; и
от 0 до примерно 0,5% масс./масс. стеарата магния;
и где экстрагранулярная часть содержит:
от примерно 1 до примерно 5% масс./масс. кроскармеллозы натрия;
от 0 до примерно 1% масс./масс. стеарата магния; и
от 0 до примерно 2% масс./масс. диоксида кремния.

[406] В одном варианте реализации таблетка согласно настоящему изобретению содержит интрагранулярную часть и экстрагранулярную часть, где интрагранулярная часть содержит:

от примерно 10 до примерно 40% масс./масс. сверхчистой формы соединения А;
от примерно 35 до примерно 60% масс./масс. микрокристаллической целлюлозы;
от примерно 15 до примерно 30% масс./масс. моногидрата лактозы;
от примерно 1 до примерно 10% масс./масс. кроскармеллозы натрия;
от 0 до примерно 1% масс./масс. диоксида кремния; и
от 0 до примерно 0,5% масс./масс. стеарата магния;
и где экстрагранулярная часть содержит:
от примерно 1 до примерно 5% масс./масс. кроскармеллозы натрия;
от 0 до примерно 1% масс./масс. стеарата магния; и
от 0 до примерно 2% масс./масс. диоксида кремния.

[407] В одном варианте реализации таблетка согласно настоящему изобретению содержит интрагранулярную часть и экстрагранулярную часть, где интрагранулярная часть содержит:

примерно 20% масс./масс. соединения А;
примерно 48,7% масс./масс. микрокристаллической целлюлозы;
примерно 24,3% масс./масс. моногидрата лактозы;
примерно 3% масс./масс. кроскармеллозы натрия;
примерно 0,5% масс./масс. диоксида кремния; и
примерно 0,25% масс./масс. стеарата магния;
и где экстрагранулярная часть содержит:
примерно 2% масс./масс. кроскармеллозы натрия;
примерно 0,5% масс./масс. стеарата магния; и
примерно 0,25% масс./масс. диоксида кремния.

[408] В одном варианте реализации таблетка согласно настоящему изобретению содержит интрагранулярную часть и экстрагранулярную часть, где интрагранулярная часть содержит:

примерно 20% масс./масс. сверхчистой формы соединения А;

примерно 48,7% масс./масс. микрокристаллической целлюлозы;
примерно 24,3% масс./масс. моногидрата лактозы;
примерно 3% масс./масс. кроскармеллозы натрия;
примерно 0,5% масс./масс. диоксида кремния; и
примерно 0,25% масс./масс. стеарата магния;
и где экстрагранулярная часть содержит:
примерно 2% масс./масс. кроскармеллозы натрия;
примерно 0,5% масс./масс. стеарата магния; и
примерно 0,25% масс./масс. диоксида кремния.

[409] В некоторых вариантах реализации диоксид кремния в экстрагранулярной части включает коллоидный диоксид кремния. Коллоидный диоксид кремния (также известный как пирогенный диоксид кремния) можно получать из соединений, таких как хлорид кремния (SiCl_4), путем гидролиза в пламени. Поставщики коллоидного диоксида кремния включают Evonik (Aerosil®), Cabot Corporation (Cab-O-Sil®), Wacker Chemie (HDK®), Dow Corning, Heraeus (Zandosil®), Tokuyama Corporation (Reolosil®), OCI (Konasil®), Orisil (Orisil®) и Xunyuchem (XYSIL®). В некоторых вариантах реализации диоксид кремния в экстрагранулярной части включает коллоидный диоксид кремния, обработанный диметилдихлорсиланом. В некоторых вариантах реализации коллоидный диоксид кремния включает триметилсилильные группы на поверхности диоксида кремния. В некоторых вариантах реализации диоксид кремния в экстрагранулярной части включает коллоидный диоксид кремния, химически модифицированный триметилсилильными группами на поверхности диоксида кремния.

[410] В одном варианте реализации таблетки согласно настоящему изобретению получают в соответствии с процедурами, приведенными в примерах.

[411] В одном варианте реализации метод сухого гранулирования применяют для получения таблеток соединения А следующим образом: высушенное распылением промежуточное соединение, т.е. аморфную форму соединения А, смешивают с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом с получением порошка. В одном варианте реализации соединение А смешивают с одним или более наполнителями, одним или более разрыхлителями и одним или более глидантами. В одном варианте реализации соединение А смешивают с двумя наполнителями, одним разрыхлителем и одним глидантом. В одном варианте реализации по меньшей мере один наполнитель представляет собой микрокристаллическую целлюлозу. В одном варианте реализации по меньшей мере один наполнитель представляет собой моногидрат лактозы. В одном варианте реализации разрыхлитель представляет собой кроскармеллозу натрия. В одном варианте реализации глидант представляет собой диоксид кремния. В одном варианте реализации соединение А смешивают с микрокристаллической целлюлозой, моногидратом лактозы, кроскармеллозой натрия и диоксидом кремния в подходящем смесителе.

[412] Полученный порошок измельчают и добавляют фармацевтически приемлемое

вспомогательное вещество и перемешивают. В одном варианте реализации фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество представляет собой смазывающее вещество. В одном варианте реализации смазывающее вещество представляет собой стеарат магния.

[413] Смесь гранулируют с применением подходящего роликового уплотнителя и пропускают через сито для получения подходящего размера гранул.

[414] В одном варианте реализации гранулы, полученные в соответствии с указанным способом, имеют диаметр от примерно 400 мкм до примерно 600 мкм.

[415] В одном варианте реализации гранулы, полученные в соответствии с указанным способом, имеют диаметр от примерно 450 мкм до примерно 550 мкм.

[416] В одном варианте реализации гранулы, полученные в соответствии с указанным способом, имеют диаметр от примерно 575 мкм до примерно 625 мкм.

[417] В одном варианте реализации гранулы, полученные в соответствии с указанным способом, имеют диаметр от примерно 590 мкм до примерно 610 мкм.

[418] В одном варианте реализации гранулы, полученные в соответствии с указанным способом, имеют диаметр от примерно 595 мкм до примерно 605 мкм.

[419] В одном варианте реализации гранулы, полученные в соответствии с указанным способом, имеют диаметр от примерно 598 мкм до примерно 602 мкм.

[420] В одном варианте реализации гранулы, полученные в соответствии с указанным способом, имеют диаметр примерно 450 мкм, диаметр примерно 460 мкм, диаметр примерно 470 мкм, диаметр примерно 480 мкм, диаметр примерно 490 мкм, диаметр примерно 500 мкм, диаметр примерно 510 мкм, диаметр примерно 520 мкм, диаметр примерно 530 мкм, диаметр примерно 540 мкм или диаметр примерно 550 мкм.

[421] В одном варианте реализации гранулы, полученные в соответствии с указанным способом, имеют диаметр примерно 500 мкм.

[422] Добавляют по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и сыпучий порошок смешивают в подходящем смесителе. В одном варианте реализации фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество представляет собой смазывающее вещество. В одном варианте реализации смазывающее вещество представляет собой экстрагранулярный стеарат магния.

[423] Смесь прессуют в таблетки и полученные таблетки упаковывают в емкости для сыпучих материалов. В некоторых вариантах реализации смесь прессуют в таблетки при помощи ротационного пресса.

[424] В одном варианте реализации таблетки согласно настоящему изобретению получают в соответствии со способом получения, представленным на блок-схеме на ФИГ. 15.

СПОСОБЫ УБИКВИТИНИРОВАНИЯ/ДЕГРАДАЦИИ БЕЛКА-МИШЕНИ В КЛЕТКЕ

[425] В настоящем изобретении дополнительно предложен способ убиквитинирования/деградации белка-мишени в клетке. Способ включает введение субъекту или пациенту, нуждающемуся в этом, любой из форм соединения А или

фармацевтических композиций, содержащих любую из указанных форм (например, таблеток, капсул, растворов для парентерального введения). Соединение А содержит фрагмент, связывающий Е3-убиквитинлигазу (цереблон), и фрагмент, нацеленный на андрогеновый рецептор (AR), соединенные через линкерный фрагмент, таким образом, что убиквитинирование AR происходит, когда белок-мишень расположен вблизи убиквитинлигазы, тем самым иницируя протеасомную деградацию для контроля или снижения уровней белка AR и ингибирования эффектов AR.

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ

[426] В одном варианте реализации настоящее изобретение относится к способу лечения субъекта, нуждающегося в лечении рака предстательной железы, модулируемого посредством AR, при котором убиквитинирование и деградация белка AR приводит к терапевтическому эффекту у указанного субъекта, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения А или любой из форм соединения А, описанных в настоящем документе, или композиций (например, таблеток, капсул, растворов для парентерального введения) любой из указанных форм. Болезненное состояние или состояние может иметь причинно-следственную связь с экспрессией или сверхэкспрессией белка AR.

[427] В одном аспекте настоящая заявка относится к способу лечения рака.

[428] Способы лечения рака, описанные в настоящем документе, предпочтительно приводят к замедлению или прекращению роста опухоли или более предпочтительно к уменьшению размера опухоли. Рак может представлять собой метастатический рак, и указанный способ лечения может включать ингибирование инвазии клеток метастатического рака.

[429] В одном варианте реализации рак представляет собой рак предстательной железы.

[430] В одном варианте реализации рак представляет собой метастатический рак предстательной железы.

[431] В одном варианте реализации рак представляет собой кастрационно-резистентный рак предстательной железы.

[432] В одном варианте реализации рак представляет собой метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы.

[433] В одном аспекте лечение рака приводит к уменьшению размера опухоли. Уменьшение размера опухоли также может называться «регрессом опухоли». Предпочтительно после одного или более лечений размер опухоли уменьшается примерно на 5% или более, например, от примерно на 5% до примерно на 40% по сравнению с размером опухоли до лечения; более предпочтительно размер опухоли уменьшается примерно на 10% или более, например, от примерно на 10% до примерно на 50%; более предпочтительно уменьшается примерно на 20% или более, например, от примерно на 20% до примерно на 60%; более предпочтительно уменьшается примерно на 30% или более, например, от примерно на 30% до примерно на 70%; более предпочтительно уменьшается

примерно на 40% или более, например, от примерно на 40% до примерно на 80%; более предпочтительно уменьшается примерно на 50% или более, например, от примерно на 50% до примерно на 90%; и наиболее предпочтительно уменьшается примерно на 75% или более, например, от примерно на 75% до примерно на 95%. Размер опухоли можно измерять при помощи любых воспроизводимых способов измерения. В предпочтительном аспекте размер опухоли можно измерять в виде диаметра опухоли.

[434] В другом аспекте лечение рака приводит к уменьшению объема опухоли. Предпочтительно после лечения объем опухоли уменьшается примерно на 5% или более, например, от примерно на 5% до примерно на 40% по сравнению с объемом опухоли до лечения; более предпочтительно объем опухоли уменьшается примерно на 10% или более, например, от примерно на 10% до примерно на 50%; более предпочтительно уменьшается примерно на 20% или более, например, от примерно на 20% до примерно на 60%; более предпочтительно уменьшается примерно на 30% или более, например, от примерно на 30% до примерно на 70%; более предпочтительно уменьшается примерно на 40% или более, например, от примерно на 40% до примерно на 80%; более предпочтительно уменьшается примерно на 50% или более, например, от примерно на 50% до примерно на 90%; и наиболее предпочтительно уменьшается примерно на 75% или более, например, от примерно на 75% до примерно на 95%. Объем опухоли можно измерять при помощи любых воспроизводимых способов измерения.

[435] В другом аспекте лечение рака приводит к уменьшению количества опухолей. Предпочтительно после лечения количество опухолей уменьшается примерно на 5% или более, например, от примерно на 5% до примерно на 40% по сравнению с количеством опухолей до лечения; более предпочтительно количество опухолей уменьшается примерно на 10% или более, например, от примерно на 10% до примерно на 50%; более предпочтительно уменьшается примерно на 20% или более, например, от примерно на 20% до примерно на 60%; более предпочтительно уменьшается примерно на 30% или более, например, от примерно на 30% до примерно на 70%; более предпочтительно уменьшается примерно на 40% или более, например, от примерно на 40% до примерно на 80%; более предпочтительно уменьшается примерно на 50% или более, например, от примерно на 50% до примерно на 90%; и наиболее предпочтительно уменьшается примерно на 75% или более, например, от примерно на 75% до примерно на 95%. Количество опухолей можно измерять при помощи любых воспроизводимых способов измерения. В предпочтительном аспекте количество опухолей можно измерять путем подсчета опухолей, видимых невооруженным глазом или при указанном увеличении. В предпочтительном аспекте указанное увеличение составляет 2x, 3x, 4x, 5x, 10x или 50x.

[436] В другом аспекте лечение рака приводит к уменьшению количества метастатических поражений в других тканях или органах, удаленных от места первичной опухоли. Предпочтительно после лечения количество метастатических поражений уменьшается примерно на 5% или более, например, от примерно на 5% до примерно на 40% по сравнению с количеством до лечения; более предпочтительно количество

метастатических поражений уменьшается примерно на 10% или более, например, от примерно на 10% до примерно на 50%; более предпочтительно уменьшается примерно на 20% или более, например, от примерно на 20% до примерно на 60%; более предпочтительно уменьшается примерно на 30% или более, например, от примерно на 30% до примерно на 70%; более предпочтительно уменьшается примерно на 40% или более, например, от примерно на 40% до примерно на 80%; более предпочтительно уменьшается примерно на 50% или более, например, от примерно на 50% до примерно на 90%; и наиболее предпочтительно уменьшается примерно на 75% или более, например, от примерно на 75% до примерно на 95%. Количество метастатических поражений можно измерять при помощи любых воспроизводимых способов измерения. В предпочтительном аспекте количество метастатических поражений можно измерять путем подсчета метастатических поражений, видимых невооруженным глазом или при указанном увеличении. В предпочтительном аспекте указанное увеличение составляет 2x, 3x, 4x, 5x, 10x или 50x.

[437] В другом аспекте лечение рака приводит к увеличению среднего времени выживания популяции получивших лечение субъектов по сравнению с популяцией, получающей только носитель. Предпочтительно среднее время выживания увеличивается более, чем примерно на 30 дней; более предпочтительно более, чем примерно на 60 дней; более предпочтительно более, чем примерно на 90 дней; и наиболее предпочтительно более, чем примерно на 120 дней. Увеличение среднего времени выживания популяции можно измерять при помощи любых воспроизводимых способов. В предпочтительном аспекте увеличение среднего времени выживания популяции можно измерять, например, путем расчета для популяции средней продолжительности выживания после начала или завершения лечения активным агентом или соединением согласно настоящему изобретению. В предпочтительном аспекте увеличение среднего времени выживания популяции можно измерять, например, путем расчета для популяции средней продолжительности выживания после первого раунда или завершения лечения активным агентом или соединением согласно настоящему изобретению.

[438] В другом аспекте лечение рака приводит к увеличению среднего времени выживания популяции получивших лечение субъектов по сравнению с популяцией субъектов, не получавших лечение. Предпочтительно среднее время выживания увеличивается более, чем примерно на 30 дней; более предпочтительно более, чем примерно на 60 дней; более предпочтительно более, чем примерно на 90 дней; и наиболее предпочтительно более, чем примерно на 120 дней. Увеличение среднего времени выживания популяции можно измерять при помощи любых воспроизводимых способов. В предпочтительном аспекте увеличение среднего времени выживания популяции можно измерять путем расчета для популяции средней продолжительности выживания после начала лечения активным агентом или соединением согласно настоящему изобретению. В другом предпочтительном аспекте увеличение среднего времени выживания популяции можно измерять путем расчета для популяции средней продолжительности выживания после завершения первого раунда лечения соединением согласно настоящему изобретению.

[439] В другом аспекте лечение рака приводит к снижению скорости роста опухоли. Предпочтительно после лечения скорость роста опухоли снижается по меньшей мере примерно на 5%, например, от примерно на 5% до примерно на 40% по сравнению со скоростью роста до лечения; более предпочтительно скорость роста опухоли снижается по меньшей мере примерно на 10%, например, от примерно на 10% до примерно на 50%; более предпочтительно снижается по меньшей мере примерно на 20%, например, от примерно на 20% до примерно на 60%; более предпочтительно снижается по меньшей мере примерно на 30%, например, от примерно на 30% до примерно на 70%; более предпочтительно снижается по меньшей мере примерно на 40%, например, от примерно на 40% до примерно на 80%; более предпочтительно снижается по меньшей мере примерно на 50%, например, от примерно на 50% до примерно на 90%; более предпочтительно снижается по меньшей мере примерно на 60%, например, от примерно на 60% до примерно на 95%; и наиболее предпочтительно снижается по меньшей мере примерно на 75%, например, от примерно на 75% до примерно на 99%. Скорость роста опухоли можно измерять при помощи любых воспроизводимых способов измерения. В предпочтительном аспекте скорость роста опухоли измеряют по изменению диаметра опухоли в единицу времени.

[440] В другом аспекте лечение рака приводит к снижению повторного роста опухоли. Предпочтительно после лечения повторный рост опухоли снижается примерно на 5%; более предпочтительно повторный рост опухоли снижается примерно на 10%; более предпочтительно примерно на 20%; более предпочтительно примерно на 30%; более предпочтительно примерно на 40%; более предпочтительно примерно на 50%; более предпочтительно примерно на 60% и наиболее предпочтительно примерно на 75%. Повторный рост опухоли можно измерять при помощи любых воспроизводимых способов измерения. В предпочтительном аспекте повторный рост опухоли измеряют путем измерения увеличения диаметра опухоли после предыдущего уменьшения размера опухоли, которое последовало за лечением. В другом предпочтительном аспекте на снижение повторного роста опухоли указывает отсутствие повторного появления опухолей после прекращения лечения.

[441] Дозировки соединения согласно настоящему изобретению для любого из способов и применений, описанных в настоящем документе, варьируются в зависимости от химического агента, возраста, массы и клинического состояния субъекта-реципиента и опыта и суждения лечащего врача или практикующего специалиста, проводящего терапию, а также других факторов, влияющих на выбранную дозировку.

[442] Терапевтически эффективное количество соединения согласно настоящему изобретению можно вводить один или более раз в день в течение примерно до 30 или более дней, после чего соединение не вводят в течение 1 или более дней. Указанный тип схемы лечения, т.е. введение соединения согласно настоящему изобретению в течение последовательных дней, за которыми следуют последовательные дни без введения соединения, может называться циклом лечения. Цикл лечения можно повторять столько раз, сколько необходимо для достижения желаемого эффекта.

[443] В некоторых вариантах реализации способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества любой из форм соединения А, описанных в настоящем документе, или композиций любой из указанных форм в комбинации с по меньшей мере одним другим биологически активным агентом. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один другой биологически активный агент представляет собой противораковый агент. В некоторых вариантах реализации противораковый агент выбран из ингибитора CDK и ингибитора PARP. В некоторых вариантах реализации противораковый агент представляет собой ингибитор CDK. В некоторых вариантах реализации противораковый агент представляет собой ингибитор CDK 4/6. В некоторых вариантах реализации противораковый агент представляет собой ингибитор PARP. В некоторых вариантах реализации противораковый агент выбран из SHR6390, трилациклиба, лероциклиба, АТ7519М, динациклиба, рибоциклиба, абемациклиба, палбоциклиба, олапариба, рукапариба, талазопариба, нирапариба, велипариба, памипариба, СЕР 9722, Е7016, 3-аминобензамида, мефупариба и AZD2281. В некоторых вариантах реализации противораковый агент выбран из SHR6390, трилациклиба, лероциклиба, АТ7519М, динациклиба, рибоциклиба, абемациклиба и палбоциклиба. В некоторых вариантах реализации противораковый агент выбран из олапариба, рукапариба, талазопариба, нирапариба, велипариба, памипариба, СЕР 9722, Е7016, 3-аминобензамида, мефупариба и AZD2281. В некоторых вариантах реализации противораковый агент выбран из олапариба, рукапариба, талазопариба и нирапариба. В некоторых вариантах реализации противораковый агент представляет собой олапариб.

ПРИМЕРЫ

[444] Настоящее изобретение дополнительно проиллюстрировано следующими примерами, которые не следует рассматривать как ограничивающие объем и сущность настоящего изобретения конкретными процедурами, описанными в настоящем документе. Следует понимать, что примеры приведены для иллюстрации некоторых вариантов реализации, и что они не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения. Кроме того, следует понимать, что специалистами в данной области техники с учетом настоящего изобретения могут быть предложены различные другие варианты реализации, модификации и их эквиваленты без отступления от сущности настоящего изобретения и/или объема пунктов прилагаемой формулы изобретения.

Пример 1. Общие свойства соединения А

[445] Химические и физические характеристики соединения А представлены в таблице 1. Данную партию готовили для применения в 28-дневных токсикологических исследованиях в соответствии с надлежащей лабораторной практикой (GLP) с использованием той же схемы синтеза и обработки, которую применяли для получения активного фармацевтического ингредиента (АФИ), применяемого в клиническом лекарственном продукте.

[446] Таблица 1. Общие свойства соединения А

Физические параметры

Внешний вид	Порошок от беловатого до желтого цвета
Дифференциальная калориметрия	сканирующая ФИГ. 1 (эндотерма при 289-300°C)
Гигроскопичность по динамической сорбции паров (DVS) ¹	ФИГ. 2
Порошковая рентгеновская дифракция	ФИГ. 3А
Список пиков порошковой рентгеновской дифрактограммы	ФИГ. 3В
Оптическое вращение (с=1, ДМСО)	0°

Параметры растворимости при 24°C ± 3°C

Растворитель	Конц. (мг/мл), 24 ч
Метанол	0,29
Ацетонитрил	0,79
Дихлорметан	25,1
Дихлорметан/метанол	100
Этанол	0,08
Этилацетат	0,20
Пропиленгликоль	0,75
Полиэтиленгликоль-300	2,8
pKa	pKa1=6,8 pKa2=2,7

Профиль pH-растворимости

Буфер	Концентрация (мкг/мл)	pH раствора
pH 1,2 HCl (вод.)	397	1,2
pH 3 200 mM цитратный буфер	15	3,0
pH 5 200 mM цитратный буфер	0,5	5,0
pH 6,5 200 mM цитратный буфер	0,3	6,5
Имитация желудочного сока в состоянии натощак	1	6,5
Имитация желудочного сока в состоянии сытости	22	5,0

¹ DVS получали на лабораторной партии, имеющей такую же порошковую рентгеновскую дифрактограмму PXRD.

Пример 2: Синтез соединения А первого поколения.

[447] Стадия 1: (трет-бутил-N-[(1*r*,4*r*)-4-(3-хлор-4-цианофенокси)циклогексил]карбамат) (промежуточное соединение 1). В 50,0 мл круглодонную колбу помещали трет-бутил-N-[(1*r*,4*r*)-4-гидроксициклогексил]карбамат (500,0 мг, 2,32 ммоль, 1,00 экв.), N, N-диметилформамид (10,0 мл), гидрид натрия (82,8 мг, 3,45 ммоль, 1,50 экв.), 2-хлор-4-фторбензонитрил (432,6 мг, 2,78 ммоль, 1,20 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при 0°C на водяной бане со льдом. Затем реакцию гасили путем добавления 20,0 мл воды. Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (40,0 мл) и органические слои объединяли. Полученную смесь промывали хлоридом натрия (40,0 мл). Смесь сушили над безводным сульфатом натрия. Остаток вносили в колонку с силикагелем со смесью этилацетат/петролейный эфир (1/2). Собранные фракции объединяли и концентрировали в вакууме. В результате получали 470,0 мг (58%) промежуточного соединения 1 (трет-бутил-N-[(1*r*,4*r*)-4-(3-хлор-4-цианофенокси)циклогексил]карбамат) в виде желтой маслянистой жидкости. ЖХ-МС (ЭР⁺): *m/z* 295,0 [МН⁺], *t_R*=1,199 мин (время анализа: 1,90 минуты). Химическая формула: C₁₈H₂₃ClN₂O₃[350,14].

[448] Стадия 2: (4-(((1*r*,4*r*)-4-аминоциклогексил)окси)-2-хлорбензонитрил) (промежуточное соединение 7). В 50,0 мл круглодонную колбу помещали промежуточное соединение 1 (трет-бутил-N-[(1*r*,4*r*)-4-(3-хлор-4-цианофенокси)циклогексил]карбамат) (470,0 мг, 1,34 ммоль, 1,00 экв.), метанол (5,0 мл), хлороводород. Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в вакууме. В результате получали 340,0 мг (88%) промежуточного соединения 7 (гидрохлорид 2-хлор-4-[[1*r*,4*r*)-4-аминоциклогексил]окси]бензонитрила) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭР⁺): *m/z* 250,90 [МН⁺], *t_R*=0,537 мин (время анализа: 1,90 минуты). Химическая формула: C₁₃H₁₅ClN₂O[250,09].

[449] Стадия 3: (6-[4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил]-N-[(1*r*,4*r*)-4-(3-хлор-4-цианофенокси)циклогексил]пиридазин-3-карбоксамид) (промежуточное соединение 2). В 100 мл круглодонную колбу помещали 6-[4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил]пиридазин-3-карбоновую кислоту (1,0 г, 4,21 ммоль, 1,00 экв.), промежуточное соединение 7 (гидрохлорид 2-хлор-4-[[1*r*,4*r*)-4-аминоциклогексил]окси]бензонитрила) (1,2 г, 4,18 ммоль, 1,00 экв.), N, N-диметилформамид (30 мл), гексафторфосфат N, N,N^{''},N^{''}-тетраметил-О-(7-азабензотриазол-1-ил)уруния (2,4 г, 6,31 ммоль, 1,50 экв.), N, N-диизопропилэтиламин (1,6 г, 12,38 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Затем реакцию гасили путем добавления воды (50 мл) и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток вносили в колонку с силикагелем со смесью дихлорметан/метанол (об.:об.=12:1). В результате получали 1,1 г (56%) промежуточного соединения 2 (6-[4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил]-N-[(1*r*,4*r*)-4-(3-хлор-4-цианофенокси)циклогексил]пиридазин-3-карбоксамид) в виде желтой маслянистой жидкости. ЖХ-МС (ЭР⁺): *m/z* 470,0 [МН⁺], *t_R*=0,90 мин (время анализа: 1,8 минуты).

[450] Стадия 4: (6-(4-формилпиперидин-1-ил)-N-[(1*r*,4*r*)-4-(3-хлор-4-цианофенокси)циклогексил]тиридазин-3-карбоксамид) (промежуточное соединение 3). В 100 мл круглодонную колбу помещали промежуточное соединение 2 (700,0 мг, 1,49 ммоль, 1,00 экв.), дихлорметан (20 мл), (1,1,1-триацетокси)-1,1-дигидро-1,2-бензойодоксол-3(1*H*)-он (947,2 мг, 2,23 ммоль, 1,50 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток вносили в колонку с силикагелем со смесью этилацетат/петролейный эфир (об.:об.=1:3). В результате получали 390,0 мг (56%) промежуточного соединения 3 в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭР⁺): *m/z* 468,2 [МН⁺], *t_R*=1,06 мин (время анализа: 2,0 минуты).

[451] Стадия 5: (6-[4-([4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-фтор-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-5-ил]типеразин-1-ил]метил)пиперидин-1-ил]-N-[(1*r*,4*r*)-4-(3-хлор-4-цианофенокси)циклогексил]тиридазин-3-карбоксамид) (соединение А). В 100 мл круглодонную колбу помещали промежуточное соединение 3 (180,0 мг, 0,38 ммоль, 1,00 экв.), дихлорметан (10 мл), промежуточное соединение 5 (гидрохлорид 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фтор-6-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1,3-она) (152,7 мг, 0,38 ммоль, 1,00 экв.), триацетоксиборгидрид натрия (244,6 мг, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре. Затем реакцию гасили водой (30 мл), реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл × 3), промывали солевым раствором (30 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Твердое вещество отфильтровывали. Анализ ВЭЖХ показал, что неочищенный продукт имеет 81,5% чистоту по площади, при этом 16,9% по площади идентифицировали как непрореагировавшее промежуточное соединение 5. См. ФИГ. 16А. Неочищенный продукт очищали путем преп. ВЭЖХ в следующих условиях: колонка: XBridge Prep C18 OBD, 19 * 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: вода (10 ммоль/л бикарбоната аммония) и ацетонитрил (от 48,0% до 73,0% ацетонитрила за 8 мин.); детектор: УФ 254 нм. В результате получали 146,1 мг (47%) соединения А в виде желтого твердого вещества. Анализ ВЭЖХ-УФ показал, что очищенный продукт имеет 98% чистоту по площади с тремя примесями, содержание которых составляет 0,54%, 0,74% и 0,73%, соответственно. См. ФИГ. 16В ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 11,11 (s, 1H), 8,58 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,86 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,81 (d, J=9,5 Гц, 1H), 7,73 (d, J=11,4 Гц, 1H), 7,46 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,39 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,34 (d, J=9,7 Гц, 1H), 7,15-7,12 (m, 1H), 5,13-5,08 (m, 1H), 4,59-4,45 (m, 3H), 3,90-3,83 (m, 1H), 3,27 (s, 4H), 3,03 (m, 2H), 2,97-2,82 (m, 1H), 2,64-2,53 (m, 5H), 2,46 (m, 1H), 2,23 (m, 2H), 2,14-2,09 (m, 2H), 2,07-2,02 (m, 1H), 1,96-1,79 (m, 5H), 1,65 (m, 2H), 1,52 (m, 2H), 1,19-1,09 (m, 2H); ЖХ-МС (ЭР⁺): *m/z* 812,25 [МН⁺], *t_R*=1,57 мин (время анализа: 3,0 минуты). Химическая формула: C₄₁H₄₃ClFN₉O₆ [811,30]. Общее количество H согласно данным ¹H-ЯМР: 43

Пример 3: Синтез соединения А второго поколения

[452] Стадия 1: N-((1*r*,4*r*)-4-(3-хлор-4-цианофенокси)циклогексил)-6-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)тиридазин-3-карбоксамид. В чистый, сухой, 100 л стеклянный реактор с рубашкой, оснащенный регулятором температуры, двухперьевым диаграммным самописцем и системой выпуска азота, вносили диметилацетамид (24 л, 5

об.), промежуточное соединение 4 (4800,5 г, 1 масс.), пиперидин-4-илметанол (1699,9 г, 0,35 масс.) и диизопропилэтиламин (4759 г, 0,99 масс.). Температуру партии доводили до 90°C в течение 2 ч 7 мин, а затем партию выдерживали при 90°C в течение дополнительных 15 ч. Протекание реакции контролировали путем ВЭЖХ. Температуру партии доводили до 50°C в течение 48 мин, а затем добавляли изопропилацетат (48 л, 10 об.). Партию разделяли на две равные части (каждая ≈42 л) для обработки.

[453] *Обработка части 1.* Часть 1 вносили в чистый, сухой, 100 л стеклянный реактор с рубашкой и нагревали до 50°C. Добавляли очищенную воду (36 л, 7,5 об.) и партию перемешивали при 50°C в течение 5 мин. Слои оставляли разделяться и нижний водный слой отбрасывали в отходы. Добавляли изопропилацетат (12 л, 2,5 об.) и очищенную воду (24 л, 5 об.) и температуру партии доводили до 50°C. Партию перемешивали при 50°C в течение 5 мин, а затем слои оставляли разделяться и нижний водный слой отбрасывали в отходы. КПП: ¹H-ЯМР (TEST-2835) - % DMAc 8,7% относительно промежуточного соединения 2.

[454] *Обработка части 2.* Часть 2 вносили в чистый, сухой, 100 л стеклянный реактор с рубашкой и нагревали до 50°C. Добавляли очищенную воду (36 л, 7,5 об.) и партию перемешивали при 50°C в течение 5 мин. Слои оставляли разделяться и нижний водный слой отбрасывали в отходы. Добавляли изопропилацетат (12 л, 2,5 об.) и очищенную воду (24 л, 5 об.) и температуру партии доводили до 50°C. Партию перемешивали при 50°C в течение 6 мин, а затем слои оставляли разделяться и нижний водный слой отбрасывали в отходы. КПП: ¹H-ЯМР (TEST-2835) - % DMAc 2,8% относительно промежуточного соединения 2.

[455] Объединенные изопропилацетатные экстракты возвращали в 100 л реактор. Добавляли затравку промежуточного соединения 2 (48,82 г, 0,01 масс.) и температуру партии доводили до 15°C в течение 2 ч. Партию перегоняли в вакууме (темп. рубашки 35°C) до достижения оставшегося объема 26 л (5,4 об.). Добавляли изопропилацетат (46 г, 9,6 об.) и температуру партии доводили до 50°C в течение 1 ч. Партию перемешивали при 50°C в течение 36 мин, а затем охлаждали до 20°C в течение 28 мин. Партию перегоняли в вакууме (темп. рубашки 35°C) до достижения оставшегося объема 28 л (5,8 об.), а затем температуру доводили до 10°C в течение 18 мин и партию перемешивали при указанной температуре в течение 1 ч 18 мин. Осажденное твердое вещество выделяли путем вакуумного фильтрования на 24-дюймовой (61 см) полиэтиленовой фильтровальной воронке. Реактор промывали изопропилацетатом (24 л, 5 об.) и промывную жидкость применяли для промывания осадка на фильтре. Влажный осадок дополнительно промывали изопропилацетатом (24 л, 5 об.). После кондиционирования на фильтре в атмосфере азота в течение 46 мин влажный осадок переносили в восемь стеклянных сушильных лотков (масса влажного вещества 6545,8 г) и сушили в вакуумном сушильном шкафу при 45°C в течение ~22 ч до достижения постоянной массы. Выделенное промежуточное соединение 2 (4597,8 г, 79,7%) упаковывали в два пакета из ПЭНП толщиной 3 мила (76 мкм) и хранили в барабане из фибрового картона. Анализ ВЭЖХ: 99,4%

[456] Стадия 2: *N-((1r,4r)-4-(3-хлор-4-цианофеноксид)циклогексил)-6-(4-формилтиперидин-1-ил)тиридазин-3-карбоксамид*. В чистый, сухой, 100 л стеклянный реактор с рубашкой, оснащенный регулятором температуры, двухперьевым диаграммным самописцем и системой выпуска азота, вносили дихлорметан (36 л, 7,9 об.), промежуточное соединение 2 (4577,1 г, 1 масс.), бикарбонат натрия (1222,0 г), бромид натрия (1097,5 г, 0,24 масс.) и очищенную воду (25 л, 5,5 об.). Двухфазную смесь охлаждали до 0°C в течение 1 ч 11 мин, а затем добавляли раствор ТЕМРО (15,2 г, 0,0033 масс.) в дихлорметане (9 л, 2,0 об.) в течение 32 мин, поддерживая внутреннюю температуру при $0 \pm 5^\circ\text{C}$. Добавляли раствор гипохлорита натрия (14353,4 г, 3,12 масс.) в течение 45 мин, поддерживая внутреннюю температуру при $0 \pm 5^\circ\text{C}$. Светло-желтую партию перемешивали в течение дополнительных 46 мин при $0 \pm 5^\circ\text{C}$. Протекание реакции контролировали путем ВЭЖХ. Добавляли дополнительную порцию раствора гипохлорита натрия (223,0 г, 0,05 масс.) и партию перемешивали в течение дополнительных 2 ч при $0 \pm 5^\circ\text{C}$. Добавляли дихлорметан (9 л, 2,0 об.) и партию перемешивали в течение дополнительных 5 мин. Слои оставляли разделяться и верхний водный слой отбрасывали в отходы. Органическую фазу промывали (5 мин) раствором сульфита натрия (1222,2 г, 0,27 масс.) в очищенной воде (19 л, 4,2 об.). Слои оставляли разделяться и верхний водный слой отбрасывали в отходы. Органическую фазу промывали (10 мин) очищенной водой (9 л, 2,0 об.). Слои оставляли разделяться и верхний водный слой отбрасывали в отходы. Органическую фазу с повышенным содержанием продукта вносили в 100 л реактор вместе с ацетонитрилом (19 л, 4,2 об.) и подвергали вакуумной перегонке (темп. рубашки 45°C) до конечного объема 26 л. Во время вакуумной перегонки в реактор добавляли дополнительное количество ацетонитрила (37 л, 8,1 об.). Добавляли ацетонитрил (54 л, 11,8 об.) и партию подвергали вакуумной перегонке (темп. рубашки 45°C) до конечного объема 26 л. Протекание перегонки контролировали путем ^1H -ЯМР. Добавляли ацетонитрил (22 л, 4,8 об.) и очищенную воду (46 л, 10 об.) и температуру партии доводили до 20°C. Партию перемешивали в течение 1 ч 26 мин, а затем осажденное твердое вещество выделяли путем вакуумного фильтрования на 24-дюймовой (61 см) полиэтиленовой фильтровальной воронке. Реактор промывали смесью ацетонитрил/очищенная вода 1:1 (23 л, 5 об.) и промывную жидкость применяли для промывания осадка на фильтре. После кондиционирования на фильтре в атмосфере азота в течение 31 мин влажный осадок переносили в восемь стеклянных сушильных лотков (масса влажного вещества 5456,9 г) и сушили в вакуумном сушильном шкафу при 45°C в течение ≈ 44 ч до достижения постоянной массы. Выделенное промежуточное соединение 3 (4129,8 г, 90,6%) упаковывали в два пакета из ПЭНП толщиной 3 мила (76 мкм) и хранили в барабане из фибрового картона. Анализ ВЭЖХ: 96,7%.

[457] Стадия 3: *N-((1r,4r)-4-(3-хлор-4-цианофеноксид)циклогексил)-6-(4-((4-(2-(2,6-диоксотиперидин-3-ил)-6-фтор-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)типеразин-1-ил)метил)типеридин-1-ил)тиридазин-3-карбоксамид (соединение А)*. В чистый, сухой, 50 л стеклянный реактор с рубашкой, оснащенный регулятором температуры, двумя одноперьевыми диаграммными самописцами и системой выпуска азота, вносили

диметилацетамид (4,3 л, 2,5 об.) и триацетоксиборгидрид натрия (2020,4 г, 1,17 масс.). Полученную суспензию охлаждали до $5 \pm 5^\circ\text{C}$ в течение 22 мин.

[458] В чистый, сухой, 22 л стеклянный реактор с рубашкой, оснащенный регулятором температуры, двухперьевым диаграммным самописцем и системой выпуска азота, вносили диметилацетамид (8,5 л, 4,9 об.), промежуточное соединение 5 (1719,8 г, 1 масс.) и промежуточное соединение 3 (2134,0 г, 1,24 масс.). Внутреннюю температуру доводили до $0 \pm 5^\circ\text{C}$ в течение 39 мин, а затем добавляли триэтиламин (1200 мл, 0,7 об.) в течение 38 мин, поддерживая внутреннюю температуру $<5^\circ\text{C}$.

[459] Содержимое реактора переносили в отдельный реактор в течение 1 ч 25 мин, поддерживая внутреннюю температуру $5 \pm 5^\circ\text{C}$. После завершения переноса первый реактор промывали диметилацетамидом (1,1 л, 0,64 об.) и промывную жидкость переносили во второй реактор. Партию перемешивали в течение дополнительной 61 мин при $5 \pm 5^\circ\text{C}$. Протекание реакции контролировали путем ВЭЖХ.

[460] В чистый, сухой, 100 л стеклянный реактор с рубашкой, оснащенный регулятором температуры, двухперьевым диаграммным самописцем и системой выпуска азота, вносили этанол (21 л, 12,4 об.) и очищенную воду (21 л, 12,4 об.). Внутреннюю температуру доводили до $10 \pm 5^\circ\text{C}$ в течение 51 мин. Содержимое реактора, содержащего реакционную смесь, переносили в стеклянный реактор в течение 9 мин, поддерживая внутреннюю температуру $<20^\circ\text{C}$. После завершения переноса прежний реактор промывали диметилацетамидом (1,1 л, 0,64 об.) и промывную жидкость переносили в стеклянный реактор. Температуру партии доводили до 50°C в течение 3 ч и партию выдерживали при указанной температуре в течение дополнительных 33 мин. Партию охлаждали до 20°C в течение 81 мин, выдерживали при указанной температуре в течение 69 мин, а затем осажденное твердое вещество выделяли путем вакуумного фильтрования на 24-дюймовой (61 см) полиэтиленовой фильтровальной воронке. Реактор промывали смесью этанол/очищенная вода 1:1 (2×11 л, $2 \times 6,4$ об.) и промывную жидкость применяли для промывания осадка на фильтре. Влажный осадок дополнительно промывали этанолом (2×11 л, $2 \times 6,4$ об.). После кондиционирования на фильтре в атмосфере азота в течение ≈ 13 ч влажный осадок (неочищенное соединение А) переносили в семь стеклянных сушильных лотков (масса влажного вещества 11353 г) и сушили в вакуумном сушильном шкафу при 25°C в течение ≈ 115 ч до достижения постоянной массы (3382,4 г). Чистота по ВЭЖХ: 99,60% площади (см. ФИГ. 17А).

[461] В чистый, сухой, 100 л стеклянный реактор с рубашкой, оснащенный регулятором температуры, двухперьевым диаграммным самописцем и системой выпуска азота, вносили дихлорметан (54,7 л, 16,2 об.), метанол (6 л, 1,8 об.) и неочищенное соединение А (3375,5 г, 1 масс.). Партию перемешивали до полного растворения (27 мин). Партию очищали при помощи 0,4-микронного проходного фильтра, а затем перегоняли в вакууме (темп. рубашки 65°C) при добавлении предварительно отфильтрованного этанола (27 л, 8 об.) с такой скоростью, чтобы поддерживался общий объем $\approx 67,5$ л. К партии добавляли затравочные кристаллы соединения А (8,4 г, 0,0025 масс.), суспендированные в

предварительно отфильтрованном этаноле (200 мл, С019788). Продолжали перегонку в вакууме (температура рубашки 65°C) при добавлении предварительно отфильтрованного этанола (54 л, 16 об.) с такой скоростью, чтобы поддерживался общий объем $\approx 67,5$ л. Протекание перегонки контролировали путем ^1H -ЯМР. Партию перемешивали при $20 \pm 5^\circ\text{C}$ в течение 4 ч 30 мин, а затем осажденное твердое вещество выделяли путем вакуумного фильтрования на 24-дюймовой (61 см) полиэтиленовой фильтровальной воронке. Реактор промывали этанолом (13,5 л, 4 об.) и промывную жидкость применяли для промывания осадка на фильтре. Влажный осадок дополнительно промывали очищенной водой ($2 \times 13,5$ л, 2×4 об.) и этанолом ($2 \times 13,5$ л, 2×4 об.). После кондиционирования на фильтре в атмосфере азота в течение 16 мин влажный осадок переносили в семь стеклянных сушильных лотков (масса влажного вещества 3336,4 г) и сушили в вакуумном сушильном шкафу при 25°C в течение $\approx 99,5$ ч до достижения постоянной массы и снижения содержания дихлорметана до приемлемого уровня (450 ppm). Выделенный N-((1r,4r)-4-(3-хлор-4-цианофенокси)циклогексил)-6-(4-((4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-фтор-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиридазин-3-карбоксамид (соединение А) (3052,4 г, 87%) упаковывали в два пакета из ПЭНП толщиной 3 мила (76 мкм) и хранили в барабане из ПЭВП. Анализ ВЭЖХ: 99,6% площади (см. ФИГ. 17В).

Пример 4: Контроль важнейших стадий и промежуточных соединений в способе получения соединения А

[462] На данной стадии разработки контроль в процессе производства состоит из контролирования температуры и анализа реакционных смесей путем высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) для определения степени протекания реакции. Превращения, представленные на схеме 4, контролируют по ожидаемым конечным точкам ВЭЖХ, соответствующим потреблению ограничивающего реагента.

[463] Важнейшие параметры контроля в процессе производства и целевые пределы для синтеза соединения А представлены в таблице 2.

[464] Таблица 2. Важнейшие параметры контроля в процессе производства и допустимые пределы

Стадия	Контроль в процессе производства	Допустимый предел
1	Температура реакции	от 90° до 100°C
	Потребление промежуточного соединения 4	$<1,0\%$ оставшегося промежуточного соединения 4
2	Температура реакции	от 0° до 5°C
	Потребление промежуточного соединения 2	$<1,0\%$ оставшегося промежуточного соединения 2
	Температура высушивания	от 50° до 60°C

3	Температура реакции	от 0° до 5°С
	Потребление промежуточного соединения 5	<2% оставшегося промежуточного соединения 5
	Температура высушивания	от 45° до 65°С
	Уровень остаточного растворителя	ICH Q3C

[465] Разработка способа получения соединения А включает разработку способа синтеза и связанных с ним процессов в лабораторных масштабах, составляющих от 10 до 100 граммов, и масштабирование для получения материалов для 28-дневного токсикологического исследования в количестве 1,5 килограмма. Соединение А для применения для получения материалов для клинических исследований получали в количестве 3 килограммов с применением того же способа синтеза и тех же процессов, что и в случае получения материалов для 28-дневного токсикологического исследования.

Пример 5: Синтез промежуточного соединения 4 второго поколения

[466] *Стадия 1: трет-бутил-((1r,4r)-4-гидроксициклогексил)карбамат.* К раствору K_2CO_3 (12 кг, 87 моль) в воде (60 л) добавляли гидрохлорид (1r,4r)-4-аминоциклогексанола (12,0 кг, 79,1 моль) при 0-10°С. Смесь перемешивали при 0-10°С в течение 1 ч. К смеси добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (18,1 кг, 83,1 моль). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи (20 ч). Результаты ТСХ (гексан/этилацетат=2/1, SM: $R_f=0$; продукт: $R_f=0,4$) свидетельствовали о завершении реакции. Твердое вещество собирали путем фильтрования и сушили в сушильном шкафу с получением указанного в заголовке соединения трет-бутил-((1r,4r)-4-гидроксициклогексил)карбамата (промежуточное соединение 6) (10,13 кг, 60% выход) в виде белого твердого вещества. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6): δ (ppm) 1,08-1,20 (m, 4H), 1,36 (s, 9H), 1,70-1,78 (m, 4H), 3,14 (s, 1H), 3,30 (s, 1H), 4,48 (s, 1H), 6,65 (d, J=4 Гц, 1H).

[467] *Стадия 2: трет-бутил-((1r,4r)-4-(3-хлор-4-цианофенокси)циклогексил)карбамат.* NaH (60% раствор в минеральном масле, 1110 г, 27,8 моль) добавляли к раствору промежуточного соединения 6, трет-бутил-((1r,4r)-4-гидроксициклогексил)карбамата (5 кг, 23 моль) в ДМФА (65 л) при -10°С. Смесь перемешивали при -10°С в течение 1 ч. Порциями добавляли 2-хлор-4-фторбензонитрил (3,6 кг, 23 моль). Полученную смесь перемешивали при -10°С в течение 1 ч. Результаты ТСХ (гексан/этилацетат=5/1, 2-хлор-4-фторбензонитрил: $R_f=0,7$; продукт: $R_f=0,4$) свидетельствовали о завершении реакции. Смесь порциями вносили в ледяную воду (200 кг) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 20 ч. Твердое вещество собирали путем фильтрования и сушили в сушильном шкафу с получением промежуточного соединения 1 (7,8 кг, 95% выход) в виде белого твердого вещества. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ (ppm) 1,33-1,43 (m, 13H), 1,79-1,82 (m, 2H), 2,01-2,04 (m, 2H), 4,48-4,50 (m, 1H), 6,85 (d, J=3,6 Гц, 1H), 7,11 (dd, J=8,8 Гц, J=2,4 Гц, 1H), 7,67 (d, J=1,2 Гц,

1H), 7,83 (d, J=4,4 Гц, 1H).

[468] *Стадия 3: гидрохлорид 4-(((1r,4r)-4-аминоциклогексил)окси)-2-хлорбензонитрила* Ацетилхлорид (13,6 кг, 173 моль) по каплям добавляли к метанолу (35 л) при 0-20°C. После завершения добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. К смеси добавляли промежуточное соединение 1 (15,2 кг) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Результаты ТСХ (гексан/этилацетат=5/1, SM: R_f=0,4; продукт: R_f=0,1) свидетельствовали о завершении реакции. Смесь концентрировали *в вакууме*. Остаток вносили в метил-трет-бутиловый эфир (25 л) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи (20 ч). Твердое вещество собирали путем фильтрования и сушили в сушильном шкафу с получением гидрохлорида 4-(((1r,4r)-4-аминоциклогексил)окси)-2-хлорбензонитрила (промежуточное соединение 7) (11,7 кг, 95% выход). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ (ppm) 1,41-1,59 (m, 4H), 2,00-2,11 (m, 4H), 3,05 (s, 1H), 4,48-4,55 (m, 1H), 7,14 (dd, J=8,8 Гц, J=2,4 Гц, 1H), 7,41 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,85 (d, J=8,8 Гц, 1H), 8,25 (s, 3H).

[469] *Стадия 4: 6-хлор-N-((1r,4r)-4-(3-хлор-4-цианофенокси)циклогексил)пиридазин-3-карбоксамид*. В 20 л реактор с рубашкой вносили 6-хлорпиридазин-3-карбоновую кислоту (0,490 кг, 3,09 моль, 1,00 экв.), промежуточное соединение 7 (0,888 кг, 3,09 моль, 1,00 экв.) и этилацетат (4,4 л, 9 об.). В течение 47 мин добавляли триэтиламин (1,565 кг, 15,5 моль, 5,0 экв.) и трубопроводы дозирующего насоса промывали этилацетатом (0,5 л, 1 об.). Температуру партии доводили до 15-25°C и к реакционной смеси в течение 70 мин дозированно добавляли ТЗР (3,93 кг 50% раствора, 6,2 моль, 2,00 экв.). Дозирующий насос промывали этилацетатом (0,5 л, 1 об.). Партию выдерживали при 19-20°C в течение 30 мин. Протекание реакции контролировали путем ВЭЖХ. Реакцию гасили путем добавления 1 н. водного раствора HCl (≈5 л, 1,6 экв.) в течение 45 мин. Суспензию перемешивали в течение ночи, а затем партию фильтровали на воронке Бюхнера с фильтровальной бумагой. Реактор и осадок на фильтре промывали водой (2 × 2,4 л, 2 × 5 об.) и этилацетатом (2 л, 4 об.). Влажный осадок повторно суспендировали в этилацетате (2,5 л, 5 об.) в течение 30 мин при комнатной температуре. Партию фильтровали и промывали этилацетатом (1,5 л, 3 об.). Тем не менее, проведенный во время реакции анализ ВЭЖХ влажного осадка не показал изменения содержания N-((1r,4r)-4-(3-хлор-4-цианофенокси)циклогексил)-6-гидроксипиридазин-3-карбоксиамида (гидроксильная примесь). Влажный осадок (1055 г) сушили в лотковой сушилке при 40-50°C с получением 0,96 кг промежуточного соединения 4 (79% выход). Содержание воды в партии по результатам КФ-титрования составляло 0,17 масс.%. ¹H-ЯМР спектр соответствовал назначенной структуре, и чистота по ВЭЖХ составляла 97,3% площади с 2,4% площади гидроксильной примеси.

[470] Неочищенное промежуточное соединение 4 (906 г) вносили в 10 л реактор с DMAc (2,72 л, 3 об.) и партию нагревали до 50,6°C. Добавляли IPAc (2,72 л, 3 об.) и партию выдерживали при 50°C в течение 1 ч. Температуру доводили до 20°C в течение 1,5 ч, а затем партию фильтровали. Реактор и осадок на фильтре промывали IPAc (3 × 1,8 л, 3 × 2 об.). Влажный осадок (1,3 кг) сушили в лотковой сушилке при 30-35°C с получением 0,772 кг 6-

хлор-N-((1г,4г)-4-(3-хлор-4-цианофеноксид)циклогексил)пиридазин-3-карбоксамид (промежуточное соединение 4) (85% выход). ¹H-ЯМР спектр соответствовал назначенной структуре (см. ФИГ. 20), и чистота по ВЭЖХ составляла 98,6% площади с 1,3% площади гидроксильной примеси.

Пример 6: Синтез промежуточного соединения 5 второго поколения

[471] *Стадия 1: 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5,6-дифторизоиндолин-1,3-дион.* Смесь 4,5-дифторфталево́й кислоты (9,81 кг, 1,0 экв.), 3-аминопиперидин-2,6-диона (10,38 кг, 1,3 экв.), CH₃COOH (49 кг, 5 об.) дегазировали путем трехкратной продувки азотом. Затем добавляли CH₃COONa (5,375 кг, 1,35 экв.) и дегазировали путем трехкратной продувки азотом. Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч при 117-120°C. Результаты ВЭЖХ свидетельствовали о завершении реакции. Затем к смеси медленно добавляли H₂O (147 л, 15 об.) при 90°C-120°C. После охлаждения до 30°C реакционную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали водой (20 л, 2 об.) × 2. Осадок на фильтре собирали и сушили при 50°C с получением 12,6 кг 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5,6-дифторизоиндолин-1,3-диона (промежуточное соединение 8) в виде беловатого твердого вещества с 88,2% выходом. ¹H-ЯМР соответствовал спектру сравнения (ФИГ. 19).

[472] *Стадия 2: трет-бутил-4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-фтор-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-карбоксилат.* В 100 л реактор с рубашкой вносили промежуточное соединение 8 (4,50 кг, 15,30 моль, 1,00 экв.), бикарбонат натрия (1,542 кг, 18,35 моль, 1,20 экв.), Вос-пиперазин (3,134 кг, 16,82 моль, 1,10 экв.) и NMP (22,5 л, 5 об.). Партию перемешивали при 125 об/мин. Температуру партии доводили до 90°C в течение 4 ч. Партию перемешивали при 90°C в течение 16,5 ч. Протекание реакции контролировали путем ВЭЖХ. Партию охлаждали в течение примерно 2 ч до 24°C. Охлажденную реакционную смесь переносили из реактора в бутылку и реактор очищали метанолом, ацетоном, а затем водой. В реактор вносили воду (43,2 л, 9,6 об.) и ацетонитрил (1,8 л, 0,4 об.). Температуру партии доводили до 20°C. Смесь продуктов в бутылки дозированно добавляли в гасящий раствор в течение 2 ч, поддерживая температуру при 15-25°C. Суспензию осажденного продукта переносили в нутч-фильтр. Реактор и осадок на фильтре промывали водой (2 × 22,5 л, 2 × 5 об.) и осадок на фильтре кондиционировали в атмосфере азота в течение ночи. Влажный осадок (18,6 кг) сушили в лотковой сушилке при 40-45°C в течение 11 дней с получением 7,05 кг трет-бутил-4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-фтор-1,3-диоксоиндолин-5-ил)пиперазин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 9) (100% выход). Содержание воды в партии по результатам КФ-титрования составляло 0,6 масс.%, и эффективность синтеза по результатам ¹H-ЯМР (d₆-DMCO) составляла 84,7 масс.%. ¹H-ЯМР спектр соответствовал назначенной структуре (см. ФИГ. 21), и чистота по ВЭЖХ составляла 98,6% площади.

[473] *Стадия 3: гидрохлорид 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фтор-6-(пиперазин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона.* Реактор Pfaudler объемом 30 галлонов (114 л) оснащали скруббером с гидроксидом натрия (2 М). В реактор вносили 3 М раствор хлористоводородной кислоты в метаноле (70 л, 10 об.). Партию перемешивали при 75

об/мин. Температуру партии доводили до 31,7°C в течение 30 мин. Промежуточное соединение 9 (7,00 кг, 15,20 моль) и метиленхлорид (28 л, 4 об.) вносили в 40 л бутыль. Суспензию перемешивали для растворения промежуточного соединения 9. Раствор промежуточного соединения 9 вносили в реактор объемом 30 галлонов (114 л) в течение 6,5 ч, поддерживая температуру при 30-40°C. Партию выдерживали при 35°C в течение 21 ч. Протекание реакции контролировали путем ВЭЖХ. Партию охлаждали до 17,4°C в течение примерно 30 мин. Суспензию фильтровали на нутч-фильтре. Реактор и осадок на фильтре промывали смесью метанола (15,75 л) и метиленхлорида (5,25 л). Влажный осадок (7,1 кг) сушили в лотковой сушилке при 40-50°C с получением 5,14 кг продукта (85% выход). Содержание воды в партии по результатам КФ-титрования составляло 3,4 масс.%, и эффективность синтеза по результатам ¹H-ЯМР (d₆-ДМСО) составляла 92,4 масс.%. ¹H-ЯМР спектр соответствовал назначенной структуре, и чистота по ВЭЖХ составляла 97,5% площади.

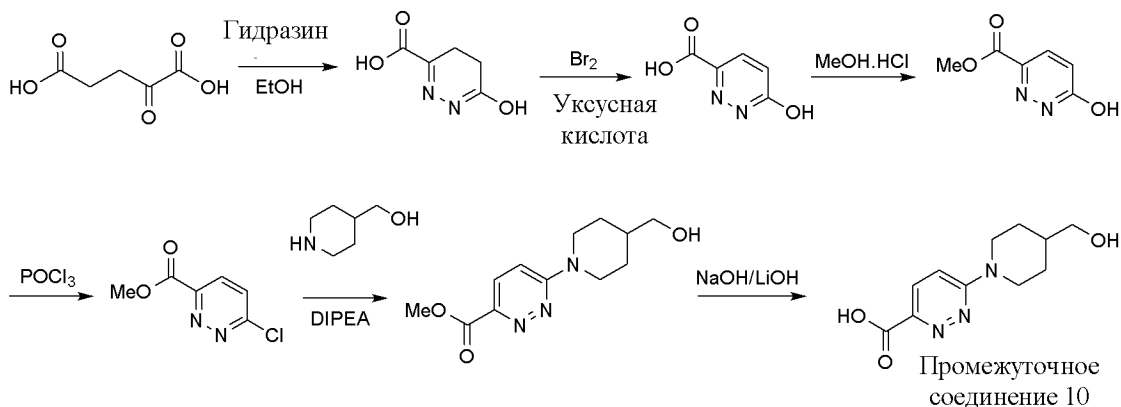
[474] Затем партию повторно очищали. В 100 л реактор с рубашкой вносили предыдущий продукт (4,95 кг, 12,5 моль) и диметилацетамид (15,0 л, 3 об.). Температуру партии доводили до 55°C. К партии одной порцией добавляли воду (8,4 л, 1,7 об.) и температуру повторно доводили до 55-65°C. Смесью перемешивали в течение 44 мин с получением прозрачного раствора. В партию добавляли 2-пропанол (40 л, 8 об.) в течение 1 ч, поддерживая температуру выше 45°C. В партию при 55°C вносили заправку промежуточного соединения 5 (5 г). Партию выдерживали при 45-55°C в течение 20 мин и охлаждали в течение 1 ч до 25°C. Партию выдерживали в течение 17,5 ч при 20-25°C. Суспензию фильтровали на нутч-фильтре. Реактор и осадок на фильтре промывали 2-пропанолом (25 л, 5 об.). Осадок на фильтре еще раз промывали 2-пропанолом (25 л, 5 об.). Влажный осадок (5,8 кг) сушили в лотковой сушилке при 40-50°C с получением 3,95 кг продукта (79% выход). Содержание воды в партии по результатам КФ-титрования составляло 2,1 масс.%, и эффективность синтеза по результатам ¹H-ЯМР (d₆-ДМСО) составляла 98,2 масс.%. ¹H-ЯМР спектр представляли на ФИГ. 22, и чистота по ВЭЖХ составляла 99,8% площади.

СИНТЕЗ ТРЕТЬЕГО ПОКОЛЕНИЯ

Пример 7: Синтез соединения А третьего поколения

[475] *Стадия 1: 6-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)тиридазин-3-карбоновая кислота (промежуточное соединение 10)*. Способ синтеза промежуточного соединения 10 представлен ниже на схеме 7.

Схема 7. Способ синтеза промежуточного соединения 10



[476] Стадия 2: *N*-((1*r*,4*r*)-4-(3-хлор-4-цианофенокси)циклогексил)-6-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)пиридазин-3-карбоксамид. В 30 л реактор с рубашкой, оснащенный механической мешалкой, термометром и системой выпуска азота, вносили 6-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)пиридазин-3-карбоновую кислоту (промежуточное соединение 10) (500 г, 2,11 моль, 1 экв.), гидрохлорид 4-(((1*r*,4*r*)-4-аминоциклогексил)окси)-2-хлорбензонитрила (промежуточное соединение 7) (654 г, 2,28 моль, 1,08 экв.) и DMAc (2,5 л, 5 об.). К смеси добавляли DIPEA (1,092 кг, 8,43 моль, 4 экв.) и этилцианогидроксииминоацетат (314 г, 2,21 моль, 1,05 экв.). К суспензии сразу добавляли 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид (EDCI) (525 г, 2,74 моль, 1,3 экв.). Температуру реакционной смеси увеличивали до ~40°C. Реакционную смесь выдерживали при внутренней температуре ~40°C в течение ~3 ч. Протекание реакции контролировали путем КПП.

[477] Реакционную смесь разбавляли IPAc (5 л, 10 об.) и H₂O (DI, 5 л, 10 об.). Внутреннюю температуру доводили до 50 ± 5°C при энергичном перемешивании двухфазной смеси. Смесь выдерживали при 50°C в течение 15 минут при перемешивании. Водную фазу сливали и органическую фазу промывали H₂O (3 × 5 л, 3 × 10 об.) при 50°C. Органическую фазу переносили в бутылку. Водную фазу переносили в реактор и промывали IPAc (2,5 л, 5 об.) при 50 ± 5°C. Все органические фазы объединяли и переносили в реактор (начальное КФ-значение: 19754 ppm). Органическую фазу концентрировали до ~3 л (КФ-значение: 4436 ppm). К смеси добавляли IPAc (5 л, 10 об.) и продолжали перегонку до конечного объема 3 л (КФ-значение: 1169 ppm, <3000 ppm). Из смеси осаждался густой твердый остаток. Густую суспензионную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение дополнительных 18 часов. Суспензию фильтровали и влажный осадок промывали IPAc (2 × 5 л, 2 × 2,5 об.). Осадок выдерживали в вакууме в течение 1,5 часов. Осадок дополнительно сушили в вакуумном сушильном шкафу при 35°C до достижения постоянной массы. *N*-((1*r*,4*r*)-4-(3-Хлор-4-цианофенокси)циклогексил)-6-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)пиридазин-3-карбоксамид (промежуточное соединение 2) (830 г, 84% практический выход, 99,2% чистота по ВЭЖХ, RRT 1,11: ~0,13%). ¹H-ЯМР спектр представляли на ФИГ. 23.

[478] Стадия 3: *N*-((1*r*,4*r*)-4-(3-хлор-4-цианофенокси)циклогексил)-6-(4-формилпиперидин-1-ил)пиридазин-3-карбоксамид. В 30 л реактор с рубашкой, оснащенный

механической мешалкой, термометром и системой выпуска азота, вносили промежуточное соединение 2 (700 г, 1,49 моль, 1 экв.), а затем ДХМ (5,6 л, 8 об.). К прозрачному раствору добавляли NaHCO_3 (189 г, 2,25 моль, 0,27 масс.%), NaBr (168 г, 1,63 моль, 0,24 масс.%) и воду (DI, 3,5 л, 5 об.) при комнатной температуре. Двухфазную смесь охлаждали до $<5^\circ\text{C}$. К реакционной смеси сразу добавляли раствор ТЕМРО (23 г, 0,015 моль, 0,0033 масс.%) в ДХМ (1,4 л, 2 об.) (не наблюдали экзотермического эффекта). К реакционной смеси порциями добавляли раствор NaOCl (2,18 кг, 3,12 масс.%), поддерживая внутреннюю температуру $<5^\circ\text{C}$. Протекание реакции контролировали путем КПП и ВЭЖХ. К реакционной смеси добавляли дополнительную порцию NaOCl (0,293 кг, 0,5 масс.%).

[479] Перемешивание останавливали и слои разделяли. Органическую фазу сливали и собирали в чистой бутылки. Водную фазу повторно экстрагировали с применением ДХМ (1,4 л, 2 об.) и собирали органический слой. Водную фазу отбрасывали. Органическую фазу переносили в реактор и промывали раствором Na_2SO_3 (0,5 М, 2,94 л, 4.2 об.). Получали толстую эмульсию. К смеси добавляли солевой раствор (1 л). Наблюдали частичное разделение водной фазы. Прозрачную водную фазу удаляли и к эмульсии добавляли ТГФ (1,3 л, 10% относительно объема эмульсии). Перемешивание останавливали через 10 мин и слои разделяли. Водную фазу повторно экстрагировали с применением ДХМ (1,4 л, 2 об.). Органическую фазу собирали и водную фазу отбрасывали. Все органические фазы переносили в реактор. В реактор вносили АЦН (2,94 л, 2 об.) и смесь перегоняли при пониженном давлении до конечного объема 4,5 л. В реактор вносили АЦН (5,7 л, 8,1 об.) и продолжали перегонку. Результаты КПП образца демонстрировали, что оставалось 7 масс.% ДХМ относительно промежуточного соединения 3. В реактор вносили АЦН (4,2 л, 6 об.) и продолжали перегонку до конечного объема 4 л. Протекание перегонки контролировали путем КПП. Температуру партии доводили до 18°C . К партии добавляли АЦН (3 л, 4,2 об.), общий объем АЦН составлял 7 л (10 об.). К смеси добавляли воду (DI, 7 л, 10 об.) и смесь перемешивали при 18°C в течение 18 часов перед фильтрованием. Продукт фильтровали на воронке Бюхнера и влажный осадок выдерживали в вакууме в течение 45 мин. Осадок переносили в стеклянный лоток и дополнительно сушили в вакуумном сушильном шкафу при $35 \pm 5^\circ\text{C}$ до постоянной массы. *N*-((1*r*,4*r*)-4-(3-Хлор-4-цианофенокси)циклогексил)-6-(4-формилпиперидин-1-ил)пиридазин-3-карбоксамид (промежуточное соединение 3) (676 г, 96% выход, содержание АЦН 0,96 масс.%, эффективность 94 масс.%, чистота по ВЭЖХ 96%, 1,93% промежуточного соединения 2). ^1H -ЯМР спектр представляли на ФИГ. 24.

[480] Стадия 4: *N*-((1*r*,4*r*)-4-(3-хлор-4-цианофенокси)циклогексил)-6-(4-((4-(2-(2,6-диоксотиперидин-3-ил)-6-фтор-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)типеразин-1-ил)метил)типеридин-1-ил)тиридазин-3-карбоксамид. В чистый, сухой, 10 л стеклянный реактор с рубашкой, оснащенный регулятором температуры, термометром, механической мешалкой и системой выпуска азота, вносили диметилацетамид (1,24 л, 2,75 об.) и триацетоксиборгидрид натрия (528 г, 2,42 экв.). Полученную суспензию охлаждали до $5 \pm 5^\circ\text{C}$.

[481] В чистый, сухой, 30 л стеклянный реактор с рубашкой, оснащенный регулятором температуры, термометром, механической мешалкой и системой выпуска азота, вносили диметилацетамид (2,2 л, 4,9 об.), промежуточное соединение 5 (450 г, 90,7 масс.%) и промежуточное соединение 3 (563 г, 94 масс.%, 1,1 экв.). Внутреннюю температуру доводили до $0 \pm 5^\circ\text{C}$, а затем добавляли триметиламин (315 мл) в течение 40 мин, поддерживая внутреннюю температуру $<5^\circ\text{C}$. Содержимое реактора, содержащего промежуточное соединение 5 и промежуточное соединение 3, переносили в реактор, содержащий триацетоксиборгидрид натрия, в течение 40 мин, поддерживая внутреннюю температуру $5 \pm 5^\circ\text{C}$. После завершения переноса реактор промывали диметилацетамидом (DMAC) (225 л, 0,5 об.) и промывную жидкость переносили в другой реактор. Партию перемешивали в течение дополнительного 1 часа при $5 \pm 5^\circ\text{C}$. Протекание реакции контролировали путем КПП.

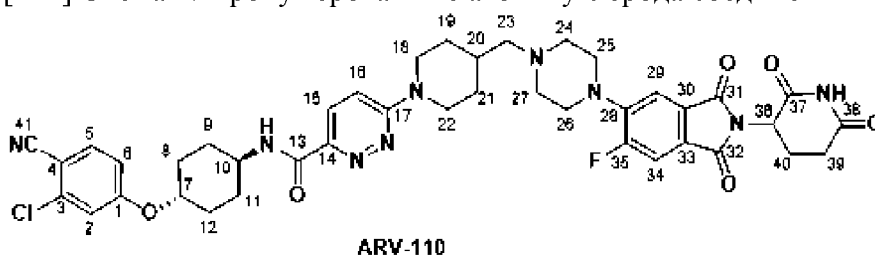
[482] В чистый, сухой, 30 л стеклянный реактор с рубашкой, оснащенный регулятором температуры, термометром и системой выпуска азота, вносили этанол (5,5 л, 12,1 об.) и очищенную воду (5,6 л, 12,4 об.). Внутреннюю температуру доводили до $15 \pm 5^\circ\text{C}$. Содержимое реактора, содержащего реакцию смесь, переносили в новый реактор в течение 1 часа, поддерживая внутреннюю температуру $<20^\circ\text{C}$. После завершения переноса прежний реактор промывали DMAC (200 мл, 0,5 об.) и промывную жидкость переносили во второй реактор. Температуру партии доводили до 50°C , а затем партию выдерживали при указанной температуре в течение дополнительного 1 ч. Партию охлаждали до 20°C в течение 81 мин, выдерживали при указанной температуре в течение 1, а затем осажденное твердое вещество выделяли путем вакуумного фильтрования. Реактор промывали смесью этанол/очищенная вода 1:1 ($2 \times 2,9$ л, $2 \times 6,4$ об.) и промывную жидкость применяли для промывания осадка на фильтре. Влажный осадок дополнительно промывали этанолом ($2 \times 2,9$ л, $2 \times 6,4$ об.). После кондиционирования на фильтре в течение 1 ч влажный осадок (неочищенное соединение А) переносили в три стеклянных сушильных лотка и сушили в вакуумном сушильном шкафу при 50°C в течение 3 дней. Постоянная масса не достигалась.

[483] В чистый, сухой, 30 л стеклянный реактор с рубашкой, оснащенный регулятором температуры, термометром, механической мешалкой, конденсатором, регулятором вакуума и системой выпуска азота, вносили дихлорметан (15 л, 16,2 об.), метанол (1,66 л, 1,8 об.) и неочищенное соединение А (925 г, 1 масс.). Партию перемешивали до полного растворения. Партию очищали при помощи 0,4-микронного проходного фильтра, а затем перегоняли в вакууме (темп. рубашки 65°C) при добавлении этанола (5,6 л, 8 об.) с такой скоростью, чтобы поддерживался общий объем $\approx 18,5$ л. К партии добавляли затравочные кристаллы соединения А (1,85 г, 0,0025 масс.), суспендированные в этаноле (120 мл). Продолжали перегонку в вакууме (темп. рубашки 65°C) при добавлении этанола (10 л, 10 об.) с такой скоростью, чтобы поддерживался общий объем ≈ 18 л. Протекание перегонки контролировали путем КПП. Партию перемешивали при $20 \pm 5^\circ\text{C}$ в течение 18 ч, а затем осажденное твердое вещество выделяли путем

вакуумного фильтрования. Влажный осадок дополнительно промывали очищенной водой (2×2 л, 2×2 об.) и этанолом (2×2 л, 2×2 об.). Влажный осадок сушили в вакууме при 25°C в течение ≈ 24 ч до достижения постоянной массы. Выделенный N-((1г,4г)-4-(3-хлор-4-цианофенокси)циклогексил)-6-(4-((4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-фтор-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиридазин-3-карбоксамид (соединение А) (850 г, 100%). Анализ ВЭЖХ: 99,22% площади (ФИГ. 18). ^1H -ЯМР спектр представляли на ФИГ. 25.

Пример 8. Определение структуры и других физических характеристик соединения А

[484] Схема 8. Пронумерованные атомы углерода соединения А.



[485] В молекуле соединения А присутствует один стереогенный центр на атоме углерода в положении 36. Исходные материалы для соединения А получали из ахиральных соединений-предшественников, поэтому молекула являлась рацемической.

[486] Углеродные центры в положениях 10 и 7 являлись *мезо-центрами* и по определению не имели хиральности. 1,4-*Транс*-связь амида и простого эфира у атомов углерода в положениях 10 и 7, соответственно, подтверждалась данными ^1H -ядерно-магнитного резонанса (ЯМР) в сочетании с 2D-ЯМР ЯЭО.

[487] Лекарственное вещество охарактеризовывали с применением различных спектроскопических методов (^1H -ЯМР, ^{13}C -ЯМР, масс-спектрометрия (МС) и инфракрасная спектроскопия (ИК)), все из которых подтверждали химическую структуру.

[488] ЯМР-спектроскопия

[489] ^1H - и ^{13}C -ЯМР спектры сравнения соединения А получали в растворителе для ЯМР, дейтерированном диметилсульфоксиде (DMSO-d_6). Спектры получали на спектрометре Bruker 500 МГц. ^1H -ЯМР спектр представляли на ФИГ. 4. ^{13}C -ЯМР спектр соединения А представляли на ФИГ. 5. Отнесение химических сдвигов для обоих спектров также представлено в таблице 3.

[490] Резонансы в обоих ^1H - и ^{13}C -спектрах относили на основании ^1H - ^1H COSY, ^1H - ^{13}C скорректированных HSQC и ^1H - ^{13}C HMBC экспериментов. Все полученные данные ЯМР подтверждали структуру соединения А.

[491] Таблица 3. ^1H - и ^{13}C -ЯМР: Химические сдвиги соединения А

Положение ^a	^1H химический сдвиг ^{b, c} , интегр., мультиплетность, J (Гц) ^d	^{13}C химический сдвиг ^b , J (Гц)
1	--	161,7
2	7,37, 1H, d (2,39)	116,8

3	--	137,0
4	--	103,2
5	7,84, 1H, d (8,77)	135,7
6	7,12, 1H, dd (8,80, 2,39)	115,4
7	4,51, 1H, m	75,6
8, 12	1,50, 2H, m; 2,09, 2H, ушир. d (10,14)	29,8
9, 11	1,63, 2H, aq; 1,88, 2H, перекрывающийся ушир. ad	29,4
10	3,85, 1H, m	47,0
10-NH	8,56, 1H, d (8,21)	--
13	--	162,5
14	--	144,2
15	7,79, 1H, d (9,55)	126,2
16	7,32, 1H, d (9,71)	112,3
17	--	159,9
18, 22	4,47, 2H, ушир. d (12,97); 3,01, 2H, t (11,78)	44,4
19, 21	1,82, 2H, ушир. d (11,49); 1,12, 2H, m	29,8
20	1,90, 1H, перекрывающийся ушир. ad	32,6
23	2,21, 2H, d (7,04)	63,6
24, 27	2,53, 4H, ушир. s	52,8
25, 26	3,24, 4H, ушир. s	49,6
28	--	145,3 ($^2J_{C-F}=8,55$)
29	7,44, 1H, d ($^4J_{H-F}=7,38$)	113,5
30	--	128,7
31	--	166,6
32	--	166,1
33	--	123,3 ($^3J_{C-F}=9,61$)
34	7,71, 1H, d ($^3J_{H-F}=11,43$)	111,9 ($^2J_{C-F}=24,92$)
35	--	157,3 ($^1J_{C-F}=253,69$)
36	5,10, 1H, dd (12,87, 5,41)	49,0
37	--	169,9
37-NH	11,09, 1H, s	--
38	--	172,7
39	2,59, 1H, m; 2,88, 1H, m	30,9
40	2,02, 1H, m; 2,51, 1H, перекрывающийся m;	22,1
41	--	116,4

ЯМР=ядерно-магнитный резонанс

^a Нумерация, применяемая в структуре, предназначена для удобства и может не

соответствовать номенклатуре ИЮПАК.

^b Химические сдвиги ¹H- и ¹³C-ЯМР относятся к резонансам, связанным с растворителем для ЯМР при 2,49 и 39,5 ppm, соответственно.

^c d=дублет, dd=дублет дублетов, m=мультиплет, s=синглет, t=триплет, ушир.=уширенный, aq=кажущийся квартет, ad=кажущийся дублет.

^d Константы связи 1H-1H в герцах приведены в скобках.

[492] Масс-спектрометрия

[493] Анализы масс-спектрометрии (МС) высокого разрешения соединения А проводили при помощи проточно-инжекционного анализа с применением электрораспыления положительно заряженных ионов [масс-спектрометрия высокого разрешения с ионизацией электрораспылением (ИЭР-МСВР)] на приборе Thermo Orbitrap MS в режиме преобразования Фурье.

[494] Масс-спектр высокого разрешения соединения А представляли на ФИГ. 6, и основные пики, полученные в результате МС/МС фрагментации исходного иона 812,308, представляли на ФИГ. 7.

[495] Проводили дополнительную фрагментацию наблюдаемых при МС/МС ионов (МС³) с получением карты ионов, представленной на ФИГ. 8. Точно измеренные массы всех наблюдаемых ионов находились в пределах 4 ppm от теоретических значений, и карта ионов служила для дополнительного подтверждения структуры соединения А.

[496] Инфракрасная спектрометрия

[497] Инфракрасный спектр соединения А получали на ИК-Фурье спектрометре Bomem MB-102, оснащенный алмазным зондом НПВО DuraSamplIR. Спектр представляли на ФИГ. 9 вместе со списком наблюдаемых пиков. Ключевыми отличительными признаками, которые дополнительно подтверждали структуру соединения А, являлись полосы при 2225 см⁻¹, представляющие нитрильное валентное колебание, и пять пиков между 1774 и 1594, которые представляют собой четыре имид-карбонильные валентные колебания и амид-карбонильное валентное колебание. Характеристическая область от 1500 до 800 см⁻¹ демонстрировала отчетливую сигнатуру, по которой можно идентифицировать соединение А.

Пример 9: Краткое описание исследований по определению распределения частиц по размеру для соединения А

[498] Статистические данные о размере частиц для партии 12070-C-01-72-01 соединения А, которую применяли для получения лекарственного продукта для применения в клинических исследованиях, представляли в таблице 4.

[499] Таблица 4. Распределения частиц по размеру для соединения А

Партия	D (4,3) мкм	D (10) мкм	D (50) мкм	D (90) мкм
12070-C-01-72-01	43	6	24	93

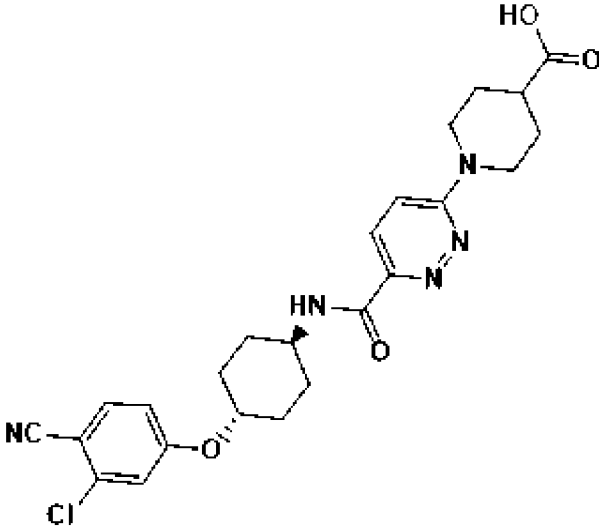
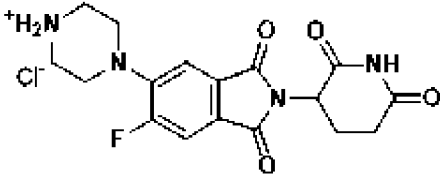
Пример 10. Примеси в способе получения соединения А второго поколения

[500] Партии лекарственного вещества соединения А содержали низкие уровни примесей. Структуру и происхождение каждой известной примеси представляли в таблице 5. Остаточные уровни растворителей, применяемых на последних стадиях синтеза,

находились в пределах, установленных в Международным советом по гармонизации (ICH) Q3C: «Impurities: Guidelines for Residual Solvents». Остаточные элементарные металлы соответствовали пределам, описанным в Фармакопее США (USP) <232/233> для лекарственного препарата, и соответствовали принципам, описанным в руководствах по элементарным примесям Управления по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами (FDA) и ICH (ICH Q3D).

[501] Таблица 5. Технологические примеси в лекарственном веществе соединения А

Соединение	Структура	Происхождение
Промежуточное соединение 3		Непрореагировавший исходный материал со стадии 3 (восстановительное аминирование)
Промежуточное соединение 2		Технологическая примесь в промежуточном соединении 3 и может образовываться как побочный продукт восстановительного аминирования на стадии 3. Данная примесь также является метаболитом в микросомах печени самок мышей

Соединение	Структура	Происхождение
Примесь 1		Технологическая примесь, полученная в результате переокисления промежуточного соединения 2 на стадии 2. Данная примесь также является метаболитом в микросомах и гепатоцитах печени самцов человека, обезьян, собак, крыс и мышей
Промежуточное соединение 5		Непрореагировавший исходный материал со стадии 3 (восстановительное аминирование)

Пример 11. Аналитические процедуры в способе получения соединения А

[502] Краткое описание конкретных аналитических способов идентификации соединения А представлено ниже.

[503] ВЭЖХ для идентификации, количественного анализа и определения примесей

[504] Данный способ представляет собой метод высокоэффективной обращенно-фазовой жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), разработанный для количественного анализа и определения состава примесей соединения А для испытания на высвобождение и стабильность. Способ квалифицировали для его предполагаемых применений. Проводили исследования принудительной деградации и применяли их для квалификации указанного способа в качестве показателя стабильности. Параметры ВЭЖХ перечисляли ниже в таблице 6.

[505] Таблица 6. Параметры ВЭЖХ

Колонка:	Waters Atlantis Т3, 4,6×150 мм, 3 мкм
Температура колонки:	45°С
Температура образца:	температура окружающей среды
Детектирование:	220 нм и 260 нм
Подвижная фаза А:	0,1% ТФК в воде
Подвижная фаза В:	0,05% ТФК в 75/25 смеси ацетонитрил/метанол
Расход:	1,0 мл/минута
Объем впрыска:	10,0 μл
Время сбора данных:	36 минут
Время анализа:	28 минут

[506] Градиент:

Время (минуты)	% А	% В
0	95,0	5,0
1,00	95,0	5,0
10,0	55,0	45,0
20,10	45,0	55,0
24,10	5,0	95,0
28,00	5,0	95,0
28,01	95,0	5,0
36,00	95,0	5,0

[507] Способ ГХ

[508] Данный способ представляет собой способ газовой хроматографии (ГХ), применяемый для определения остаточных растворителей в лекарственном веществе соединения А. Хроматографические параметры перечисляли ниже в таблице 7.

[509] Таблица 7. Параметры ГХ для способа

Колонка	DB-624 (60 м x 0,32 мм ID x 1,8 мкм)		
Газ-носитель	N ₂		
Температура ПИД	280°C		
Расход подпитки (N ₂)	30 мл/мин		
Расход H ₂	40 мл/мин		
Расход воздуха	400 мл/мин		
Режим регулирования	Линейная скорость		
Программа температуры колонки	Линейное изменение	Темп. (°C)	Время удержания
	-	45	5 мин
	10°C/мин	220	3 мин
Температура инжектора	200°C		
Коэффициент деления потока	10:1		
Разбавитель	NMP		
Время анализа	25,5 мин		

ПИД=пламенно-ионизационный детектор; ГХ=газовая хроматография; темп.=температура

[510] Аналитические процедуры для количественного анализа, определения примесей и остаточных растворителей в лекарственном веществе соединения А успешно квалифицировали. Критерии квалификации приведены в методах. Квалификацию для метода высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) разрабатывали для гарантирования того, что метод ВЭЖХ подходит для его предполагаемого применения для количественного анализа и определения примесей. Способ квалифицировали по специфичности, пределу обнаружения (LOD), пределу количественного определения (LOQ), линейности, точности и стабильности раствора. Критерии приемлемости устанавливали для каждого исследуемого параметра. Исследования принудительной

деградации свидетельствовали, что способ ТМ05187 является показателем стабильности и подходит для контролирования количественного анализа и определения примесей соединения А во время исследований стабильности.

Квалификацию для метода газовой хроматографии (ГХ) разрабатывали для гарантирования того, что метод подходит для его предполагаемого применения для определения остаточных растворителей. Способ квалифицировали по специфичности, чувствительности, линейности и воспроизводимости.

Пример 12. Исследования стабильности соединения А

[511] Продолжали экспериментальное исследование стабильности соединения А. Стабильность соединения А исследовали при 5°C, 25°C/60% ОВ и 40°C/75% ОВ с точками отбора проб через 1, 2, 3 и 6 месяцев. Образцы анализировали с применением способа, являющегося показателем стабильности, TEST-05187 (высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ)).

[512] Критическими характеристиками качествами лекарственного вещества соединения А, которые контролировали, являлись внешний вид, чистота, количественное содержание (масс.%), содержание примесей, содержание воды и рентгеновская порошковая дифрактограмма (XRPD). Емкость и система укупорки для исследования стабильности состояли из двойных пластиковых (ПЭ) пакетов, помещенных в емкость из полиэтилена высокой плотности (ПЭВП). Данные указанного исследования представляли в таблицах 8, 9 и 10.

[513] Таблица 8. Данные по стабильности соединения А при хранении при 5°C ± 3°C

Испытание	В дату получения:	Начальная дата¹	Начальная дата+1 месяц	Начальная дата+2 месяца
Внешний вид	Желтое твердое вещество	Желтое твердое вещество	Желтое твердое вещество	Желтое твердое вещество
Содержание воды (масс.%)	0,27	0,86	0,85	1,0
Анализ ВЭЖХ (масс.%)	97,7	99,5	97,4	97,4
Чистота по ВЭЖХ (%)	98,0	98,4	98,4	98,4
Примеси по ВЭЖХ (%)				
RRT 0,50 (промежуточное соединение 5)	0,06	0,06	0,05	0,05
RRT 0,89	0,07	0,08	0,07	0,07
RRT 0,90	Н/О	<ПКО	<ПКО	<ПКО
RRT 0,92	0,07	0,06	<ПКО	0,06

RRT 0,94	H/O	H/O	H/O	<ПКО
RRT 0,96 (промежуточное соединение 2)	0,16	0,18	0,18	0,17
RRT 1,02	0,39	0,38	0,33	0,29
RRT 1,04 (промежуточное соединение 3)	0,12	0,11	0,09	<ПКО
RRT 1,05 (примесь 1)	<ПКО	H/O	H/O	H/O
RRT 1,07	0,19	0,15	0,15	0,15
RRT 1,23	0,06	0,06	0,05	<ПКО
RRT 1,32	H/O	H/O	H/O	0,05
RRT 1,36 (промежуточное соединение 9)	0,05	H/O	<ПКО	<ПКО
RRT 1,39	0,67	0,45	0,58	0,61
RRT 1,54	H/O	<ПКО	<ПКО	<ПКО
Общее содержание примесей (%)	2,0	1,3	1,5	1,5
XRPD	Кристаллическое	Кристаллическое	Кристаллическое	Кристаллическое
	е	е	е	е

¹примерно через 3 месяца после даты получения

ВЭЖХ=высокоэффективная жидкостная хроматография; H/O= \leq 0,02%; ПКО=0,05%; XRPD=порошковая рентгеновская дифрактограмма

[514] Таблица 9. Данные по стабильности соединения А при хранении при 25°C \pm 2°C/60% ОВ \pm 5%

Испытание	В дату получения:	Начальная дата ¹	Начальная дата+1 месяц	Начальная дата+2 месяца
Внешний вид	Желтое твердое вещество	Желтое твердое вещество	Желтое твердое вещество	Желтое твердое вещество
Содержание воды	0,27	0,86	0,93	1,2
Анализ ВЭЖХ (масс.%)	97,7	99,5	97,3	97,5
Чистота по ВЭЖХ (%)	98,0	98,4	98,3	98,3
Примеси по ВЭЖХ (%)				
RRT 0,50	0,06	0,06	0,05	0,05

(промежуточное
соединение 5)

RRT 0,89	0,07	0,08	0,07	0,07
RRT 0,90	H/O	<ПКО	<ПКО	<ПКО
RRT 0,92	0,07	0,06	0,07	0,06
RRT 0,94	H/O	H/O	H/O	<ПКО
RRT 0,96	0,16	0,18	0,18	0,17

(промежуточное
соединение 2)

RRT 1,02	0,39	0,38	0,34	0,28
RRT 1,04	0,12	0,11	0,07	<ПКО

(промежуточное
соединение 3)

RRT 1,05 (примесь 1)	<ПКО	H/O	H/O	H/O
RRT 1,07	0,19	0,15	0,15	0,15
RRT 1,23	0,06	0,06	0,05	0,05
RRT 1,32	H/O	H/O	H/O	<ПКО
RRT 1,36	0,05	H/O	<ПКО	H/O

(промежуточное
соединение 9)

RRT 1,39	0,67	0,45	0,57	0,65
RRT 1,54	H/O	<ПКО	<ПКО	<ПКО
Общее содержание примесей (%)	2,0	1,3	1,6	1,5

XRPD	Кристаллическое	Кристаллическое	Кристаллическое	Кристаллическое
-------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------

¹примерно через 3 месяца после даты получения

ВЭЖХ=высокоэффективная жидкостная хроматография; H/O=<0,02%; ПКО=0,05%; XRPD=порошковая рентгеновская дифрактограмма

[515] Таблица 10. Данные по стабильности соединения А при хранении при 40°C ± 2°C/75% ОВ ± 5%

Испытание	В дату получения:	Начальная дата¹	Начальная дата+1 месяц	Начальная дата+2 месяца
Внешний вид	Желтое твердое вещество	Желтое твердое вещество	Желтое твердое вещество	Желтое твердое вещество
Содержание воды	0,27	0,86	1,0	1,3
Анализ ВЭЖХ (масс.%)	97,7	99,5	97,3	97,2
Чистота по ВЭЖХ (%)	98,0	98,4	98,3	98,3

Примеси по ВЭЖХ (%)

RRT 0,50 (промежуточное соединение 5)	0,06	0,06	0,05	0,06
RRT 0,89	0,07	0,08	0,06	0,06
RRT 0,90	H/O	<ПКО	<ПКО	<ПКО
RRT 0,92	0,07	0,06	0,07	0,07
RRT 0,94	H/O	H/O	H/O	<ПКО
RRT 0,96 (промежуточное соединение 2)	0,16	0,18	0,18	0,18
RRT 1,02	0,39	0,38	0,34	0,28
RRT 1,04 (промежуточное соединение 3)	0,12	0,11	0,08	<ПКО
RRT 1,05 (примесь 1)	<ПКО	H/O	H/O	H/O
RRT 1,07	0,19	0,15	0,14	0,14
RRT 1,23	0,06	0,06	0,05	0,06
RRT 1,32	H/O	H/O	H/O	<ПКО
RRT 1,36 (промежуточное соединение 9)	0,05	H/O	<ПКО	H/O
RRT 1,39	0,67	0,45	0,58	0,63
RRT 1,54	H/O	<ПКО	<ПКО	<ПКО
Общее содержание примесей (%)	2,0	1,3	1,6	1,5

XRPD	Кристаллическое	Кристаллическое	Кристаллическое	Кристаллическое
-------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------

¹примерно через 3 месяца после даты получения

ВЭЖХ=высокоэффективная жидкостная хроматография; H/O=<0,02%; ПКО=0,05%; XRPD=порошковая рентгеновская дифрактограмма

[516] Вывод: через 2 месяца во всех температурных режимах не наблюдали ни повышения содержания примесей, ни изменения свойств твердого вещества. Через 5 месяцев с даты получения не наблюдали повышения содержания примесей или изменения свойств твердого вещества. Наблюдали небольшое увеличение содержания воды.

Пример 13. Описание и состав таблетки соединения А

[517] Таблетки соединения А предназначались для перорального введения.

Таблетки, содержащие 5 мг и 35 мг лекарственного вещества, получали путем прессования массы 100 мг и 700 мг, соответственно, общего гранулята. Составы таблеток перечисляли ниже в таблице 11.

[518] Таблица 11. Состав 5 таблеток соединения А (5 мг и 35 мг)

Компонент и стандарт качества	Функция	Содержание			
		5 мг		35 мг	
		мг на единицу	% масс./масс.	мг на единицу	% масс./масс.
Соединение А	Активное вещество	5	5	35	5
Микрокристаллическая целлюлоза NF, Ph. Eur, JP	Наполнитель	45,5	45,5	318,5	45,5
Моногидрат лактозы NF/USP, Ph. Eur, JP	Наполнитель	45,5	45,5	318,5	45,5
Кроскармеллоза натрия NF, Ph. Eur, JP	Разрыхлитель	3	3	21	3
Диоксид кремния NF/USP, Ph. Eur, JP	Глидант	0,5	0,5	3,5	0,5
Стеарат магния NF, Ph. Eur, JP	Смазывающее вещество	0,5	0,5	3,5	0,5
Общая масса		100	100	700	100

NF/USP: национальный формуляр/фармакопея США; Ph. Eur.: европейская фармакопея; JP: японская фармакопея

Пример 14. Получение высушенного распылением дисперсионного промежуточного соединения.

[519] Множество композиций получали в небольших масштабах и оценивали как *in vitro* (например, растворение, стабильность и т.д.), так и *in vivo* (например, биодоступность, уровни воздействия и т.д.). Не наблюдалось никаких преимуществ дисперсий, которые содержали полимеры и/или поверхностно-активные вещества, по сравнению с чистым, высушенным распылением соединением А. Для сохранения простоты и максимизации содержания лекарственного средства применяли чистый, высушенный распылением АФИ.

[520] Готовили одну партию высушенного распылением промежуточного

соединения для технологического исследования и две партии для клинического исследования. Приведенную ниже информацию брали из протокола производства партии (MBR) GMP для первой партии для клинического исследования. Поскольку данную информацию брали из MBR, она относится к конкретным элементам оборудования. Нет оснований ожидать, что эквивалентное производственное оборудование не будет столь же эффективным.

[521] Способ получения высушенного распылением промежуточного соединения:

1. Из кристаллического твердого соединения А приготовьте 2,5% (масс./масс.) раствор соединения А в 90%/10% (масс./масс.) смеси дихлорметан/метанол;

2. Высушите раствор распылением в распылительной сушилке PSD-1 с применением сопла SK80-16 в следующих условиях:

Параметр	Целевое значение	Целевой диапазон
Температура на входе в сушилку	95°C	65-125°C
Температура на выходе из сушилки	37,5°C	32,5-42,5°C
Расход газа в системе	1850 г/мин	1550-2150 г/мин
Скорость подачи жидкости	180 г/мин	145-205 г/мин
Давление подачи жидкости	450 фунт/кв. дюйм изб. (3,10 МПа)	300-600 фунт/кв. дюйм изб. (2,07-4,14 МПа)

3. Твердое вещество соберите в циклонах и перенесите в лотковую сушилку для удаления остаточных количеств дихлорметана и метанола до уровней ниже уровней, рекомендованных ICH, с применением заданного линейного изменения температуры/влажности.

[522] Обновленный способ получения высушенной распылением дисперсии.

[523] Способ, описанный выше, дополнительно улучшали. Обновленный способ являлся следующим:

1. Из кристаллического твердого соединения А приготовьте 6% (масс./масс.) раствор соединения А в 93%/7% (масс./масс.) смеси дихлорметан/метанол;

2. Высушите раствор распылением в распылительной сушилке PSD-1 с применением сопла Schlick Model 121 в следующих условиях:

Параметр	Целевое значение	Целевой диапазон
Температура на входе в сушилку	95°C	65-125°C
Температура на выходе из сушилки	37,5°C	32,5-42,5°C
Расход газа в системе	1850 г/мин	1550-2150 г/мин

Температура конденсатора	-5°C	-10-0°C
Скорость подачи жидкости	180 г/мин	145-205 г/мин
Давление подачи жидкости	450 фунт/кв. дюйм изб. (3,10 МПа)	300-600 фунт/кв. дюйм изб. (2,07-4,14 МПа)

3. Твердое вещество соберите в циклонах и перенесите в фильтр-осушитель для удаления остаточных количеств дихлорметана и метанола до уровней ниже уровней, рекомендованных ICH, в вакууме при температуре от 40 до 60°C.

[524] Грануляционные смеси и таблетки чистого, высушенного распылением соединения А

[525] В таблице 12 ниже приводили состав первой партии таблеток, содержащих 5 мг и 35 мг соединения А, для клинического исследования, полученной в соответствии с GMP MBR. Фактические количества, применяемые в партии, соответствовали целевым уровням до указанного десятичного знака. В процентном отношении составы партии-предшественника для технологического исследования и второй партии для клинического исследования являлись одинаковыми, хотя абсолютные количества применяемых материалов отличались. Опять же, поскольку приведенную ниже информацию брали из MBR, она относится к конкретным элементам оборудования. Нет оснований ожидать, что эквивалентное производственное оборудование не будет столь же эффективным.

[526] Таблица 12. Состав первых партий таблеток чистого, высушенного распылением соединения А для клинических исследований

Идентификатор компонента	Номер компонента	Содержание компонента (масс.%)	Целевое количество в партии (г)	Функция
Высушенный распылением промежуточный продукт, на 100% состоящий из соединения А	1	5,00	750,0	Активный ингредиент
Микrokристаллическая целлюлоза (Avicel PH102)	2	45,50	6825,0	Наполнитель
Моногидрат лактозы (Fast Flo 316)	3	45,50	6825,0	Наполнитель
Кроскармеллоза натрия	4	3,00	450,0	Разрыхлитель

(Ac-Di-Sol)

Коллоидный диоксид

кремния	5	0,50	75,0	Глидант
(Syloid 244FP)				Смазывающее
Стеарат магния	6	0,25	37,5	вещество (интрагранулярное)

Суммарное**содержание в смеси****для 99,75 14962,5****предварительного****гранулирования**

Стеарат магния	7	0,25	37,5	Смазывающее вещество (экстрагранулярное)
----------------	---	------	------	--

Суммарное**содержание в****100,00 15000,0****конечной смеси**

[527] Способ получения таблеток чистого, высушенного распылением соединения А:

1. В бункерный смеситель внесите компоненты 1-5
2. Проверните смеситель 180 раз при 12 об/мин
3. Удалите комки из смеси путем переноса через U10 Comil с ситом 03032R в бункерный смеситель
4. Проверните смеситель 180 раз при 12 об/мин
5. Просейте компонент 6 через сито 20 меш и добавьте его в смеситель
6. Проверните смеситель 48 раз при 12 об/мин
7. Гранулируйте смесь при помощи роликового уплотнителя Gerteis с рифлеными роликами и 1,25 мм сетчатым гранулятором из квадратной проволоки
8. Соберите гранулированный материал в бункерном смесителе и внесите компонент 7, пропущенный через сито 20 меш
9. Проверните смеситель 48 раз при 12 об/мин с получением конечной смеси
10. Разделите конечную смесь между одним сосудом для таблеток, содержащих 5 мг соединения А, и другим сосудом для таблеток, содержащих 35 мг соединения А
11. При помощи 5-станционного пресса Korsch XL100 и 0,3403”×0,6807” овальной инструментальной оснастки спрессуйте таблетки, содержащие 35 мг соединения А, с подходящим усилием сжатия (~14 кН)

12. При помощи 10-станционного пресса Korsch XL100 и 0,25” инструментальной оснастки SRC спрессуйте таблетки по 5 мг с подходящим усилием сжатия (~4 кН)

[528] Размер частиц гранулята, применяемого для получения материалов для клинических исследований, не измеряли. Тем не менее, распределение частиц по размеру, определяемое путем ситового анализа, измеряли для партии для технологического исследования с применением того же процентного состава и аналогичного оборудования и представляли на ФИГ. 10.

Пример 15. Лекарственный продукт соединения А.

[529] Таблетки, содержащие 5 мг и 35 мг соединения А, получали из общего гранулята высушенного распылением аморфного соединения А со следующими фармакопейными вспомогательными веществами:

Микрокристаллическая целлюлоза

Моногидрат лактозы

Кроскармеллоза натрия

Диоксид кремния

Стеарат магния

[530] Таблетки упаковывали и отправляли в клинические аптеки в запаянных индукционным нагревом флаконах из полиэтилена высокой плотности, которые закрывали крышкой с вкладышем из полипропилена. Для поддержания среды с низкой влажностью включали емкость с осушителем из диоксида кремния.

[531] Особенности лекарственного вещества

[532] Соединение А обозначали как BCS IV (низкая растворимость, низкая проницаемость). Указанное обозначение подтверждалось низкой проницаемостью *in vitro* в клетках MDCK и низкой растворимостью кристаллического твердого вещества, составляющей в 1,2 мкг/мл в имитации желудочного сока (SIF) с pH 6,5. Это приводило к умеренной пероральной биодоступности, наблюдаемой на фоне низкого печеночного клиренса при введении коллоидообразующих, устойчивых к осаждению растворов. Аморфная растворимость соединения в SIF составляла 30 мкг/мл. Проводили эксперимент по определению потока сквозь мембрану, в котором фиксированное количество соединения вводили в донорскую камеру при различных концентрациях солей желчных кислот SIF, и контролировали внешний вид лекарственного средства на стороне приемника. Скорость проникновения соединения сильно зависела от концентрации мицеллярных частиц, присутствующих в донорском растворе (таблица 13), что указывает на то, что абсорбция ограничивалась не только низкой растворимостью в воде, но и диффузией солюбилизированного лекарственного средства через неперемешиваемый слой воды, прилегающий к стенке кишечника. Если бы абсорбция ограничивалась только растворимостью, то поток не изменялся бы в зависимости от концентрации таких веществ. Таким образом, коллоидообразующие вспомогательные вещества вероятно улучшали биодоступность не только за счет ингибирования осаждения, но также благодаря обеспечению носителей, которые быстро доставляли свободное лекарственное средство к

люминальной поверхности по мере того, как происходила абсорбция.

[533] Таблица 13. Измерения изменения потока в зависимости от концентрации SIF

SIF (мг/мл)	Поток (мкг-мин ⁻¹ -см ⁻²)
0	0,02
5	0,09
10	0,14
20	0,20

SIF=Имитация желудочного сока

[534] Обусловленное механизмом понимание ограничений абсорбции, описанное выше, давало основание предполагать применение аморфных дисперсий в качестве средства эффективного использования более высоких характеристик растворимости некристаллических твердых веществ. Соединение А обладало тепловыми свойствами, совместимыми с данной стратегией солюбилизации. Температура плавления чистого кристаллического материала составляла 290°C, что соответствует высокой склонности оставаться в кристаллическом состоянии и высокой температуре стеклования (T_g), равняющейся 146°C. Таким образом, хотя кристаллы соединения А являются достаточно стабильными, существует значительная преграда для превращения в кристаллическое состояние из аморфной формы. Действительно, линейное повышение температуры частично кристаллического образца в конечном итоге приводило к перекристаллизации, но не раньше того, как достигалась температура 200-220°C. Следовательно, требуется очень большое количество энергии для индуцирования подвижности и возможной кристаллизации аморфного соединения А даже в чистом состоянии. Как обсуждается ниже, данная сильная устойчивость к кристаллизации сохранялась даже в присутствии воды.

[535] Проводили 90-минутный эксперимент по растворению без достижения насыщения, в ходе которого суспензию соединения А вводили в HCl с pH 2 в конечной концентрации 1 мг/мл, откуда затем периодически отбирали образцы и готовили для анализа посредством центрифугирования. Сдвиг к SIF с pH 6,5 проводили через 30 минут после начала эксперимента. Улучшенная растворимость аморфного твердого вещества по сравнению с кристаллической формой ясно продемонстрирована на ФИГ. 11. Более высоких концентраций достигали в желудочной фазе эксперимента и поддерживали в кишечной фазе при применении высушенного распылением аморфного соединения А.

[536] Ранняя разработка состава

[537] Из-за ограниченной растворимости соединения А ранние фармакокинетические исследования на крысах проводили с растворами соединения А в различных носителях. Линейное увеличение дозы у крыс с применением растворов, содержащих солюбилизаторы и ингибиторы осаждения, демонстрировало, что соединение можно доставлять в системный кровоток, если в верхних отделах желудочно-кишечного (ЖК) тракта можно поддерживать достаточные концентрации абсорбируемого лекарственного средства.

[538] Исследования высушенных распылением дисперсий на крысах

[539] Самцам крыс перорально вводили соединение А в виде высушенных распылением дисперсий (SDD) в водной суспензии, содержащей 0,5% Methocel А4М, в количестве 10 мл/кг. Составы, содержащие 10, 25 и 50% лекарственного средства и сополимер поливинилпирролидона и винилацетата (PVPVA), дозировали вместе с составами, содержащими 25% лекарственного средства и либо гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC), либо гидроксипропилметилцеллюлозы ацетат-сукцинат марки L (HPMCAS-L). Это позволило сравнивать составы на основе ведущего полимера с разным содержанием лекарственного средства, а также составы на основе других полимеров при обычном содержании лекарственного средства.

[540] Данные фармакокинетических исследований, представленные в таблице 14, свидетельствовали, что применение PVPVA приводило к лучшим концентрациям по сравнению с другими полимерами, но только при 10% содержании лекарственного средства, что, в свою очередь, выгодно отличалось по сравнению с раствором при аналогичной дозе. Указанные данные привели к выбору 10:90 дисперсии соединения А и PVPVA в качестве состава, используемого в токсикологическом исследовании на крысах в соответствии с надлежащей лабораторной практикой (GLP).

[541] Хотя SDD, содержащая 10% лекарственного средства, позволила провести 28-дневное токсикологическое исследование на крысах в соответствии с GLP из-за высокого объема вводимых доз, разрешенного в доклинических исследованиях, такое значение является слишком низким для применения в твердой лекарственной форме для человека. Эффективность чистого, высушенного распылением аморфного соединения А достигала второй по величине концентрации среди всех вводимых аморфных твердых веществ и позволяла максимизировать преимущества клинической твердой лекарственной формы.

[542] Таблица 14. Составы, испытанные в фармакокинетических исследованиях на крысах

Доза (мг/кг)	Композиция	Лекарственная форма	ППК (нг×ч/мл)
125	Соразтворитель+ингибитор осаднения	Раствор	31700
150	10:90 соединение А:PVPVA	Суспензия	34537
150	25:75 соединение А:PVPVA	Суспензия	10286
150	50:50 соединение А:PVPVA	Суспензия	14337
150	25:75 соединение А:HPMCAS-L	Суспензия	11293
150	25:75 соединение А:HPMC E3	Суспензия	10649
150	100% высушенное распылением аморфное соединение А	Суспензия	19362

DMCO=диметилсульфоксид; HPMC=гидроксипропилметилцеллюлоза; HPMCAS-L=гидроксипропилметилцеллюлозы ацетат-сукцинат марки L; PEG400=полиэтиленгликоль 400; PVPVA=сополимер поливинилпирролидона и винилацетата

[543] Исследования высушенных распылением дисперсий на собаках

[544] Данные из фармакокинетических исследований, представленные в таблице 15, описывают составы соединения А в виде 0,5% суспензии Methocel и четырех дисперсий лекарственного средства (10 мг/кг активного вещества) на основе различных полимеров, вводимые самцам собак, предварительно получавшим пентагастрин, в состоянии натощак. Суспензии в случае собак обеспечивали более низкие концентрации активного вещества по сравнению с раствором. Как следствие, в 28-дневном токсикологическом исследовании в соответствии с GLP применяли состав в виде раствора. Тем не менее, что касается разработки клинической твердой лекарственной формы, в пределах вариабельности значений площади под кривой (ППК) нет никаких указаний на увеличение концентрации активного вещества в случае SDD с низким содержанием лекарственного средства. Указанные данные в сочетании с результатами экспериментов на крысах давали основание предполагать, что 100% высушенное распылением аморфное соединение А будет таким же эффективным в обеспечении концентрации активного вещества, как комбинация соединения А и полимера. Следовательно, данную форму лекарственного средства выбирали для включения в твердую лекарственную форму для перорального применения.

[545] Таблица 15. Составы, испытанные в фармакокинетических исследованиях на собаках

Состав для собак			
Композиция	Лекарственная форма	ППК (нг×ч/мл)	
		Ср.	SD
Сорастворитель+ингибитор осаднения	Раствор	5705	2256
90:10:0 соединение А:PVPVA:TPGS	Суспензия	1635	309
10:80:10 соединение А:PVPVA:TPGS	Суспензия	866	190
25:65:10 соединение А:PVPVA:TPGS	Суспензия	2486	1549
80:10:10 соединение А:PVPVA:TPGS	Суспензия	1201	540

DMCO=диметилсульфоксид; НРМС=гидроксипропилметилцеллюлоза; НРМСАС-L=гидроксипропилметилцеллюлозы ацетат-сукцинат марки L; PEG400=полиэтиленгликоль 400; PVPVA=сополимер поливинилпирролидона и винилацетата

[546] Проводили эксперимент по определению потока, сходный с экспериментом, который проводили для получения данных, представленных в таблице 13, для нескольких аморфных суспензий и результаты представляли в таблице 16. Поток оставался неизменным независимо от присутствия полимера или содержания лекарственного средства, демонстрируя, таким образом, способность чистого, высушенного распылением аморфного соединения А при отсутствии полимера являться источником свободного, абсорбируемого лекарственного средства в растворе.

[547] Таблица 16. Измерение потока высушенного распылением аморфного и кристаллического соединения А

Таблица 0-1 Измерение потока высушенного распылением аморфного и кристаллического соединения А	
Содержимое донорской камеры	Поток (мкг-мин ⁻¹ -см ⁻²)
высушенное распылением аморфное соединение А	0,15
10:90 соединение А:PVPVA	0,15
90:10 соединение А:PVPVA	0,11

PVPVA=сополимер поливинилпирролидона и винулацетата

[548] Аморфная форма чистого соединения А являлась стабильной и имела высокую T_g и еще более высокую температуру перекристаллизации. Температура стеклования снижалась в условиях пластификации при высокой влажности. Тем не менее, указанное значение все еще значительно превышало обычно применяемую разницу в 40-50°C между T_g и любой температурой, встречающейся в процессе клинического исследования. Предполагали, что чистое, высушенное распылением аморфное соединение А является более стабильным в условиях высокой влажности, чем дисперсия полимера, как показано в таблице 17.

[549] Таблица 17. Температуры стеклования твердых веществ, содержащих высушенное распылением аморфное соединение А, в зависимости от температуры и относительной влажности.

Порошок	Температура/ОВ (°C/%)	
	25/0	40/75
100% высушенное распылением аморфное соединение А	146°C	103°C
10% АФИ в PVPVA	114°C	25°C

АФИ=активный фармацевтический ингредиент; PVPVA=сополимер поливинилпирролидона и винулацетата; ОВ=относительная влажность

[550] В заключение, данные *in vitro* и *in vivo* подтверждали применимость АФИ, чистого, высушенного распылением аморфного соединения А, в составе для клинического применения.

Пример 16. Выбор растворителя

[551] Проводили выбор оптимального растворителя для очистки соединения А и для растворения кристаллического соединения А перед высушиванием распылением. Результаты выбора представляли в таблице 18.

[552] Таблица 18. Предварительные данные выбора растворителя.

Смесь растворителей	Твердые вещества (масс.%)	Температура	Растворение
ДХМ:ацетон, 53:47 масс.%	0,82	КТ	Не растворяется

Смесь растворителей	Твердые вещества (масс.%)	Температура	Растворение
ДХМ:этанол, 92:8 масс.%	2,26	КТ	Растворяется
ДХМ	0,6	КТ	Не растворяется
ДХМ:метанол, 95:5 масс.%	4,2	КТ	Растворяется
ДХМ:метанол, 90:10 масс.%	5	КТ	Растворяется
	4,75		
	6,6	30	Растворяется
	8,1	35	Растворяется
ДХМ:метанол, 80:20 масс.%	3,4	КТ	Растворяется
ДХМ:метанол, 70:30 масс.%	3,2	КТ	Мутный раствор
Метанол	2,8	КТ	Не растворяется
ТГФ	0,7	КТ	Не растворяется

Пример 17. Разработка способа получения промежуточного высушенного распылением аморфного соединения А

[553] Аморфное соединение А, полученное в небольших (лабораторных) и ~0,5 кг (демонстрационных) масштабах, использовали для оптимизации условий обработки для выделения и изучения исследования химической стабильности, характеристик растворения без достижения насыщения, размера частиц, тепловых свойств и уровней остаточных растворителей. Кристаллическое соединение А растворяли в 90:10 смеси дихлорметан:метанол (ДХМ:MeOH) с получением концентрации 2,5 масс.%, а затем вносили в распылительную сушилку с получением аморфного состояния. Для удаления остаточных растворителей применяли двухстадийную процедуру высушивания в лотках.

[554] Размеры частиц высушенного порошка измеряли путем лазерной дифракции и приводили в таблице 19. Как и ожидалось, размер частиц, полученных при помощи сушилки меньшего размера, являлся немного меньше размера частиц, полученного при высушивании распылением при помощи сушилки большего размера. Значения $D_v(50)$, равняющиеся 10 мкм, получали воспроизводимо при применении последнего оборудования. Эту же сушилку большего размера применяли для получения материала для разработки всех таблеток и испытаний *in vivo*, проводимых с применением высушенного распылением аморфного соединения А, а также для составов для клинического применения.

[555] Таблица 19. Размеры частиц высушенных распылением промежуточных соединений, определенные путем лазерной дифракции.

Сушилка	Образец	Объемный средний диаметр (мкм)

		D_v(10)	D_v(50)	D_v(90)
BLD35	Небольшой масштаб	1	5	11
PSD-1	Увеличение масштаба №1	3	9	18
	Увеличение масштаба №2	4	10	20
	Демонстрационный	4	10	20

D_v(10)=размер, превышающий 10% объема материала

D_v(50)=размер, превышающий 50% объема материала

D_v(90)=размер, превышающий 90% объема материала

[556] Подходящая химическая стабильность раствора для распыления и высушенного распылением промежуточного соединения (SDI) с влагой растворителя в течение одной недели подтверждались, как показано в таблице 20.

[557] Таблица 20. Химическая стабильность высушенного распылением аморфного соединения А с влагой растворителя и ДХМ/MeOH раствора для распыления при 25°C.

Образец	Недели при 25°C	Общее содержание примесей (%)	Массовый процент соединения А
Влажное высушенное распылением аморфное соединение А	0	1,17	99,1
	1	1,20	97,3
	2	1,45	96,3
Раствор для распыления	0	1,18	Н/Д
	1	1,10	
	2	1,40	

ДХМ=дихлорметан; MeOH=метанол

[558] Наконец, с точки зрения эффективности, растворение без достижения насыщения нескольких образцов аморфного соединения А из партий разных производственных масштабов, представленное на фигуре 12, подтверждало профиль растворения без достижения насыщения со сдвигом рН, наблюдаемый на начальной фазе разработки состава.

Пример 18: Разработка таблеток соединения А.

[559] Несколько различных композиций таблеток, содержащих 35 мг соединения А, (таблица 21) получали в качестве прототипов лабораторного масштаба с применением обычных наполнителей, глидантов, разрыхлителей и смазывающих веществ для оценки химической стабильности (таблица 22) и растворения (ФИГ. 13) как сразу после получения, так и после хранения в стресс-условиях (2 недели при 50°C/75% ОВ на открытом воздухе).

[560] Таблица 21. Составы прототипов таблеток, содержащих 35 мг соединения А.

Состав сравнения		<i>A1</i>	<i>A2</i>	<i>A3</i>
Масса активного вещества/масса таблетки (мг/мг)		35/70 0	35/70 0	35/70 0
Функция	Ингредиент	% от смеси		
Интрагранулярный				
Активное вещество	Высушенное распылением аморфное	5,00	5,00	5,00

	соединение А			
Наполнитель	Микрокристаллическая целлюлоза	44,50	44,50	45,50
Наполнитель	Моногидрат лактозы	44,50	44,50	45,50
Разрыхлитель	Кросповидон	3,00	-	-
Разрыхлитель	Кроскармеллоза натрия	-	3,00	3,00
Глидант	Диоксид кремния	0,50	0,50	0,50
Смазывающее вещество	Стеарат магния	0,25	0,25	0,25
Экстрагранулярный				
Разрыхлитель	Кросповидон	2,00	-	-
Разрыхлитель	Кроскармеллоза натрия	-	2,00	-
Смазывающее вещество	Стеарат магния	0,25	0,25	0,25
Всего:		100,0 0	100,0 0	100,0 0

[561] Таблица 22. Химическая стабильность прототипов таблеток через 2 недели при 50°C/75% ОВ на открытом воздухе

Образец	t= (неделя)	Общее содержание примесей (масс.%)	Процент от указанного на этикетке
Состав А1	0	1,10	98,7
	2	1,67	98,3
Состав А2	0	1,06	98,2
	2	1,92	96,8
Состав А3	0	1,15	99,0
	2	1,74	97,3

[562] На основании приемлемой химической стабильности всех композиций и улучшенного профиля растворения, наблюдаемого для состава А3, А3 отбирали для клинической разработки.

Пример 19: Разработка способа получения промежуточного продукта, высушенного распылением аморфного соединения А: Определение характеристик и оценка способа

[563] Как показано выше, поддержание соединения А в аморфном состоянии является неотъемлемой частью достижения эффективности *in vivo*. Следовательно, были приложены усилия для обеспечения полного понимания получения и последующего применения промежуточного продукта соединения А.

[564] Анализ партии промежуточного продукта, высушенного распылением аморфного соединения А, представляли в таблице 23. Указанные данные демонстрировали, что превращение соединения А из кристаллического в аморфную форму путем высушивания распылением не оказывало существенного влияния ни на содержание

активного вещества, ни на состав примесей. Это также подтверждало аморфную природу высушенного распылением промежуточного соединения.

[565] Таблица 23. Результаты анализа демонстрационной партии промежуточного продукта, высушенного распылением аморфного соединения А, (SDI) в сравнении с исходным АФИ

Испытание	Спецификация в процессе производства	АФИ	SDI
Внешний вид	FIO	-	Светло-желтый порошок
ДХМ (ppm)	<600	16	200
MeOH (ppm)	<1000	<1,5 (LOD)	<100 (LOQ)
Анализ (% от указанного на этикетке)	-	98,1	99,1
Примеси $\geq 0,05\%$ RRT=0,50		- % площади=0,06	- % площади=0,05
0,89		0,07	0,08
0,92		0,07	0,07
0,96		0,16	0,16
1,02	-	0,39	0,37
1,04		0,12	<0,05 (LOQ)
1,07		0,19	0,18
1,23		0,06	0,05
1,36		0,05	<0,05 (LOQ)
1,39		0,67	0,22
Общее содержание примесей	-	1,84	1,18
D50 (мкм)	FIO	-	10
PXRD	FIO	Кристаллическое	Аморфное
Морфология по SEM	FIO	-	Отсутствие кристаллизации или слияния

ДХМ=дихлорметан; FIO=только для информации; MeOH=метанол; LOD=предел обнаружения; LOQ=предел количественного определения; PXRD=порошковая рентгеновская дифрактограмма; RRT=относительное время удерживания; SEM=сканирующая электронная микроскопия

[566] Полагали, что разница в низких уровнях примесей вызывалась вариабельностью способа.

Пример 20: Стабильность аморфной формы соединения А («высушенного распылением промежуточного соединения»)

[567] Стабильность аморфного соединения А оценивали при трех условиях оценки стабильности: 2-8°C; 25°C/60% ОВ и 40°C/75% ОВ в течение 12 месяцев.

[568] Во время испытания на стабильность аморфное соединение А хранили в завязанных проволокой пакетах из полиэтилена низкой плотности, помещенных в запаянные индукционным нагревом флаконы из полиэтилена высокой плотности (ПЭВП), содержащие емкость с влагопоглотителем и закрытые крышкой с вкладышем из полипропилена.

[569] После 6 месяцев хранения при 2-8°С чистота аморфной формы соединения А составляла >95% (95,7%), при этом вода являлась основной примесью (0,9%).

[570] После 12 месяцев хранения при 25°С/60% ОВ чистота аморфной формы соединения А составляла >97% (97,7%), при этом вода являлась основной примесью (1,62%).

[571] После 12 месяцев хранения при 40°С/75% ОВ чистота аморфной формы соединения А составляла 98%, при этом вода являлась основной примесью (2,16% по результатам титрования по Карлу Фишеру).

[572] Примечательно, что при всех трех условиях хранения не наблюдали никаких признаков перекристаллизации аморфной формы соединения А в любой момент в ходе данных исследований.

Пример 21. Получение партии таблеток соединения А

[573] Таблетки, содержащие 5 и 35 мг соединения А, получали из одной общей смеси. Перед смешиванием лекарственное вещество (DS) соединения А растворяли, а затем высушивали распылением с получением аморфного промежуточного лекарственного продукта (аморфного соединения А). Рецептуры для каждой дозировки демонстрационных партий (таблетки, содержащие 5 мг и 35 мг соединения А) представляли в таблице 24 и таблице 25, соответственно.

[574] Таблица 24. Рецептúra демонстрационной партии таблеток, содержащих 5 мг соединения А

Компонент	Функция	Количество на партию (г)
Промежуточный продукт соединения А	Активное вещество	250,05
Микрокристаллическая целлюлоза Avicel® PH102 (NF, Ph. Eur, JP)	Наполнитель	2275,04
Моногидрат лактозы Foremost™ 316 (NF/USP, Ph. Eur, JP)	Наполнитель	2275,07
Кроскармеллоза натрия Ac-Di-Sol® (NF, Ph. Eur, JP)	Разрыхлитель	150,04
Диоксид кремния Syloid® 244FP (NF/USP, Ph. Eur, JP)	Глидант	25,06

Стеарат магния (NF, Ph. Eur, JP)	Интрагранулярное смазывающее вещество	12,52
Стеарат магния (NF, Ph. Eur, JP)	Экстрагранулярное смазывающее вещество	10,34 ^a
Общая масса смеси		4998,12 ^b
Масса таблетки		100 мг
Общее количество таблеток, содержащих 5 мг соединения А		6930

^aКоличество экстрагранулярного стеарата магния, скорректированное в расчете на выход гранул.

^bИтоговая масса общей смеси, которую соответствующим образом делили для получения как таблеток, содержащих 5 мг соединения А, так и таблеток, содержащих 35 мг соединения А.

[575] Таблица 25. Рецептúra демонстрационной партии таблеток, содержащих 35 мг соединения А

Компонент	Функция	Количество на партию (г)
Промежуточный продукт соединения А	Активное вещество	250,05
Микрокристаллическая целлюлоза Avicel [®] PH102 (NF, Ph. Eur, JP)	Наполнитель	2275,04
Моногидрат лактозы Foremost [™] 316 (NF/USP, Ph. Eur, JP)	Наполнитель	2275,07
Кроскармеллоза натрия Ac-Di-Sol [®] (NF, Ph. Eur, JP)	Разрыхлитель	150,04
Диоксид кремния Syloid [®] 244FP (NF/USP, Ph. Eur, JP)	Глидант	25,06
Стеарат магния (NF, Ph. Eur, JP)	Интрагранулярное смазывающее вещество	12,52
Стеарат магния (NF, Ph. Eur, JP)	Экстрагранулярное смазывающее вещество	10,34 ^a
Общая масса смеси		4998,12 ^b

Масса таблетки	700 мг
Общее количество таблеток, содержащих 35 мг соединения А	3500

^a Количество экстрагранулярного стеарата магния, скорректированное в расчете на выход гранул.

^b Итоговая масса общей смеси, которую соответствующим образом делили для получения как таблеток, содержащих 5 мг соединения А, так и таблеток, содержащих 35 мг соединения А.

[576] Упаковочно-укупорочная система для таблеток соединения А

[577] Таблетки, содержащие 5 мг и 35 мг соединения А, упаковывали в запаянные индукционным нагревом флаконы из полиэтилена высокой плотности, размером 100 куб. см и 500 куб. см, соответственно, содержащие влагопоглотитель и закрытые крышкой с защитой от вскрытия детьми. Основные компоненты укупорки упаковки соответствовали действующим рекомендациям США (США) и Европейского Союза (ЕС) в отношении материалов, контактирующих с пищевыми продуктами.

Пример 22. Рецептúra партии таблеток соединения А.

[578] Таблетки, содержащие 5 и 35 мг соединения А, получали из одной общей смеси. Перед смешиванием DS соединения А растворяли, а затем высушивали распылением с получением аморфного промежуточного лекарственного продукта (аморфного соединения А). Репрезентативные рецептúры для каждой дозировки представляли в таблице 26 и таблице 27.

[579] Таблица 26. Рецептúra партии таблеток, содержащих 5 мг соединения А, для клинического исследования

Компонент	Функция	Целевое количество в партии (г)
Промежуточный продукт соединения А	Активное вещество	750
Микрокристаллическая целлюлоза Avicel® PH102 (NF, Ph. Eur, JP)	Наполнитель	6825
Моногидрат лактозы Foremost™ 316 (NF/USP, Ph. Eur, JP)	Наполнитель	6825
Кроскармеллоза натрия Ac-Di-Sol® (NF, Ph. Eur, JP)	Разрыхлитель	450
Диоксид кремния Syloid® 244FP (NF/USP, Ph. Eur, JP)	Глидант	75
Стеарат магния (NF, Ph. Eur, JP)	Интрагранулярное смазывающее	37,5

	вещество	
Стеарат магния (NF, Ph. Eur, JP)	Экстрагранулярное смазывающее вещество	37,5
Общая масса смеси		15000*
Масса таблетки		100 мг
Общее количество таблеток, содержащих 5 мг соединения А		21400

JP=японский формуляр; NF=национальный формуляр; Ph. Eur.=европейская фармакопея;
USP=фармакопея США

*Итоговая масса общей смеси, которую соответствующим образом делили для получения двух партий таблеток.

[580] Таблица 27. Рецептuru партии таблеток, содержащих 35 мг соединения А, для клинического исследования

Компонент	Функция	Целевое количество в партии (г)
Промежуточный продукт соединения А	Активное вещество	750
Микрокристаллическая целлюлоза Avicel® PH102 (NF, Ph. Eur, JP)	Наполнитель	6825
Моногидрат лактозы Foremost™ 316 (NF/USP, Ph. Eur, JP)	Наполнитель	6825
Кроскармеллоза натрия Ac-Di-Sol® (NF, Ph. Eur, JP)	Разрыхлитель	450
Диоксид кремния Syloid® 244FP (NF/USP, Ph. Eur, JP)	Глидант	76
Стеарат магния (NF, Ph. Eur, JP)	Интрагранулярное смазывающее вещество	37,5
Стеарат магния (NF, Ph. Eur, JP)	Экстрагранулярное смазывающее вещество	37,5
Общая масса смеси		15000*

Масса таблетки	700 мг
Общее количество таблеток, содержащих 35 мг соединения А	12400

JP=японский формуляр; NF=национальный формуляр; Ph. Eur. европейская фармакопея; USP=фармакопея США

*Итоговая масса общей смеси, которую соответствующим образом делили для получения двух партий таблеток.

Пример 23. Получение и описание способа для таблеток соединения А.

[581] Промежуточный продукт соединения А: Соединение А растворяли в 90/10 (масс./масс.) смеси дихлорметана (ДХМ) и метанола (MeOH), оба из которых имели степень чистоты в соответствии с национальным формуляром (NF), и перемешивали до получения прозрачного желтого раствора с концентрацией 25 мг/мл. Данный раствор вносили в распылительную сушилку. Полученное влажное твердое вещество сушили в лотках с получением аморфного твердого вещества (аморфного соединения А). Данное твердое вещество проверяли на наличие остаточных ДХМ и MeOH в качестве испытания в процессе производства. Блок-схему способа получения промежуточного продукта соединения А представляли на ФИГ. 14.

[582] Формование таблеток: для получения таблеток соединения А применяли обычное сухое гранулирование. Аморфное соединение А смешивали с микрокристаллической целлюлозой, моногидратом лактозы, кроскармеллозой натрия и диоксидом кремния в подходящем смесителе. Полученный порошок измельчали, добавляли стеарат магния и перемешивали. Смесь гранулировали с применением подходящего роликового уплотнителя и пропускали через сито. Добавляли экстрагранулярный стеарат магния и сыпучий порошок смешивали в подходящем смесителе. Смесь прессовали в таблетки при помощи ротационного пресса и полученные таблетки упаковывали в емкости для сыпучих материалов. Блок-схему способа получения таблеток соединения А представляли на ФИГ. 15.

[583] Контроль важнейших стадий и промежуточных соединений в способе получения таблеток соединения А.

[584] Сводную информацию по контролю, выполняемому на важнейших стадиях способа получения промежуточного продукта соединения А и таблеток соединения А, представляли в таблице 28 и таблице 29, соответственно.

[585] Уровень остаточных растворителей в промежуточном продукте соединения А являлся показателем качества, который тщательно контролировали для обеспечения безопасности. Критериями приемлемости являлись критерии, указанные в унифицированных рекомендациях Международного совета по гармонизации (ICH) для остаточных растворителей Q3C(R6). Контролировали свойства таблеток для обеспечения стабильных размеров и характеристик. По мере разработки лекарственного средства можно добавлять или совершенствовать дополнительные контроли.

[586] Таблица 28. Контроли в процессе производства при получении промежуточного продукта соединения А.

Важная стадия	Испытание	Способ	Критерии приемлемости
Высушивание распылением соединения А	Остаточный дихлорметан	TEST-099	≤ 600 ppm
Высушивание распылением соединения А	Остаточный метанол	TEST-099	≤ 3000 ppm

[587] Таблица 29. Контроли в процессе производства при получении таблеток, содержащих 5 мг и 35 мг соединения А.

Важная стадия	Испытание	Тип способа	Предел предупреждения (5 мг)	Предел предупреждения (35 мг)
Формование таблеток	Масса отдельной таблетки	Взвешивание	100 мг \pm 5%	700 мг \pm 5%
	Средняя твердость	Измеритель твердости Sotax	6,5 Кп \pm 2 Кп	27 Кп \pm 2 Кп

[588] Контроль вспомогательных веществ (соединение А, таблетка)

[589] Спецификации: Вспомогательные вещества, применяемые для получения таблеток, содержащих 5 мг и 35 мг соединения А, соответствовали требованиям нескольких фармакопей: микрокристаллическая целлюлоза (национальный формуляр (NF), европейская фармакопея (Ph. Eur.), японская фармакопея (JP)), моногидрат лактозы (NF/USP, Ph. Eur, JP), кроскармеллоза натрия (NF, Ph. Eur, JP), диоксид кремния (NF/USP, Ph. Eur, JP) и стеарат магния (NF, Ph. Eur, JP). В процессе получения не применяли нефармакопейные вспомогательные вещества, или они не присутствовали в лекарственном продукте.

[590] Контроль лекарственного продукта (соединение А, таблетка)

[591] Спецификации таблеток, содержащих 5 мг и 35 мг соединения А, представляли в таблице 30 и таблице 31, соответственно.

[592] Таблица 30. Спецификация таблеток, содержащих 5 мг соединения А

Испытание	Аналитическая процедура	Критерии приемлемости
Внешний вид	TEST-009	Круглая таблетка от желтого до светло-желтого цвета
Идентификация путем ВЭЖХ	TEST-513	Разность между временем удерживания образца при ВЭЖХ и временем удерживания основного пика при вводе ближайшего рабочего стандарта составляет NMT 5%.
Количественный анализ (5 мг, % от указанного на этикетке)	TEST-513	90-110% от заявленного на этикетке
Родственные примеси (%)	TEST-513	Указание всех примесей с содержанием $\geq 0,05\%$
Родственные примеси DP (%)	TEST-513*	Указание всех примесей, связанных с получением или разложением лекарственного продукта, с содержанием $\geq 0,05\%$. Общее содержание примесей, связанных с получением или разложением лекарственного продукта, $\leq 2,5\%$. Нет ни одной неустановленной примеси с содержанием $\geq 1\%$.
Однородность состава	TEST-513	Соответствие требованиям USP <905>
Растворение	TEST-514	$Q \geq 75\%$ при T=45 мин

DP=лекарственный продукт; ВЭЖХ=высокоэффективная жидкостная хроматография; NMT=не более; USP=фармакопея США; Q=количество растворенного активного ингредиента в процентах от содержания, указанного на этикетке

*Значение, полученное путем сравнения площадей хроматографических пиков примесей лекарственного продукта с площадями соответствующих пиков, указанных в сертификате анализа лекарственного вещества, и определения разности.

[593] Таблица 31. Спецификации лекарственного продукта в форме таблеток, содержащих 35 мг соединения А

Испытание	Аналитическая процедура	Критерии приемлемости
Внешний вид	TEST-009	Овальная таблетка от желтого до светло-желтого цвета
Идентификация путем ВЭЖХ	TEST-513	Разность между временем удерживания образца при ВЭЖХ и временем удерживания основного пика при вводе ближайшего рабочего стандарта составляет NMT 5%.
Количественный анализ (35 мг, % от указанного на этикетке)	TEST-513	90-110% от заявленного на этикетке
Родственные примеси (%)	TEST-513	Указание всех примесей с содержанием $\geq 0,05\%$
Родственные примеси DP (%)	TEST-513*	Указание всех примесей, связанных с получением или разложением лекарственного продукта, с содержанием $\geq 0,05\%$. Общее содержание примесей, связанных с получением или разложением лекарственного продукта, $\leq 2,5\%$. Нет ни одной неустановленной примеси с содержанием $\geq 1\%$.
Однородность состава	TEST-513	Соответствие требованиям USP <905>
Растворение	TEST-514	$Q \geq 75\%$ при T=45 мин

DP=лекарственный продукт; ВЭЖХ=высокоэффективная жидкостная хроматография; NMT=не более; USP=фармакопея США; Q=количество растворенного активного ингредиента в процентах от содержания, указанного на этикетке

*Значение, полученное путем сравнения площадей хроматографических пиков примесей лекарственного продукта с площадями соответствующих пиков, указанных в сертификате анализа лекарственного вещества, и определения разности.

[594] Аналитические процедуры для таблеток соединения А: были разработаны аналитические методы идентификации, количественного анализа, определения

родственных примесей, однородности содержания и растворения, которые обеспечивали качество таблеток, содержащих 5 мг и 35 мг соединения А. Сводные данные о способах представляли в разделе ниже.

[595] Таблица 32. Аналитические процедуры для таблеток соединения А

Анализ	Номер способа
Внешний вид	TEST-009
Идентификация путем ВЭЖХ	TEST-513
Количественный анализ	TEST-513
Родственные примеси	TEST-513
Однородность состава	TEST-513
Растворение	TEST-514

ВЭЖХ=высокоэффективная жидкостная хроматография

[596] **Внешний вид (способ TEST-009)**

[597] При помощи светового короба для равномерного освещения материал исследовали на предмет подтверждения цвета и формы, сверяясь со стандартными цветовыми кругами и фигурами, соответственно.

[598] Идентификация соединения А, количественный анализ, определение родственных примесей и однородности состава путем высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) (TEST-513)

[599] Образцы взвешивали, растворяли в 80:20 (об./об.) смеси метанол:0,1% раствор трифторуксусной кислоты (ТФК) в воде, пропускали через фильтр и вводили в колонку для ВЭЖХ в условиях, представленных в таблице 33.

[600] Таблица 33. Условия хроматографии для TEST-513

Параметр	Значение
Колонка	Waters Atlantis T3, 4,6 × 150 мм, 3 мкм
Температура колонки	45°C
Детектирование	260 нм
Подвижная фаза А	0,1% раствор трифторуксусной кислоты в воде
Подвижная фаза В	0,05% раствор трифторуксусной кислоты в 75/25 смеси ацетонитрил/метанол
Расход	1,0 мл/минута
Объем впрыска	10,0 мкл
Время анализа	36 минут

[601] Идентичность выражали в виде процентной разности между временем удерживания образца при ВЭЖХ и временем удерживания основного пика при вводе ближайшего рабочего стандарта. Содержание определяли путем сравнения площади пика с площадью пика для рабочего стандарта и представляли в виде процента от заявленного на

этикетке значения. Указывали все примеси с площадью пика $\geq 0,05\%$, которые не являются соединением А. Содержания примесей, характерных для получения и разложения лекарственного продукта, определяли путем сравнения площадей хроматографических пиков примесей лекарственного продукта с площадями соответствующих пиков, указанных в сертификате анализа лекарственного вещества, и определения разности. Образцы из 10 таблеток анализировали для оценки однородности состава, при этом результаты соответствовали требованиям фармакопеи США (USP) <905>.

[602] Растворение (способ TEST-514)

[603] Таблетки вводили в аппарат USP II с 1-литровыми сосудами, содержащими 900 мл (таблетка, содержащая 35 мг соединения А) или 500 мл (таблетка, содержащая 5 мг соединения А) 50 мМ раствора Na_2HPO_4 с рН 6,5 с 0,5 масс./об. % лаурилсульфата натрия при 37°C при скорости вращения лопастной мешалки 75 об/мин. Образцы отбирали через 10, 15, 20, 30, 45 и 60 мин, фильтровали через 10 мкм полнопоточный фильтр, разбавляли ацетонитрилом, вводили в колонку для ВЭЖХ в условиях, представленных в таблице 34.

[604] Таблица 34. Условия хроматографии для TEST-514

Параметр	Значение
Колонка	Agilent Zorbax SB-C18 4,6 × 150 мм, 3,5 мкм
Температура колонки	30°C
Длина волны детектирования	260 нм
Подвижная фаза	60:40 вода:ацетонитрил, 0,1% ТФК (об./об.), 0,00025% SLS (масс./об.)
Расход	1,0 мл/минута
Объем впрыска	2 мкл
Время анализа	4,0 минуты

ТФК=трифторуксусная кислота; SLS=лаурилсульфат натрия

[605] Для каждой таблетки проводили по шесть параллельных анализов и результаты представляли в виде процента растворенной дозы от заявленной на этикетке.

[606] Анализ партии (соединение А, таблетка)

[607] Партии для клинических исследований, предназначенные для применения в предполагаемом клиническом испытании фазы I, получали с применением того же состава и способа, что и в случае демонстрационных партий таблеток, содержащих 5 мг и 35 мг соединения А, описанных в таблице 37 и таблице 38, соответственно.

[608] Анализы партий таблеток, содержащих 5 мг и 35 мг соединения А

[609] Описания демонстрационных партий таблеток, содержащих 5 мг и 35 мг соединения А, представляли в таблице 35, таблице 36 и таблице 37.

[610] Таблица 35. Описание партий таблеток, содержащих 5 мг и 35 мг соединения

А

Содержание соединения А и название партии	Размер партии (количество таблеток)	Дата получения	Применение
5 мг	6930	Авг. 2018	Демонстрация, стабильность
35 мг	3500	Авг. 2018	Демонстрация, стабильность

[611] Таблица 36. Результаты анализа партий таблеток, содержащих 5 мг соединения

А

Испытание	Критерии приемлемости	Результат	
Внешний вид	Круглая таблетка светло-желтого/желтого цвета	Соответствует	
Идентификация путем ВЭЖХ	$\Delta RT \leq 5\%$	Соответствует	
Количественный анализ (% от указанного на этикетке)	90-110%	98,3	
Родственные примеси (%)	Указание всех примесей с содержанием $\geq 0,05\%$	RRT	% площади
		0,49	0,06
		0,89	0,08
		0,92	0,07
		0,95	0,17
		1,02	0,32
		1,07	0,17
		1,23	0,06
1,38	0,52		
Родственные примеси (%)	Указание всех примесей, связанных с получением или разложением лекарственного продукта, с содержанием $\geq 0,05\%$.	NR	
	Общее содержание примесей, связанных с получением или разложением лекарственного продукта, $\leq 2,5\%$. Нет ни одной неустановленной примеси с содержанием $\geq 1\%$.	0,00	
Однородность состава	Соответствие требованиям USP <905>	Соответствует	
Растворение	$Q \geq 75\%$ при T=45 мин	Соответствует	

ВЭЖХ=высокоэффективная жидкостная хроматография; NR=не сообщалось; RT=время удерживания; RRT=относительное время удерживания; USP=фармакопея США; Q=количество растворенного активного ингредиента в процентах от содержания,

указанного на этикетке

[612] Таблица 37. Результаты анализа партий таблеток, содержащих 35 мг соединения А

Испытание	Спецификация	Результат	
Внешний вид	Овальная таблетка светло-желтого/ желтого цвета	Соответствует	
Идентификация путем ВЭЖХ	$\Delta RT \leq 5\%$	Соответствует	
Количественный анализ (% от указанного на этикетке)	90-110%	98,8	
Родственные примеси (%)	Указание всех примесей с содержанием $\geq 0,05\%$	RRT	% площади
		0,49	0,05
		0,89	0,08
		0,92	0,07
		0,95	0,17
		1,02	0,31
		1,07	0,18
		1,23	0,05
Родственные примеси (%)	Указание всех примесей, связанных с получением или разложением лекарственного продукта, с содержанием $\geq 0,05\%$.	NR	
	Общее содержание примесей, связанных с получением или разложением лекарственного продукта, $\leq 2,5\%$. Нет ни одной неустановленной примеси с содержанием $\geq 1\%$.	0,00	
Однородность состава	Соответствие требованиям USP <905>	Соответствует	
Растворение	$Q \geq 75\%$ при T=45 мин	Соответствует	

ВЭЖХ=высокоэффективная жидкостная хроматография; NR=не сообщалось; RT=время удерживания; RRT=относительное время удерживания; USP=фармакопея США; Q=количество растворенного активного ингредиента в процентах от содержания, указанного на этикетке

[613] Определение примесей (соединение А, таблетка)

[614] Не было выявлено никаких дополнительных примесей/продуктов разложения,

являющихся следствием получения и разложения лекарственного продукта, кроме тех, которые уже присутствовали в активном фармацевтическом ингредиенте (АФИ).

Пример 24: Описание таблеток соединения А

[615] Протокол, применяемый для таблеток, содержащих 5 мг и 35 мг соединения А, представляли в таблице 38. Во время испытания на стабильность таблетки хранили в запаянных индукционным нагревом флаконах из полиэтилена высокой плотности (ПЭВП), содержащих емкость с влагопоглотителем и закрытых крышкой с вкладышем из полипропилена.

[616] Таблица 38. Протокол испытания на стабильность демонстрационных партий таблеток соединения А (5 мг и 35 мг)

Условие	Начальный момент времени	Месяцы				
		1	3	6	9*	12*
2-8°C	√	√	√	√	√	√
25°C/60% ОВ	√	√	√	√	√	√
40°C/75% ОВ	√	√	√	√	√	√
√=внешний вид, количественный анализ/содержание родственных примесей, растворение с достижением насыщения, содержание воды по КФ						

*Необязательные моменты времени; КФ=титрование по Карлу Фишеру

[617] Сводка результатов испытания на стабильность

Лекарственный продукт для клинического испытания фазы 1 получали с применением того же состава, способа и оборудования.

[618] Не наблюдали никаких изменений в ключевых показателях качества таблеток, содержащих 5 мг и 35 мг соединения А, через 1 месяц при 40°C/75% относительной влажности (ОВ), за исключением хроматографического пика с относительным временем удерживания (RRT)=1,02, наблюдаемого в некоторых образцах. Наличие и величина данного пика не зависели от условий хранения, и его наблюдали в таблетках с обеими дозировками. Таким образом, это вероятно связано с аналитическими отклонениями. Аналогично, данные в режиме реального времени за 1 месяц при 25°C/60% ОВ демонстрировали отсутствие изменений в составе примесей.

[619] Через 6 месяцев все образцы, хранящиеся при 40°C/75% ОВ, продолжали соответствовать спецификации. Это означает, что срок хранения образцов составляет по меньшей мере 2 года.

[620] Через 24 месяца все образцы, хранящиеся при 25°C/60% ОВ, продолжали соответствовать спецификации.

[621] Данные испытания на стабильность, подтверждающие клиническую применимость таблеток, содержащих 5 мг соединения А, при 2-8°C, 25°C/60% ОВ и 40°C/75% ОВ и таблеток, содержащих 35 мг соединения А, при 2-8°C, 25°C/60% ОВ и 40°C/75% ОВ, представляли в таблицах 39-44.

[622] Таблица 39. Результаты испытания на стабильность при 2-8°C таблеток, содержащих 5 мг соединения А

Размер партии: 6930 таблеток		Упаковка: Запаянный индукционным нагревом флакон из ПЭВП, содержащий емкость с влагопоглотителем и закрытый крышкой из полипропилена								
Испытание	Критерии приемлемости	Способ	Начальный момент времени		1 месяц		3 месяца		6 месяцев	
Внешний вид	Круглая таблетка светло-желтого/желтого цвета	TEST-009	Соответствует		Соответствует		Соответствует		Соответствует	
Количественный анализ (% от указанного на этикетке)	90-110%	TEST-513	98,3		98,3		95,8		98,7	
Родственные примеси (%)	Указание всех примесей с содержанием $\geq 0,05\%$	TEST-513	RRT	% площади	RRT	% площади	RRT	% площади	RRT	% площади
			0,49	0,06	0,49	0,05	0,49	0,06	0,46	0,06
			0,88	0,08	NR	NR	0,88	0,06	0,87	0,07
			0,92	0,07	0,92	0,08	0,91	0,08	0,91	0,09
			0,96	0,17	0,95	0,16	0,94	0,14	0,95	0,20
			1,02	0,32	1,02	0,40	1,02	0,06	1,02	0,07
			1,07	0,17	1,07	0,19	1,07	0,18	1,07	0,18
			1,23	0,06	1,23	0,06	1,24	0,06	1,25	0,06
			1,38	0,52	1,38	0,27	1,36	NR	1,39	0,40
Родственные примеси (%)	Указание всех примесей, связанных с получением или разложением лекарственного продукта, с содержанием $\geq 0,05\%$	TEST-513	NR		NR		NR		NR	
	Общее содержание примесей,	TEST-513	NR		NR		NR		NR	

	связанных с получением или разложением лекарственного продукта, $\leq 2,5\%$, и нет ни одной неустановленной примеси с содержанием $\geq 1\%$					
Растворение	$Q \geq 75\%$ при $T=45$ мин	TEST-514	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует
Содержание воды по КФ (%)	Нет	TEST-0268	4,7	4,3	4,2	4,6

ПЭВП=полиэтилен высокой плотности; NR=не сообщалось; LOQ=предел количественного определения; RRT=относительное время удерживания; Н/О=не обнаружено; Q=количество растворенного активного ингредиента в процентах от содержания, указанного на этикетке; T=время; КФ=титрование по Карлу Фишеру.

[623] Таблица 40. Результаты испытания на стабильность при 25°C/60% ОВ таблеток, содержащих 5 мг соединения А

Размер партии: 6930 таблеток		Упаковка: Запаянный индукционным нагревом флакон из ПЭВП, содержащий емкость с влагопоглотителем и закрытый крышкой из полипропилена								
Испытание	Критерии приемлемости	Способ	Начальный момент времени		1 месяц		3 месяца		6 месяцев	
Внешний вид	Круглая таблетка светло-желтого/желтого цвета	TEST-009	Соответствует		Соответствует		Соответствует		Соответствует	
Количественный анализ (% от указанного на этикетке)	90-110%	TEST-513	98,3		97,8		96,6		98,7	
Родственные примеси (%)	Указание всех примесей с содержанием $\geq 0,05\%$	TEST-513	RRT	% площади	RRT	% площади	RRT	% площади	RRT	% площади
			0,49	0,06	0,49	0,05	0,49	0,06	0,46	0,06
			0,88	0,08	NR	NR	0,88	0,06	0,87	0,07
			0,92	0,07	0,92	0,07	0,91	0,08	0,91	0,09
			0,96	0,17	0,95	0,16	0,94	0,14	0,95	0,20
			1,02	0,32	1,02	0,38	1,02	0,06	1,02	0,07
			1,07	0,17	1,07	0,18	1,07	0,18	1,07	0,18
			1,23	0,06	1,23	0,07	1,24	0,06	1,25	0,06
			1,38	0,52	1,38	0,58	1,36	0,05	1,39	0,40
Родственные примеси (%)	Указание всех примесей, связанных с получением или разложением лекарственного продукта, с содержанием $\geq 0,05\%$	TEST-513	NR		NR		NR		NR	

	Общее содержание примесей, связанных с получением или разложением лекарственного продукта, $\leq 2,5\%$, и нет ни одной неустановленной примеси с содержанием $\geq 1\%$	TEST-513	NR	NR	NR	NR
Растворение	$Q \geq 75\%$ при $T=45$ мин	TEST-514	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует
Содержание воды по КФ (%)	Нет	TEST-0268	4,7	4,2	4,6	5,2

ПЭВП=полиэтилен высокой плотности; NR=не сообщалось; LOQ=предел количественного определения; RRT=относительное время удерживания; Н/О=не обнаружено; Q=количество растворенного активного ингредиента в процентах от содержания, указанного на этикетке; T=время; КФ=титрование по Карлу Фишеру.

[624] Таблица 41. Результаты испытания на стабильность при 40°C/75% ОВ таблеток, содержащих 5 мг соединения А

Размер партии: 6930 таблеток		Упаковка: Запаянный индукционным нагревом флакон из ПЭВП, содержащий емкость с влагопоглотителем и закрытый крышкой из полипропилена									
Испытание	Критерии приемлемости	Способ	Начальный момент времени		1 месяц		3 месяца		6 месяцев		
Внешний вид	Круглая таблетка светло-желтого/желтого цвета	TEST-009	Соответствует		Соответствует		Соответствует		Соответствует		
Количественный анализ (% от указанного на этикетке)	90-110%	TEST-513	98,3		98,4		96,1		97,4		
Родственные примеси (%)	Указание всех примесей с содержанием $\geq 0,05\%$	TEST-513	RRT	% площади	RRT	% площади	RRT	% площади	RRT	% площади	
			0,49	0,06	0,49	0,06	0,49	0,06	0,46	0,07	
			0,88	0,08	NR	NR	NR	NR	0,85	0,05	
			NR	NR	NR	NR	0,88	0,08	0,87	0,10	
			NR	NR	NR	NR	0,89	0,06	NR	NR	
			0,92	0,07	0,92	0,08	0,91	0,12	0,91	0,21	
			0,96	0,17	0,95	0,16	0,94	0,14	0,95	0,19	
			1,02	0,32	1,02	0,41	1,02	0,06	1,02	0,08	
			1,07	0,17	1,07	0,18	1,07	0,19	1,07	0,17	
			NR	NR	NR	NR	NR	NR	1,11	0,09	
1,23	0,06	1,23	0,06	1,24	0,06	1,25	0,06				
1,38	0,52	1,38	0,65	1,36	0,09	1,39	0,37				
Родственные примеси (%)	Указание всех примесей, связанных	TEST-513	NR		NR		0,89	0,06	0,85	0,05	
							0,91	0,05	0,91	0,14	

	с получением или разложением лекарственного продукта, с содержанием $\geq 0,05\%$					1,11	0,09
	Общее содержание примесей, связанных с получением или разложением лекарственного продукта, $\leq 2,5\%$, и нет ни одной неустановленной примеси с содержанием $\geq 1\%$	TEST-513	NR	NR	0,11	0,28	
Растворение	$Q \geq 75\%$ при T=45 мин	TEST-514	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует	
Содержание воды по КФ (%)	Нет	TEST-0268	4,7	4,4	4,9	5,1	

ПЭВП=полиэтилен высокой плотности; NR=не сообщалось; LOQ=предел количественного определения; RRT=относительное время удерживания; Н/О=не обнаружено; Q=количество растворенного активного ингредиента в процентах от содержания, указанного на этикетке; T=время; КФ=титрование по Карлу Фишеру.

[625]

Таблица 42. Результаты испытания на стабильность при 2-8°C таблеток, содержащих 35 мг соединения А

Размер партии: 3500 таблеток		Упаковка: Запаянный индукционным нагревом флакон из ПЭВП, содержащий емкость с влагопоглотителем и закрытый крышкой из полипропилена								
Испытание	Критерии приемлемости	Способ	Начальный момент времени		1 месяц		3 месяца		6 месяцев	
Внешний вид	Круглая таблетка светло-желтого/желтого цвета	TEST-009	Соответствует		Соответствует		Соответствует		Соответствует	
Количественный анализ (% от указанного на этикетке)	90-110%	TEST-513	98,8		100,2		95,8		97,1	
Родственные примеси (%)	Указание всех примесей с содержанием $\geq 0,05\%$	TEST-513	RRT	% площади	RRT	% площади	RRT	% площади	RRT	% площади
			0,49	0,05	0,49	0,05	0,48	0,05	0,46	0,06
			0,88	0,08	0,89	0,11	0,87	0,06	0,87	0,07
			0,92	0,07	0,92	0,07	0,91	0,07	0,91	0,08
			0,95	0,17	0,95	0,16	0,94	0,13	0,94	0,21
			1,02	0,31	1,02	0,50	NR	NR	1,02	0,08
			1,07	0,18	1,07	0,17	1,06	0,19	1,07	0,18
			1,23	0,05	1,23	0,06	1,23	0,06	1,25	0,07
			NR	NR	1,36	0,06	NR	NR	NR	NR
1,37	0,56	1,38	0,65	1,35	0,06	1,39	0,59			
Родственные примеси (%)	Указание всех примесей, связанных с получением или разложением	TEST-513	NR		1,02	0,11	NR		0,94	0,05

	лекарственного продукта, с содержанием $\geq 0,05\%$					
	Общее содержание примесей, связанных с получением или разложением лекарственного продукта, $\leq 2,5\%$, и нет ни одной не установленной примеси с содержанием $\geq 1\%$	TEST-513	NR	0,11	NR	0,05
Растворение	$Q \geq 75\%$ при $T=45$ мин	TEST-514	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует
Содержание воды по КФ (%)	Нет	TEST-0268	4,2	4,1	4,2	4,3

ПЭВП=полиэтилен высокой плотности; NR=не сообщалось; LOQ=предел количественного определения; RRT=относительное время удерживания; Н/О=не обнаружено; Q=количество растворенного активного ингредиента в процентах от содержания, указанного на этикетке; T=время; КФ=титрование по Карлу Фишеру.

[626]

Таблица 43. Результаты испытания на стабильность при 25°C/60% ОВ таблеток, содержащих 35 мг соединения А

Размер партии: 3500 таблеток		Упаковка: Запаянный индукционным нагревом флакон из ПЭВП, содержащий емкость с влагопоглотителем и закрытый крышкой из полипропилена								
Испытание	Критерии приемлемости	Способ	Начальный момент времени		1 месяц		3 месяца		6 месяцев	
Внешний вид	Круглая таблетка светло-желтого/желтого цвета	TEST-009	Соответствует		Соответствует		Соответствует		Соответствует	
Количественный анализ (% от указанного на этикетке)	90-110%	TEST-513	98,8		100,9		92,4		92,4	
Родственные примеси (%)	Указание всех примесей с содержанием $\geq 0,05\%$	TEST-513	RRT	% площади	RRT	% площади	RRT	% площади	RRT	% площади
			0,49	0,05	0,49	0,05	0,48	0,05	0,46	0,06
			0,88	0,08	0,89	0,11	0,87	0,06	0,87	0,07
			0,92	0,07	0,92	0,07	0,91	0,07	0,91	0,12
			0,95	0,17	0,95	0,16	0,94	0,13	0,94	0,20
			1,02	0,31	1,02	0,49	1,02	0,05	1,02	0,08
			1,07	0,18	1,07	0,18	1,06	0,18	1,07	0,18
			1,23	0,05	1,23	0,06	1,23	0,06	1,25	0,07
			1,37	0,56	1,38	0,56	NR	NR	1,39	0,48
Родственные примеси (%)	Указание всех примесей, связанных с получением или разложением лекарственного продукта, с содержанием $\geq 0,05\%$	TEST-513	NR		1,02	0,10	NR		0,91	0,05

	Общее содержание примесей, связанных с получением или разложением лекарственного продукта, $\leq 2,5\%$, и нет ни одной не установленной примеси с содержанием $\geq 1\%$	TEST-513	NR	0,10	NR	0,11
Растворение	$Q \geq 75\%$ при $T=45$ мин	TEST-514	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует
Содержание воды по КФ (%)	Нет	TEST-0268	4,2	4,1	4,3	4,4

ПЭВП=полиэтилен высокой плотности; NR=не сообщалось; LOQ=предел количественного определения; RRT=относительное время удерживания; Н/О=не обнаружено; Q=количество растворенного активного ингредиента в процентах от содержания, указанного на этикетке; T=время; КФ=титрование по Карлу Фишеру.

[627]

Таблица 44. Результаты испытания на стабильность при 40°C/75% ОВ таблеток, содержащих 35 мг соединения А

Размер партии: 3500 таблеток		Упаковка: Запаянный индукционным нагревом флакон из ПЭВП, содержащий емкость с влагопоглотителем и закрытый крышкой из полипропилена								
Испытание	Критерии приемлемости	Способ	Начальный момент времени		1 месяц		3 месяца		6 месяцев	
Внешний вид	Круглая таблетка светло-желтого/желтого цвета	TEST-009	Соответствует		Соответствует		Соответствует		Соответствует	
Количественный анализ (% от указанного на этикетке)	90-110%	TEST-513	98,8		99,9		87,4		95,4	
Родственные примеси (%)	Указание всех примесей с содержанием $\geq 0,05\%$	TEST-513	RRT	% площади	RRT	% площади	RRT	% площади	RRT	% площади
			0,49	0,05	0,49	0,06	0,48	0,06	0,46	0,07
			NR	NR	NR	NR	NR	NR	0,85	0,10
			0,88	0,08	0,89	0,11	0,87	0,08	0,87	0,16
			NR	NR	NR	NR	NR	NR	0,88	0,05
			0,92	0,07	0,92	0,09	0,91	0,15	0,91	0,21
			0,95	0,17	0,95	0,15	0,94	0,13	0,94	0,20
			1,02	0,31	1,02	0,51	1,02	0,05	1,02	0,08
			1,07	0,18	1,07	0,17	1,06	0,16	1,07	0,17
			1,23	0,05	1,23	0,06	1,23	0,06	1,11	0,06
			NR	NR	NR	NR	NR	NR	1,25	0,07
			1,37	0,56	1,38	0,58	1,35	0,10	1,39	0,39
NR	NR	1,48	0,05	NR	NR	1,50	0,05			
Родственные примеси (%)	Указание всех примесей, связанных с	TEST-513	NR	NR	1,02	0,12	0,91	0,08	0,85	0,10
								0,87	0,09	

	получением или разложением лекарственного продукта, с содержанием $\geq 0,05\%$							0,88	0,05
								0,91	0,14
				1,48	0,05			1,11	0,06
								1,50	0,05
	Общее содержание примесей, связанных с получением или разложением лекарственного продукта, $\leq 2,5\%$, и нет ни одной неустановленной примеси с содержанием $\geq 1\%$	TEST-513	NR	0,17		0,08		0,49	
Растворение	$Q \geq 75\%$ при $T=45$ мин	TEST-514	Соответствует	Соответствует		Соответствует		Соответствует	
Содержание воды по КФ (%)	Нет	TEST-0268	4,2	4,3		4,8		5,2	

ПЭВП=полиэтилен высокой плотности; NR=не сообщалось; LOQ=предел количественного определения; RRT=относительное время удерживания; Н/О=не обнаружено; Q=количество растворенного активного ингредиента в процентах от содержания, указанного на этикетке; T=время; КФ=титрование по Карлу Фишеру.

СИНТЕЗ ЧЕТВЕРТОГО ПОКОЛЕНИЯ

Пример 25: Синтез соединения А четвертого поколения

[628] Стадия 1: *N*-((1*r*,4*r*)-4-(3-хлор-4-цианофенокси)циклогексил)-6-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)тиридазин-3-карбоксамид (промежуточное соединение 2).

[629] В 260 л футерованный стеклом реактор из углеродистой стали с рубашкой вносили промежуточное соединение 10 (7,00 кг), промежуточное соединение 7 (8,89 кг), 2-пиридинол-1-оксид (НОРО) (491,4 г) и диметилацетамид (26,32 г) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 110 об/мин (допустимый диапазон: от 70 до 150 об/мин) и охлаждали до примерно 10°C (допустимый диапазон температуры: от 5°C до 15°C) в течение 39 минут. В реактор вносили *N*, *N*-диизопропилэтиламин (DIPEA) (4193,0 г), реакционную смесь перемешивали и температуру снова доводили до примерно 10°C (допустимый диапазон температуры: от 5°C до 15°C) в течение 47 минут и смесь выдерживали в течение дополнительных 32 минут. Перемешивание останавливали, в реактор вносили 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид (EDAC) (5936,0 г) и реактор продували в течение 6 минут. Реакционную смесь перемешивали при 110 об/мин, добавляли диметилацетамид (6580,0 г) и температуру доводили до примерно 20°C (допустимый диапазон температуры: от 10°C до 30°C) в течение 1 часа 8 минут. Перемешивание продолжали и реактор выдерживали при примерно 20°C в течение 16 часов. По истечении 16 часов контроль в процессе производства (КПП) демонстрировал 0,3% площади (критерий приемлемости: ≤1,0% площади) промежуточного соединения 10, что свидетельствовало о завершении реакции.

[630] В реактор вносили водопроводную воду (35,0 кг) с получением густой суспензии. Реакционную смесь перемешивали при 140 об/мин (допустимый диапазон: от 100 до 180 об/мин) и охлаждали до примерно 60°C (допустимый диапазон температуры: от 55°C до 65°C) в течение 1 часа 15 минут. В реактор вносили дополнительную водопроводную воду (35,0 кг) и изопропилацетат (73,08 кг). Температуру реактора доводили до примерно 78°C (допустимый диапазон температуры: от 73°C до 83°C) и реактор выдерживали в течение 40 минут, в течение которых суспензия растворялась и образовывались два слоя. Содержимое реактора оставляли осаждаться в течение 3 часов при примерно 78°C. Реактор продували азотом и удаляли нижний водный слой.

[631] В 800 л футерованный стеклом реактор из углеродистой стали с рубашкой вносили изопропилацетат (11,90 кг), а затем органический слой из 260 л реактора. Вносили раствор хлорида натрия (77,0 кг, 9,1% масс./масс.), а затем изопропилацетат (60,90 кг). Образовывался двухфазный раствор, и смесь нагревали до примерно 78°C (допустимый диапазон температуры: от 73°C до 83°C) в течение 47 минут при перемешивании. Смесь перемешивали в течение 4 часов 5 минут при примерно 78°C. Горячую смесь фильтровали через слой целита 545 в 260 л реактор. 800 л реактор промывали изопропилацетатом (23,80 г), который фильтровали и вносили в 260 л реактор. 260 л реактор нагревали до примерно 78°C (от 73°C до 83°C) в течение 3 часов 6 минут и содержимое оставляли осаждаться в течение 4 часов 1 минуты. Реактор продували азотом и удаляли нижний водный слой.

[632] Реактор перемешивали при примерно 110 об/мин (от 90 до 110 об/мин). В реактор вносили раствор хлорида натрия (76,3 кг, 9,1% масс./масс.), и образовывался двухфазный раствор. Реакционную смесь нагревали до примерно 78°C (допустимый диапазон температуры: от 73°C до 83°C) в течение 1 часа 54 минут и температуру поддерживали в течение 31 минуты. Перемешивание останавливали и содержимое оставляли осаждаться в течение 3 часов 11 минут. Реактор продували азотом и удаляли нижний водный слой.

[633] Содержимое реактора концентрировали путем вакуумной перегонки при 75°C (допустимый диапазон температуры: от 70°C до 80°C) до примерно 42 л. Добавляли изопропилацетат (6,09 кг) и реактор нагревали до примерно 80°C (допустимый диапазон температуры: от 70°C до 85°C) при перемешивании. Реактор выдерживали в течение 1 часа 2 минут при примерно 80°C, а затем охлаждали до примерно 20°C (допустимый диапазон температуры: от 15°C до 25°C) в течение 6 часов 28 минут. Реактор выдерживали при примерно 20°C в течение 4 часов 31 минуты. Полученную суспензию быстро переносили в фильтр-осушитель Hastelloy с электрическим перемешиванием и 8 мкм полипропиленовой фильтровальной тканью. Суспензию фильтровали в вакууме и маточный раствор применяли для промывания реактора. Содержимое реактора вносили в фильтр-осушитель и фильтровали в вакууме. Твердый осадок два раза промывали изопропилацетатом (9,17 кг × 2) и фильтровали в вакууме. Полученный осадок сушили в вакууме при температуре рубашки 60°C (допустимый диапазон температуры: от 55°C до 65°C) до общего содержания легколетучих веществ (по данным анализатора влажности) не более 1,0% масс./масс. (6 часов 1 минута). Затем сушилку охлаждали и собирали осадок с получением промежуточного соединения 2 (10,90 кг, 79%). Результаты синтеза представляли ниже в таблице 45:

Таблица 45: Результаты синтеза промежуточного соединения 2:

Название испытания	Спецификация	Результат
Описание	Твердое вещество от белого до коричневого цвета	Соответствует
Идентификация (путем ИК)	Соответствие спектру сравнения	Соответствует
Чистота (по СВЭЖХ)	Не менее 96,0% (площадь)	99,7% (площадь)
Родственные примеси (по ВЭЖХ) Промежуточное соединение 10	Не более 0,5% (площадь) Уровень предупреждения: более 0,15% (площадь)	Не обнаружено
Родственные примеси (по ВЭЖХ) Промежуточное соединение 7	Не более 0,5% (площадь) Уровень предупреждения: более 0,15% (площадь)	Не обнаружено

Родственные примеси (по ВЭЖХ) Любая отдельная примесь	Указание результата для RRT в % (площадь) Уровень предупреждения: более 0,15% (площадь)	RRT 0,907: 0,07% (площадь) RRT 1,204: 0,20% (площадь) RRT 1,218: менее 0,05% (площадь)
Родственные примеси (по ВЭЖХ) Общее содержание примесей	Не более 2,0% (площадь)	0,2% (площадь)

[634] Стадия 2: *N-((1r,4r)-4-(3-хлор-4-цианофенокси)циклогексил)-6-(4-формилпиперидин-1-ил)тридазин-3-карбоксамид* (промежуточное соединение 3)

[635] В 800 л футерованный стеклом реактор из углеродистой стали с рубашкой в атмосфере азота вносили промежуточное соединение 2 (10,80 кг), бромид натрия (4,75 кг), бикарбонат натрия (3,89 кг). Реактор продували азотом (×3), а затем вносили деионизированную воду (129,6 кг) и дихлорметан (186,73 кг). Затем реакционную смесь оставляли перемешиваться при 50 об/мин (допустимый диапазон: от 30 до 70 об/мин) в течение 1 часа 39 минут.

[636] Перемешивание останавливали и добавляли (2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)оксил (ТЕМРО) (35,64 г) в течение 40 минут. Реактор продували азотом (×3), а затем в реактор вносили дихлорметан (7,18 кг). Затем реакционную смесь оставляли перемешиваться при 50 об/мин (допустимый диапазон: от 30 до 70 об/мин). В реактор дополнительно вносили изопропиловый спирт (2,81 кг) и дихлорметан (7,18 кг). Скорость перемешивания увеличивали до 110 об/мин (допустимый диапазон: от 105 до 115 об/мин) и температуру реакционной смеси доводили до 20°C (допустимый диапазон температуры: от 15°C до 25°C) в течение 33 минут. После регулирования температуры, обеспечив растворение всех твердых веществ, реакционную смесь выдерживали при указанной температуре и скорости перемешивания в течение 2 часов 5 минут.

[637] Затем реакционную смесь охлаждали до -2°C (допустимый диапазон температуры: от -3°C до 0°C) в течение 2 часов 1 минуты, а затем добавляли раствор гипохлорита натрия (34,85 кг) в течение 40 минут, поддерживая температуру в диапазоне от -3°C до 0°C (допустимый диапазон температуры: от -3°C до 3°C) и скорость перемешивания примерно 110 об/мин (допустимый диапазон: от 105 до 115 об/мин). Скорость добавления и температура партии имели решающее значение из-за экзотермической природы реакции. Затем по линии транспортировки, применяемую для переноса гипохлорита натрия, добавляли деионизированную воду (5,40 кг), поддерживая температуру в диапазоне от -3°C до 0°C. Затем смесь выдерживали при -2°C (допустимый диапазон температуры: от -3°C до 3°C) в течение 1 часа 2 минут. По истечении 1 часа контроль в процессе производства (КПП) демонстрировал 0,3% площади (критерий приемлемости: ≤1,0% площади) промежуточного соединения 2, что свидетельствовало о завершении реакции.

[638] Реакционной смеси давали нагреться до 20°C (допустимый диапазон температуры: от 15°C до 25°C), скорость перемешивания поддерживали при 90 об/мин (допустимый диапазон: от 80 до 100 об/мин), к реакционной смеси добавляли уксусную кислоту (4,104 кг) и смесь выдерживали в течение 2 часов 37 минут, после чего образовывался двухфазный раствор. В фильтр-осушитель Hastelloy с электрическим перемешиванием и 3-5 мкм полипропиленовой фильтровальной тканью вносили целит 545, а затем через него фильтровали дихлорметан (24,6 кг). Часть реакционной смеси фильтровали в 260 л реактор, а затем оставшуюся смесь переносили в 100 л реактор и 800 л реактор промывали дихлорметаном (28,73 кг), который фильтровали и добавляли в 100 л реактор. 800 л реактор промывали дихлорметаном, который затем фильтровали. Смесь переносили из 260 л реактора и 100 л реактора обратно в 800 л реактор, а затем оба реактора промывали дихлорметаном (5,40 кг × 2).

[639] Перемешивание останавливали и смесь оставляли осаждаться в виде двух фаз в течение 3 часов 25 минут. Отделившуюся органическую фазу переносили в 260 л реактор. Органический слой переносили обратно в 800 л реактор, а затем 260 л бак промывали дихлорметаном и содержимое переносили в 800 л реактор. Добавляли деионизированную воду (108,0 кг), реактор оставляли перемешиваться, температуру повышали до 20°C и содержимое выдерживали при указанной скорости перемешивания и температуре в течение 49 минут. Перемешивание останавливали и смесь оставляли осаждаться в течение 2 часов 14 минут, в результате чего образовывались два слоя. Органический слой переносили в 260 л реактор и водный слой отбрасывали надлежащим образом.

[640] Затем смесь концентрировали путем перегонки при нормальной атмосфере и 40°C (допустимый диапазон температуры: от 35°C до 45°C), поддерживая объем примерно в диапазоне 38-49 л путем добавления тетрагидрофурана по мере необходимости, позволяя температуре повышаться до 60°C (допустимый диапазон температуры: от 55°C до 65°C), до конечного объема примерно 46 л. Затем содержимое реактора концентрировали путем вакуумной перегонки, добавляя тетрагидрофуран по мере необходимости, при 60°C (допустимый диапазон температуры: от 55°C до 65°C), пока не оставалось ≤1,0% об./об. дихлорметана.

[641] Проводили перекристаллизацию путем добавления *n*-гептана (29,38 кг) (65°C) и смесь выдерживали в течение 1 часа 10 минут, поддерживая температуру примерно 65°C, до получения густой суспензии. Затем суспензию медленно охлаждали до 20°C (допустимый диапазон температуры: от 15°C до 25°C) в течение 4 часов 34 минут (температура не должна опускаться ниже 20°C в течение 4 часов) и выдерживали при 20°C в течение дополнительных 6 часов 53 минут. Полученную суспензию быстро переносили в фильтр-осушитель Hastelloy с электрическим перемешиванием и 8 мкм полипропиленовой фильтровальной тканью и суспензию фильтровали в вакууме. Осадок два раза промывали тетрагидрофураном (4,86 кг) и раствором *n*-гептана (3,67 кг) (×3) и фильтровали в вакууме. Полученный осадок сушили в вакууме при температуре рубашки 50°C (допустимый диапазон температуры: от 45°C до 55°C) в течение 8 часов 2 минут, а затем температуру

рубашки повышали до 75°C (допустимый диапазон температуры: от 70°C до 80°C) в течение 7 часов 42 минут до общего содержания легколетучих веществ (по данным анализатора влажности) не более 1,0% масс./масс.. Затем сушилку охлаждали и собирали осадок с получением промежуточного соединения 3 (10,20 кг, 95%). Результаты синтеза представляли ниже в таблице 46.

[642] Таблица 46: Результаты синтеза промежуточного соединения 3:

Название испытания	Спецификация	Результат
Описание	Твердое вещество от белого до светло-коричневого цвета	Соответствует
Потеря при высушивании	Не более 1,5% масс./масс. (2 грамма при 120°C)	0,7% (масс./масс.)
Идентификация (путем ВЭЖХ)	Время удерживания основного пика в растворе образца соответствует стандартному образцу (разность не более 5%)	Соответствует
Чистота (по ВЭЖХ)	Не менее 95,0% (площадь)	99,0% (площадь)
Родственные примеси (по ВЭЖХ) Промежуточное соединение 2	Не более 1,5% (площадь)	0,3% (площадь)
Родственные примеси (по ВЭЖХ) Примесь 1	Не более 3,0% (площадь)	0,7% (площадь)
Родственные примеси (по ВЭЖХ) Основная неустановленная примесь	Не более 0,50% (площадь)	Менее 0,05% (площадь)
Родственные примеси (по ВЭЖХ) при RRT 1,24	Указание результатов Предел предупреждения: не более 0,35% (площадь)	0,06% (площадь)
Родственные примеси (по ВЭЖХ) Любая другая неустановленная отдельная примесь	Указание результатов Предел предупреждения: не более 0,15% (площадь)	RRT 1,24: менее 0,05% (площадь) RRT 1,42: менее 0,05% (площадь)
Идентификация (путем ИК)	Указание результата	Отчет об испытании

[643] Стадия 3: *N-((1r,4r)-4-(3-хлор-4-цианофенокси)циклогексил)-6-(4-((4-(2-(2,6-диоксотиперидин-3-ил)-6-фтор-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)типазин-1-*

ил)метил)пиперидин-1-ил)тиридазин-3-карбоксамид (соединение А)

[644] В 260 л футерованный стеклом реактор из углеродистой стали с рубашкой в атмосфере азота вносили промежуточное соединение 3 (8,48 кг), промежуточное соединение 5 (7,62 кг) и диметилацетамид (38,45 кг). Реакционную смесь перемешивали при 110 об/мин (допустимый диапазон: от 80 до 130 об/мин) и охлаждали до 0°C (допустимый диапазон: от -5°C до 5°C) в течение 1 часа 26 минут. К реакционной смеси добавляли *N*-метилморфолин (4,50 кг) и диметилацетамид (0,751 кг) и выдерживали при 0°C и перемешивании при 110 об/мин в течение 3 ч 7 мин.

[645] В 100 л реакторе в атмосфере азота готовили раствор триацетоксиборгидрида натрия (СТАВ) (5,66 кг) в диметилацетамиде (21,60 кг) и раствор перемешивали при 110 об/мин (допустимый диапазон: от 90 до 120 об/мин) при 20°C (допустимый диапазон температуры: от 15°C до 25°C) в течение 6 часов 24 минут. Раствор СТАВ/диметилацетамид медленно добавляли к реакционной смеси, содержащейся в 260 л реакторе, в течение 2 часов, поддерживая температуру при 0°C (допустимый диапазон температуры: от -5°C до 5°C) и скорость перемешивания при 110 об/мин (допустимый диапазон: от 80 до 130 об/мин). После завершения добавления реактор промывали диметилацетамидом (5,00 кг), а затем охлаждали до 0°C и добавляли его содержимое к реакционной смеси в 260 л реакторе в течение 20 минут, поддерживая температуру и скорость перемешивания при 0°C и 110 об/мин, соответственно. Реакционную смесь выдерживали при 0°C (допустимый диапазон температуры: от -5°C до 5°C), 110 об/мин в течение 6 ч 43 мин. По истечении 6 ч 43 мин контроль в процессе производства (КПП) демонстрировал 0,7% площади (критерий приемлемости: $\leq 2,0\%$ площади) промежуточного соединения 3, что свидетельствовало о завершении реакции.

[646] Проводили перекристаллизацию путем внесения в бак реактора абсолютного этанола (40,78 кг) и деионизированной воды (51,71 кг) в атмосфере азота, позволяя ему нагреваться до 50°C (допустимый диапазон температуры: от 45°C до 55°C) в течение 1 часа 14 минут, а затем дополнительно выдерживая при указанной температуре в течение 1 часа 24 минут. Затем смесь оставляли остыть до 20°C (допустимый диапазон температуры: от 15 до 25) и выдерживали при указанной температуре в течение 4 часов 3 минут. Смесь переносили в фильтр-осушитель Hastelloy с электрическим перемешиванием и 3-5 мкм полипропиленовой фильтровальной тканью. Смесь фильтровали в вакууме и маточный раствор применяли для промывания реактора, а затем повторно фильтровали.

[647] Получали промывной раствор абсолютный этанол:вода (деионизированная) путем смешивания абсолютного этанола (11,51 кг) и деионизированной воды (14,60 кг). Промывной раствор использовали для промывки реактора и осадок на фильтре промывали данным раствором. Повторяли промывку раствором этанол:вода. Осадок на фильтре перемешивали ($\times 3$) с получением суспензии, которую затем оставляли осесть. Осадок на фильтре дополнительно промывали абсолютным этанолом (23,02 кг $\times 4$), перемешивая осадок на фильтре и позволяя твердому веществу обезвожиться надлежащим образом.

[648] Твердый осадок на фильтре растворяли в растворе дихлорметана (155,12 кг) и

метанола (9,26 кг), а затем полученный раствор переносили в 800 л реактор через 0,2 мкм капсульный фильтр из политетрафторэтилена. Фильтр-осушитель два раза промывали смесью дихлорметан/метанол и промывные растворы фильтровали в 800 л реактор через 0,2 мкм капсульный фильтр из политетрафторэтилена. Затем смесь подвергали атмосферной перегонке в нормальной атмосфере при 45°C (допустимый диапазон температуры: от 35°C до 50°C), поддерживая объем путем добавления абсолютного этанола по мере необходимости, до конечного объема примерно 292 л и получали суспензию. Затем давали температуре подняться до 55°C, поддерживая объем путем добавления абсолютного этанола по мере необходимости, до конечного объема примерно 292 л. Затем содержимое реактора подвергали вакуумной перегонке, добавляя абсолютный этанол по мере необходимости, при 55°C (допустимый диапазон температуры: от 45°C до 65°C), до конечного объема примерно 300 л. Стадию вакуумной перегонки повторяли, пока не оставалось $\leq 1,0\%$ об./об. дихлорметана.

[649] Затем температуру реакционной смеси доводили до 55°C (допустимый диапазон температуры: от 50°C до 60°C) и скорость перемешивания поддерживали при примерно 100 об/мин (допустимый диапазон: от 90 до 110 об/мин) в течение 30 минут, а затем смесь выдерживали при 55°C в течение 34 минут. Затем смесь оставляли медленно охлаждаться до 20°C (допустимый диапазон температуры: от 15°C до 25°C) в течение 3 часов 59 минут (температура не должна опускаться ниже 20°C в течение 3 часов) и выдерживали при 20°C в течение дополнительных 4 часов 16 минут. Полученную суспензию быстро переносили в фильтр-осушитель Hastelloy с электрическим перемешиванием и 3-5 мкм полипропиленовой фильтровальной тканью и суспензию фильтровали в вакууме.

[650] Осадок промывали абсолютным этанолом (23,02 кг, $\times 3$), и требовалось соответствие критерию КПП. Затем влажный осадок сушили в вакууме при температуре рубашки 65°C (допустимый диапазон температуры: от 60°C до 70°C) в течение 29 часов 59 минут до общего содержания легколетучих веществ (по данным анализатора влажности) не более 1,0% масс./масс.. Затем сушилку охлаждали и собирали осадок с получением соединения А (13,08 кг, 89%). Результаты синтеза представляли ниже в таблице 47.

[651] Таблица 47: Результаты синтеза соединения А:

Название испытания	Спецификация	Результат
Описание	Кристаллы от светло-желтого до зеленовато-желтого цвета	Соответствует
Идентификация (путем ИК)	Соответствие спектру сравнения	Соответствует
Идентификация (путем ВЭЖХ)	Время удерживания основного пика в растворе образца соответствует стандартному	Соответствует

	образцу (разность не более 5%)	
Чистота (по ВЭЖХ)	Не менее 98,0% (площадь)	99,6% (площадь)
Родственные примеси (по СВЭЖХ) Примесь 2	Не более 0,15% (площадь)	Не обнаружено
Родственные примеси (по СВЭЖХ) Примесь 3	Не более 0,13% (площадь)	Менее 0,05% (площадь)
Родственные примеси (по СВЭЖХ) Примесь 4	Не более 0,15% (площадь)	Не обнаружено
Родственные примеси (по СВЭЖХ) Примесь с RRT ~1,64	Не более 0,35% (площадь)	0,12% (площадь)
Родственные примеси (по СВЭЖХ) Основная неустановленная примесь	Не более 0,13% (площадь)	0,11% (площадь)
Родственные примеси (по СВЭЖХ) Любая неустановленная отдельная примесь	Указание результата для RRT в % (площадь)	RRT 0,39: 0,11% (площадь) RRT 0,41: 0,05% (площадь) RRT 0,46: 0,06% (площадь) RRT 0,50: 0,05% (площадь) RRT 0,56: 0,09% (площадь) RRT (0,06, 0,33, 0,48, 0,64, 0,65, 0,68, 1,12 и 1,17): менее 0,05% (площадь)
Остаточные растворители (по ГХ) Этанол	Не более 10000 ppm	5962 ppm
Остаточные растворители (по ГХ)	Не более 410 ppm	Менее 123 ppm

Ацетонитрил		
Остаточные растворители (по ГХ) Ацетон	Не более 5000 ppm	Не обнаружено
Остаточные растворители (по ГХ) Изопропиловый спирт	Не более 5000 ppm	Не обнаружено
Остаточные растворители (по ГХ) Тетрагидрофуран	Не более 720 ppm	Не обнаружено
Остаточные растворители (по ГХ) Изопропилацетат	Не более 5000 ppm	Менее 1500 ppm
Остаточные растворители (по ГХ) н-Гептан	Не более 5000 ppm	Не обнаружено
Остаточные растворители (по ГХ) 4-Метилморфолин	Не более 1000 ppm	Не обнаружено
Остаточные растворители (по ГХ) Диизопропилэтиламин	Не более 1000 ppm	Не обнаружено
Остаточные растворители (по ГХ) N, N-Диметилацетамид	Не более 1090 ppm	Менее 327 ppm
Остаточные растворители (по ГХ) Метанол	Указание результата	Менее 900 ppm
Остаточные растворители (по ГХ) Дихлорметан	Указание результата	Менее 180 ppm
Содержание воды (при помощи КФ-испарителя)	Указание результата	Менее 0,5% (масс./масс.)

Остаток после прокаливания	Указание результата	0,0% (масс./масс.)
Размер частиц d(0,1)	Указание результата	3 мкм
Размер частиц d(0,5)	Указание результата	12 мкм
Размер частиц d(0,9)	Указание результата	33 мкм
Порошковая рентгеновская дифракция	Указание результата	Кристаллическое
Содержание уксусной кислоты (путем ВЭЖХ)	Указание результата	Не обнаружено
Дифференциальная сканирующая калориметрия (ДСК)	Указание результата (температуры начала перехода и эндотермического пика)	Температура начала перехода: 289,85°C Температура эндотермического пика: 293,68°C

СИНТЕЗ ПЯТОГО ПОКОЛЕНИЯ

Пример 26: Синтез соединения А пятого поколения

[652] Способ получения пятого поколения следовал той же общей схеме, что и способ четвертого поколения. Стадии способа пятого поколения представлены ниже. Количества материалов нормировали на гипотетический 1 кг исходного материала для каждой стадии. Количества исходных материалов регулировали с учетом содержания в соответствии со следующими формулами:

[653] *Стадия 1:*

[654] Реакцию проводили в атмосфере N₂.

[655] *Расчеты содержания для определения вводимого количества (на кг) промежуточного соединения 10 и промежуточного соединения 7*

Содержание промежуточного соединения 7=(100% - потеря при высушивании%) × чистота=**a** масс.% **Скорректированный целевой расчет для промежуточного соединения 7=промежуточное соединение 7 : 1,00 кг × [1,0/(промежуточное соединение 7(масс./масс.)/100)]**

Содержание промежуточного соединения 10=(100% - (потеря при высушивании% + остаток после прокаливания%)) × чистота=**b** масс.% **Скорректированный целевой расчет для промежуточного соединения 10=1,00 кг × [0,843/(содержание промежуточного соединения 10(масс./масс.)/100)]**

1. В реактор А добавьте промежуточное соединение 7 (1,000 кг ± 1,0%, скорректированное с учетом содержания, как описано выше), промежуточное соединение 10 (0,843 кг ± 1,0%), НОРО (0,0580 кг ± 1,0%, скорректированное с учетом содержания, как

описано выше).

2. В **реактор А** добавьте DMAc (2,82 кг; или 3,0 л \pm 5,0%) при помощи шарового распылителя.

3. Продуйте N₂.

4. Охладите до 10 \pm 5 °С.

5. В **реактор А** добавьте DIPEA (0,495 кг, или 0,669 л \pm 1,0%) при 10 \pm 5°С.

Примечание: слегка экзотермическая реакция, контролируйте добавление для поддержания температурного диапазона.

6. Промойте трубопровод DMAc (0,09 кг или 0,10 л \pm 5,0%).

7. Доведите температуру до 10 \pm 5°С.

8. Перемешивайте при 10 \pm 5°С в течение по меньшей мере 0,5 ч.

9. В **реактор А** добавьте EDAC (0,701 кг \pm 1,0%).

10. При необходимости промойте дополнительным DMAc (0,66 кг или 0,70 л \pm 5,0%) при помощи шарового распылителя.

11. Доведите температуру до 20 \pm 10°С.

12. Перемешивайте при 20 \pm 5°С.

13. Через по меньшей мере 20 ч отберите образец для КПП-1. Примечание: КПП \leq 1,0% площади остаточного промежуточного соединения 7;

14. В **реактор В** добавьте NaCl (1,00 кг \pm 5,0%).

15. В **реактор В** добавьте водопроводную воду (6,6 кг, или 6,6 л \pm 5,0%).

16. Перемешивайте при 25 \pm 5°С до образования раствора.

17. Перенесите содержимое **реактора В** в **реактор А**

18. В **реактор А** добавьте тетрагидрофуран (5,34 кг или 6,0 л \pm 5,0%).

19. Доведите внутреннюю температуру до 50 \pm 5°С.

20. Перемешивайте при 50 \pm 5°С в течение по меньшей мере 0,5 ч.

21. Перенесите смесь из **реактора А** через слой целита в **реактор В**.

22. Промойте **реактор А** и слой целита тетрагидрофураном (1,34 кг или 1,5 л \pm 5%) и перенесите в **реактор В**.

23. Доведите температуру содержимого **реактора В** до 50 \pm 5°С.

24. Остановите перемешивание и выдерживайте в течение по меньшей мере 1 ч.

25. Отделите нижний водный слой.

26. В **реактор А** добавьте хлорид натрия (1,25 кг \pm 5,0%).

27. В **реактор А** добавьте водопроводную воду (6,60 кг или 6,6 л/кг \pm 5,0%).

28. Перемешивайте **реактор А** в течение по меньшей мере 0,5 ч при 25°С до образования раствора.

29. Перенесите содержимое **реактора А** в **реактор В**.

30. Доведите температуру содержимого **реактора В** до 50 \pm 5°С.

31. Остановите перемешивание и выдерживайте в течение по меньшей мере 1 ч.

32. Отделите нижний водный слой из **реактора В**.

33. В **реактор А** добавьте хлорид натрия (1,50 кг \pm 5,0%).

34. В **реактор А** добавьте водопроводную воду (6,60 кг или 6,6 л/кг \pm 5,0%).
35. Перемешивайте **реактор А** в течение по меньшей мере 0,5 ч при 25°C до образования раствора.
36. Перенесите содержимое **реактора А** в **реактор В**.
37. Доведите температуру содержимого **реактора В** до 50 \pm 5°C.
38. Остановите перемешивание и выдерживайте в течение по меньшей мере 1 ч.
39. Отделите нижний водный слой из **реактора В**.
40. В **реактор В** добавьте тетрагидрофуран (7,57 кг или 8,5 л \pm 5,0%).
41. Нагрейте содержимое **реактора В** до 65 \pm 5°C.
42. Перегоняйте содержимое **реактора В** при атмосферном давлении при 65 \pm 5°C с небольшим сбросом вакуума (скруббер) до достижения объема 3,30 л/кг (\pm 0,5 л).
- 43 В **реактор В** добавьте тетрагидрофуран (7,57 кг или 8,5 л \pm 5,0%).
44. Нагрейте содержимое **реактора В** до 65 \pm 5°C.
45. Перегоняйте содержимое **реактора В** при атмосферном давлении при 65 \pm 5°C с небольшим сбросом вакуума (скруббер) до достижения объема 3,30 л/кг (\pm 0,5 л).
46. Очистите **реактор А** водой и тетрагидрофураном.
47. В **реактор А** добавьте тетрагидрофуран (4,45 кг или 5,0 л \pm 5,0%).
48. Нагрейте содержимое **реактора А** до 65 \pm 5°C.
- 49 Перенесите содержимое **реактора А** в **реактор В** при помощи шарового распылителя.
50. Перенесите содержимое **реактора В** в **реактор А** через проходной фильтр.
51. Промойте содержимое **реактора В** тетрагидрофураном (1,34 кг или 1,5 л \pm 5,0%) при помощи шарового распылителя и перенесите в **реактор А** через проходной фильтр.
52. Нагрейте содержимое **реактора А** до 65 \pm 5°C.
53. Очистите **реактор В** водой и ТГФ.
54. Перегоняйте содержимое **реактора А** при атмосферном давлении при 65 \pm 5°C с небольшим сбросом вакуума (скруббер) до достижения объема 6,0 л/кг (\pm 0,5 л).
55. В **реактор В** внесите ТГФ (1,34 кг или 1,5 л \pm 5,0%).
56. Нагрейте содержимое **реактора В** до 65 \pm 5°C.
57. Перенесите содержимое **реактора В** в **реактор А** при помощи шарового распылителя.
58. Отберите образец для определения содержания воды (кулонометрическое КФ-титрование).
59. Если результат составляет 50,50 масс.%, перейдите к стадии 62, в противном случае перейдите к стадии 60.
60. В **реактор А** внесите ТГФ при помощи шарового распылителя (4,45 кг или 5,0 л \pm 5,0%).
61. Перейдите к стадии 54.
62. Убедитесь в присутствии раствора, увеличьте интенсивность перемешивания для содействия растворению любых твердых веществ на стенках реактора, которые находятся

над раствором.

63. В **реактор А** внесите н-гептан (0,68 кг, или 1,0 л \pm 5%) при $65 \pm 5^\circ\text{C}$.
 64. Внесите суспензию затравки промежуточного соединения 2 или промежуточного соединения 2 (0,002 кг) в н-гептане (0,034 кг или 0,05 л).
 65. Перемешивайте при $65 \pm 5^\circ\text{C}$ в течение 1 ч (\pm 30 минут).
 66. В **реактор А** вносите н-гептан (2,72 кг, или 4,0 л \pm 5%) при $65 \pm 5^\circ\text{C}$ в течение 3 ч (\pm 30 минут).
 67. Перемешивайте при $65 \pm 5^\circ\text{C}$ в течение 1 ч (\pm 30 минут).
 68. Охладите до $20 \pm 5^\circ\text{C}$ в течение 3 ч (\pm 60 минут).
 69. Перемешивайте при $20 \pm 5^\circ\text{C}$ в течение 6 ч (\pm 60 минут).
 70. Отфильтруйте суспензию в вакууме при $20 \pm 5^\circ\text{C}$ и обезвожьте осадок.
 71. Убедитесь, что твердые вещества из **реактора А** перенесены в фильтр-осушитель.
 72. Очистите **реактор В** водой и тетрагидрофураном.
 73. В **реактор В** добавьте тетрагидрофуран (1,34 кг или 1,5 л/кг).
 74. В **реактор В** добавьте н-гептан (0,68 кг или 1,0 л/кг).
 75. Перемешивайте содержимое **реактора В** в течение 5 минут при $20 \pm 5^\circ\text{C}$.
 76. Перенесите содержимое **реактора В** при помощи шарового распылителя в **реактор А**.
 77. Перенесите содержимое **реактора А** в фильтр-осушитель, а затем повторно суспендируйте осадок в течение по меньшей мере 5 минут.
 78. Обезвожьте осадок под вакуумом и потоком азота.
 79. Сушите влажный осадок при 580°C (температура рубашки фильтра-осушителя) в вакууме до прохождения LOD (по меньшей мере 6 часов). LOD спец. $\leq 1,0\%/120^\circ\text{C}$
 80. Ожидаемый выход промежуточного соединения 2=1,44 кг (88 мол.% выход).
- [656] *Стадия 2:*
- [657] Реакцию проводили в атмосфере N_2 .
1. В **реактор А** добавьте промежуточное соединение 2 (1,00 кг \pm 1,0%), NaBr (0,219 кг \pm 1,0%), NaHCO_3 (0,3575 кг \pm 1,0%) и NaCl (1,80 кг \pm 1,0%).
 2. В **реактор А** добавьте ТЕМРО (3,325 кг \pm 1,0%).
 3. В **реактор А** добавьте ДХМ (19,0 л \pm 5,0%).
 4. Промойте ТЕМРО дополнительным ДХМ (0,50 л \pm 5,0%) и добавьте раствор в **реактор А**.
 5. Перемешивайте при 20°C в течение 0,5 ч.
 6. В **реактор А** добавьте деионизированную H_2O (7,0 л \pm 5,0%).
 7. В **реактор А** добавьте ИПС (0,127 кг \pm 1,0%).
 8. Промойте ИПС дополнительным ДХМ (0,50 л \pm 5,0%) и добавьте раствор в **реактор А**.
 9. Перемешивайте при 20°C в течение по меньшей мере 2,0 ч.
 10. Охладить смесь до температуры от -12 до -10°C , предпочтительно до -11°C .

Примечание: максимальный контроль охлаждения партии имеет решающее значение на данной стадии;

11. В **реактор А** добавьте вод. NaClO (1,15 экв. \pm 1,0%) при помощи шарового распылителя в течение по меньшей мере 15 мин, но не более 45 мин, предпочтительно в течение $<0,5$ ч, поддерживая внутреннюю температуру в диапазоне от -12 до -3°C , предпочтительно от -12 до -8°C . Примечание: Масса вод. NaClO (кг) $= (1,15 \times 74,44) / (469,97 \times \text{конц. вод. NaClO (масс.\%)})$ Примечание: предварительно охладите раствор гипохлорита натрия до $0 \pm 5^{\circ}\text{C}$.

12. Промойте трубопровод дополнительной деионизированной H_2O ($0,50$ л \pm 5,0%) при помощи шарового распылителя в течение по меньшей мере 5 мин, но не более 0,5 ч.

13. Перемешивайте при температуре от -12 до -3°C в течение по меньшей мере 1,0 ч.

14. Отберите образец органического слоя для анализа КПП-1.

15. Если результаты КПП-1 неудовлетворительны, дополнительно внесите вод. NaClO (предварительно охлажденный до $0 \pm 5^{\circ}\text{C}$) при помощи шарового распылителя в течение по меньшей мере 15 мин, но не более 45 мин, предпочтительно в течение $<0,5$ ч, поддерживая внутреннюю температуру в диапазоне от -12 до -3°C , предпочтительно от 12 до -8°C .

16. Промойте трубопровод дополнительной деионизированной H_2O ($0,50$ л \pm 5,0%) при помощи шарового распылителя в течение по меньшей мере 5 мин, но не более 0,5 ч.

17. Перемешивайте при температуре от -12 до -3°C в течение по меньшей мере 1,0 ч.

18. Отберите образец для КПП-1.

19. Если результаты КПП-1 удовлетворительны, доведите температуру до $20 \pm 5^{\circ}\text{C}$.

21. Перенесите нижний ДХМ слой из **реактора А** в **реактор В**. Примерный объем органической ДХМ фазы составляет 20 л/кг, и раствор имеет цвет от бесцветного до коричневого. Примерный объем водной фазы составляет 10 л/кг, и раствор имеет цвет от бесцветного до светло-коричневого.

22. Удалите водную фазу из **реактора А** и отбросьте в отходы.

23. Очистите **реактор А** водой, ТГФ.

24. В **реактор А** внесите H_2O ($7,0$ л/кг \pm 5,0%).

25. Перемешивайте содержимое **реактора В** в течение по меньшей мере 0,5 ч при $20 \pm 5^{\circ}\text{C}$.

26. Перенесите смесь через слой целита в **реактор А**.

27. Промойте **реактор В** ДХМ ($2,0$ л/кг) и перенесите в **реактор А**.

28. Промойте **реактор В** H_2O и ТГФ.

29. Прекратите перемешивание содержимого **реактора А** на по меньшей мере 2,0 ч.

30. Перенесите нижний органический слой в **реактор В**. Примечание: отберите образец ДХМ слоя для СВЭЖХ анализа;

31. Перегоняйте органический раствор в **реакторе В** до объема $=5,0$ л/кг (\pm 0,5 об.) в нормальной атмосфере и при температуре партии $=40 \pm 5^{\circ}\text{C}$

32. В **реактор А** внесите ТГФ ($1,0$ л/кг \pm 5,0%) при помощи шарового распылителя.

33. Доведите температуру партии до $38 \pm 2^\circ\text{C}$.
34. Добавьте 5,0 л/кг н-гептана в течение 0,5 ч, поддерживая температуру партии $38 \pm 2^\circ\text{C}$.
35. Добавьте затравку промежуточного соединения 3 (5,0 г/кг) в н-гептане (0,10 л/кг).
36. Перемешивайте при $38 \pm 2^\circ\text{C}$ в течение по меньшей мере 4,0 ч. 37. Добавьте дополнительные 5,0 л/кг н-гептана в течение 1,0 ч.
38. Перемешивайте при $38 \pm 2^\circ\text{C}$ в течение по меньшей мере 2,0 ч.
39. Охладите до $20 \pm 5^\circ\text{C}$ в течение по меньшей мере 4 ч.
40. Перемешивайте при $20 \pm 5^\circ\text{C}$ в течение дополнительных 6 ч.
41. Отфильтруйте суспензию под вакуумом при 20°C и под потоком азота.
42. Если в реакторе остаются твердые вещества, повторно внесите маточные растворы в реактор при помощи шарового распылителя и снова отфильтруйте смесь.
43. Промойте **реактор В** 1,5 л/кг н-гептана при помощи шарового распылителя.
44. Промывайте осадок с суспендированием и удаляйте жидкости в вакууме до удаления большей части жидкостей.
45. Удаляйте жидкости в вакууме до удаления большей части жидкостей.
46. Сушите осадок при не более $50^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$ в течение по меньшей мере 8 ч под вакуумом и потоком азота.
47. Продолжайте высушивать осадок при $75 \pm 5^\circ\text{C}$ под вакуумом и потоком азота до достижения $\text{LOD} \leq 1,0\%/120^\circ\text{C}$.
48. 80. Ожидаемое количество промежуточного соединения 3=0,95 кг (95 мол.%).

[658] *Стадия 3:*

[659] *Расчеты содержания для определения вводимого количества (на кг) промежуточного соединения 3 и промежуточного соединения 5*

Расчет содержания **промежуточного соединения 3**=(100% - потеря при высушивании%) \times чистота=a масс.%

Скорректированный целевой расчет для **промежуточного соединения 3**:

Промежуточное соединение 5: 1,00 кг \times (1,0/(содержание промежуточного соединения 3 (% масс./масс.)/100))

Расчет содержания **промежуточного соединения 5**=(100% - (содержание воды% + остаточные растворители%)) \times чистота=b масс.%

Примечание: Данные о содержании воды, остаточных растворителях и чистоте получают из СОА **промежуточного соединения 5**

Скорректированный целевой расчет для **промежуточного соединения 5**:

Промежуточное соединение 5: 1,00 кг \times (0,848/(общее содержание/100))

1. В **реактор А** внесите $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (**0,679 кг \pm 1,0%**).
2. В **реактор А** внесите DMAc-1 (2,75 об. \pm 5%).
3. После растворения выдерживайте **реактор А** при $20 \pm 5^\circ\text{C}$ в течение по меньшей мере 1,0 ч. 4. В **реактор В** внесите промежуточное соединение 5 [0,848/(b масс.%/100)] кг)

$\pm 1,0\%$), **промежуточное соединение 3** ($1,000/(\text{а масс.}\%/100)$ кг $\pm 1,0\%$) и DMAc-2 (4,90 об. $\pm 5\%$).

5. Охладите **реактор В** до $0 \pm 5^\circ\text{C}$.

6. В **реактор В** внесите *N*-метилморфолин (0,540 кг $\pm 1,0\%$) в течение по меньшей мере 0,5 ч, поддерживая температуру партии $0 \pm 5^\circ\text{C}$. 7. Перемешивайте содержимое **реактора В** при $0 \pm 5^\circ\text{C}$ в течение по меньшей мере 2,0 ч, но не более 4,0 ч. 8. Переносите содержимое **реактора А** в **реактор В** в течение по меньшей мере 1,0 ч, поддерживая внутреннюю температуру $0 \pm 5^\circ\text{C}$.

9. Промывайте **реактор А** DMAc-4 (0,64 об. $\pm 5\%$) и переносите содержимое в **реактор В** в течение по меньшей мере 15 мин. 10. Перемешивайте содержимое **реактора В** при $0 \pm 5^\circ\text{C}$ в течение по меньшей мере 6,0 ч. 11. Отберите образец для КПП-1. Критерии КПП-1: промежуточное соединение 3 $\leq 2,0\%$; 12. Если результаты КПП-1 неудовлетворительны, продолжайте перемешивание при $0 \pm 5^\circ\text{C}$ в течение дополнительных 6 ч.

13. Снова отберите образец для КПП-1.

14. Если результаты КПП-1 снова неудовлетворительны, обратитесь за технической консультацией.

15. В реактор В вносите EtOH (6,2 об. $\pm 5\%$) в течение по меньшей мере 0,5 ч, поддерживая температуру $0 \pm 5^\circ\text{C}$.

16. В реактор В вносите H₂O (6,2 об. $\pm 5\%$) в течение по меньшей мере 0,5 ч, поддерживая температуру $0 \pm 5^\circ\text{C}$. 17. Доведите температуру содержимого реактора В до $50 \pm 5^\circ\text{C}$ в течение не более 2,0 ч.

18. Выдерживайте содержимое реактора В при $50 \pm 5^\circ\text{C}$ в течение по меньшей мере 1,0 ч, но не более 2,0 ч.

19. Охладите содержимое реактора В до $20 \pm 5^\circ\text{C}$ в течение $3,0 \text{ ч} \pm 0,5 \text{ ч}$.

20. Выдерживайте содержимое реактора В при $20 \pm 5^\circ\text{C}$ в течение по меньшей мере $4,0 \text{ ч} \pm 0,5 \text{ ч}$.

21. Перенесите суспензию из реактора В в фильтр С (фильтровальная ткань=3-5 мкм) в атмосфере N₂ и отфильтруйте.

22. Промойте **реактор В** EtOH (1,75 об. $\pm 5\%$) и H₂O (1,75 об. $\pm 5\%$) при помощи шарового распылителя при $20 \pm 5^\circ\text{C}$.

23. Отфильтруйте содержимое **реактора В** (ресуспендированное) в атмосфере N₂.

24. Промойте влажный осадок (ресуспендированный) смесью EtOH/H₂O (1:1; 3,5 об. $\pm 5\%$) при $20 \pm 5^\circ\text{C}$. 25. После обезвоживания промывных растворов продолжайте обезвоживать влажный осадок в течение по меньшей мере 2 ч до удаления основной части растворителя из фильтра-осушителя.

26. Проведите четыре промывания влажного осадка с ресуспендированием в **фильтре С** с применением EtOH ($4 \times 3,5$ об. $\pm 5\%$). 27. Обезвоживайте влажный осадок в **фильтре С** в течение по меньшей мере 1 ч после каждого из четырех промываний с ресуспендированием.

28. Отберите образец влажного осадка в **фильтре С** для КПП-2 (LOD (2 г, 120°C)) и

проведите расчет:

Поправка на EtOH в неочищенном осадке соединения А (97 мол.% соединения А):

Вводимое промежуточное соединение 3 (кг) x 1,684=рассчитанный неочищенный продукт соединения А (кг)

EtOH во влажном неочищенном продукте соединения А (кг)=LOD% x рассчитанный неочищенный продукт соединения А (кг) / (1 - LOD%)

(EtOH во влажном неочищенном продукте соединения А (кг) / 0,789) / (вводимое промежуточное соединение 3 (кг))=корректируемое содержание EtOH (об.)

Корректируемое содержание EtOH (об.) □ Вычтите из EtOH, добавляемого на стадии 38 (7 об. EtOH)

Внесения основаны на вводимом исходном промежуточном соединении 3

29. В **реактор А** внесите ДХМ (28,0 об. ± 5% промежуточного соединения 3).

30. В **реактор А** внесите MeOH (2,8 об. ± 5% промежуточного соединения 3) и перемешивайте в течение по меньшей мере 0,5 ч.

31. Перенесите половину смеси ДХМ/MeOH (10:1, 15,4 об. ± 20%) из **реактора А** в **фильтр С**.

32. Перемешивайте **фильтр С** при $20 \pm 5^\circ\text{C}$ в течение по меньшей мере 0,5 ч для растворения большей части влажных неочищенных твердых веществ.

33. Подвергните раствор в **фильтре С** фильтрованию с доочисткой в **реактор В** через проходной капсульный фильтр.

34. Перенесите часть оставшейся смеси ДХМ/MeOH (10:1, 14,4 об. ± 5%) из **реактора А** в **фильтр С**.

35. Перемешивайте **фильтр С** при $20 \pm 5^\circ\text{C}$ в течение по меньшей мере 0,5 ч для растворения всех оставшихся неочищенных твердых веществ.

36. Подвергните раствор в **фильтре С** фильтрованию с доочисткой в **реактор В** через проходной капсульный фильтр.

37. Промойте **фильтр С** оставшейся смесью ДХМ/MeOH (10:1, 1,0 об. ± 5%) и отфильтруйте в **реактор В** через проходной капсульный фильтр. 38. Перегоняйте раствор в **реакторе В**, поддерживая постоянный объем ($v_{\text{max}} \sim 32$ об.) в атмосферных условиях при непрерывном добавлении EtOH (7,0 об. ± 5% ± об. EtOH из расчета на стадии 28) при внутренней температуре от 35 до 45°C . 39. Отберите образец для КПП-3, анализа ГХ на содержание ДХМ. Критерии КПП-3: ДХМ ≤ 67 об.% (относительно общего объема пиков ДХМ+MeOH+EtOH); Укажите EtOH об.% и MeOH об.%.

40. Если содержание ДХМ является удовлетворительным, перейдите непосредственно к стадии 43. В противном случае перейдите к стадии 41.

41. Если результаты КПП-3 не удовлетворительны, продолжайте перегонку с дополнительным EtOH (1,0 об. ± 5%) и повторно отберите образец для анализа ГХ. Критерии КПП-3: ДХМ ≤ 67 об.% (относительно общего объема пиков ДХМ+MeOH+EtOH); Укажите EtOH об.% и MeOH об.%.

42. Если результаты КПП-3 снова не удовлетворительны, повторите стадию 41.

43. Охладите **реактор В** до $35 \pm 2^\circ\text{C}$ и внесите заправку соединения А (0,50 масс.% $\pm 5\%$) в EtOH (0,075 об. $\pm 5\%$). 44. Перемешивайте содержимое **реактора В** при $35 \pm 2^\circ\text{C}$ в течение по меньшей мере 0,5 ч.

45. Нагрейте **реактор В** до температуры обратной конденсации ($41 \pm 2^\circ\text{C}$) и продолжайте перегонку при постоянном объеме ($v_{\text{max}} \sim 32$ об.) в атмосферных условиях при непрерывном добавлении EtOH (7,0 об. $\pm 5\%$), поддерживая температуру партии от 40 до 50°C .

46. Продолжайте перегонку в **реакторе В** при постоянном объеме ($v_{\text{max}} \sim 32$ об.) в атмосферных условиях до достижения внутренней температуры по меньшей мере 50°C .

47. Проведите оставшуюся часть перегонки в **реакторе В** в вакууме, поддерживая постоянный объем ($v_{\text{max}} \sim 32$ об.) при добавлении EtOH (28,0 об. $\pm 5\%$), и поддерживая внутреннюю температуру при $55 \pm 10^\circ\text{C}$. 48. Отберите образец из **реактора В** для КПП-4 путем ГХ. Критерии КПП-4: ДХМ/EtOH $\leq 1,0\%$.

49. Если результаты КПП-4 не удовлетворительны, повторите перегонку с дополнительным EtOH (4,0 об. $\pm 5\%$) и перейдите к стадии 50.

50. Отберите образец из **реактора В** для КПП-4 путем ГХ. Критерии КПП-4: ДХМ/EtOH $\leq 1,0\%$. 51. Если результаты КПП-4 удовлетворительны, доведите температуру партии до $55 \pm 5^\circ\text{C}$.

52. Перемешивайте суспензию в **реакторе В** при $55 \pm 5^\circ\text{C}$ в течение по меньшей мере 0,5 ч. 53. Охлаждайте суспензию в **реакторе В** до $20 \pm 5^\circ\text{C}$ в течение по меньшей мере 3,0 ч.

54. Перемешивайте суспензию в **реакторе В** при $20 \pm 5^\circ\text{C}$ в течение по меньшей мере 4,0 ч.

55. Отфильтруйте суспензию из **реактора В** в **фильтр С** (фильтровальная ткань=8 мкм). 56. Промойте **реактор В** EtOH (3,5 об. $\pm 5\%$). Примечание: EtOH следует отфильтровать через фильтр доочистки.

57. Отфильтруйте промывной раствор в **реакторе В** и перенесите в **фильтр С** для промывания с суспендированием.

58. Проведите два промывания влажного осадка с суспендированием в **фильтре С** с применением EtOH ($2 \times 3,5$ об. $\pm 5\%$). Примечание: EtOH следует отфильтровать через фильтр доочистки.

59. Обезвоживайте осадок в **фильтре С** в течение по меньшей мере 1 ч.

60. Отберите образец из **фильтра С** для КПП-5 на определение профиля примесей влажного осадка.

КПП-5	Установленные примеси				Неустановлен ная отдельная примесь	Соединени е А
	Примесь 1	Примесь 2	Примесь 3	Примесь 4	RRT 1,64	Любая
Критерии	$\leq 0,15$	$\leq 0,13$	$\leq 0,15$	$\leq 0,35$	$\leq 0,13$	Не менее

(%)

98,0%

61. Если результаты КПП-5 не удовлетворительны, вернитесь на стадию 28 (отберите образец влажного осадка для LOD, проведите расчет для EtOH и начните перегонку).

62. Если результаты КПП-5 удовлетворительны, высушите осадок в вакууме при перемешивании при $80 \pm 5^\circ\text{C}$. Примечание: отберите образец влажного осадка для PDXR, ДСК и КФ (FIO).

63. Отберите образец из **фильтра С** для КПП-6, LOD (2 г, 120°C) Критерии КПП-6: LOD (2 г, 120°C) $\leq 1,0\%$ после по меньшей мере 8 ч.

64. Если результаты КПП-6 не удовлетворительны, продолжайте высушивание до соответствия критериям LOD.

65. Если результаты КПП-6 удовлетворительны, отберите образец для КПП-7 (анализ ГХ).

66. Критерии КПП-7: Остаточные растворители по ГХ

	АЦН	Ацетон	ИП С	EtOH	ТГФ	iPAc	Гепта н	NM М	DIPE А	DM А
Раство ритель ppm	Не более 410	Не более 5000	Не боле е 5000	Не более 10000	Не боле е 720	Не боле е 5000	Не более 5000	Не боле е 1000	Не более 1000	Не боле е 1090

67. Если результаты КПП-7 не удовлетворительны, продолжайте высушивание до соответствия критериям ГХ.

68. Если результаты КПП-7 удовлетворительны, выгрузите материал из фильтра С.

[660] Описанный выше способ пятого поколения проводили в масштабе 1,7 кг (относительно промежуточного соединения 3) с получением соединения А (2,420 кг). Чистота по СВЭЖХ составляла 99,9% (см. ФИГ. 26 и таблицу 48).

Таблица 48: Результаты пиков для хроматограммы очищенного соединения А

	Название	RT	RRT	Площадь	% площади	Разреше ние по USP	Асимметр ия пика по USP
1	Промежуточное соединение 5	1,361					
2	Промежуточное соединение 7	5,252					
3	Примесь 1	6,374					
4	Примесь при RT ~7,78	7,782					
5	Примесь при RT ~7,95	7,949					

6	Ацеталь промежуточного соединения 3	8,379					
7	Двукислотная примесь	8,594					
8	Примесь при RT ~8,78	8,784					
9	Примесь при RT ~9,72	9,715					
10	Промежуточное соединение 2	10,169					
11	Метил полуацеталь промежуточного соединения 3	11,219					
12	Промежуточное соединение 3	13,057					
13	Аддукт 1 реакции метанолиза по кольцу 2	16,232					
14	Аддукт 2 реакции метанолиза по кольцу 2	18,381					
15	Примесь 2	19,097					
16	Примесь 3	20,529					
17	Примесь при RT ~21,77	21,770					
18	Примесь 4	22,176					
19	Соединение А	23,871	1,00	3784159	99,854		0,9
20	Примесь при RT ~24,18	24,181					
21	Примесь при RT ~24,90	24,897					
22	Карбаматная примесь	26,735					
23	Примесь при RT ~1,64	39,101	1,64	5527	0,146	138,8	2,3
Сумма				3789585			

[661] Пример 27: Разработка таблеток с высокой дозировкой соединения А

[662] В связи с потребностью в таблетках с более высокой дозировкой для испытаний с повышением дозы фазы 1 разрабатывали таблетки с более высокой

дозировкой.

[663] Состав таблеток с более высокой дозировкой получали при помощи двухфазового процесса. На первой фазе выбирали загрузку 100% аморфного, высушенного распылением АФИ (SDI) для состава таблеток с применением лабораторных методик в малом масштабе, а на второй фазе оптимизировали выбранный состав композиции.

[664] Составы композиций в ходе фазы выбора охватывали диапазон загрузки SDI, составляющий от 10% до 40%, и содержание активного вещества в таблетке, составляющее 70 мг, 140 мг и 280 мг (для таблетки массой 700 мг), как указано в таблице 49.

Таблица 49: Составы композиций с более высокими дозировками SDI - 10%, 20% и 40% (таблетки массой 700 мг)

Состав сравнения		C1	C2	C3
Масса активного вещества/масса таблетки (мг/мг)		70/700	140/700	280/700
Функция	Ингредиент	% от смеси		
Интрагранулярный				
Активное вещество	Высушенное распылением аморфное соединение А	10,00	20,00	40,00
Наполнитель	Микрокристаллическая целлюлоза	57,33	50,67	37,33
Наполнитель	Моногидрат лактозы	28,67	25,33	18,67
Разрыхлитель	Кроскармеллоза натрия	3,00	3,00	3,00
Глидант	Диоксид кремния	0,50	0,50	0,50
Смазывающее вещество	Стеарат магния	0,25	0,25	0,25
Экстрагранулярный				
Смазывающее вещество	Стеарат магния	0,25	0,25	0,25
Всего:		100,00	100,00	100,00

[665] Таблетки получали с применением лабораторной методики в малом масштабе для имитации сухого гранулирования и прессования. Смесь для предварительного гранулирования уплотняли в комки на F-прессе. Комки уменьшали в размере при помощи ступки и пестика и пропускали через сито 20 меш для получения надлежащего размера. Гранулы смешивали со стеаратом магния и прессовали на F-прессе.

[666] После выбора прочности таблетки при растяжении для получения достаточно твердой таблетки со временем распадаемости менее 5 минут оценивали эффективность таблеток *in vitro* для каждой композиции таблеток (C1, C2 и C3) с применением испытания на растворение с достижением насыщения согласно USP. В качестве эталона таблетки, содержащие 10-40% SDI, сравнивали с исходными таблетками, содержащими 5% SDI (таблетки сравнения A3, выше).

[667] Способ испытания на растворение TEST-1973: Для поддержания эквивалентных условий насыщения, позволяющих провести достоверное сравнение составов, среда для растворения состояла из 0,01 н. раствора HCl с 0,1 масс.% Tween 80.

При помощи сосудов, соответствующих USP, объем среды регулировали для каждой дозировки таблеток для поддержания постоянных условий насыщения (примерно 4 ×). Параметры растворения представляли собой: лопастные мешалки USP II, температура среды $37,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$, 75 об/мин и время отбора образцов, составляющее 10, 15, 20, 30, 45 и 60 минут. Результаты растворения представляли на ФИГ. 27. Данные для каждой композиции нормировали на момент времени 90 минут для компенсации вариабельности содержания и обеспечения более достоверного сравнения. Степень растворения для всех композиций была эквивалентной через 60 минут. Таблетка с 20% загрузкой обеспечивала достаточную дозировку для предполагаемого применения.

[668] Поскольку задача заключалась в максимизации концентрации SDI, состав композиции с 20% загрузкой систематически модифицировали с целью увеличения скорости растворения. Список композиций, содержащих 20% SDI, см. в таблице 50. Указанные составы получали с применением лабораторных методик в малом масштабе, описанных выше для композиций, содержащих 10, 20 и 40%. Смысл модификаций заключался в обеспечении более быстрой фазы дезагрегации механизма распада/растворения. Изменения кратко излагали ниже:

D1 - микрокристаллическая целлюлоза меньшего размера для улучшения ассоциации с частицами SDI микронного размера и, следовательно, улучшения распадаемости

D2 - добавление экстрагранулярного разрыхлителя для уменьшения времени воздействия среды для растворения на первичные частицы SDI

D3 - добавление глиданта меньшего размера для обеспечения более тесной связи с частицами SDI и, следовательно, обеспечения физического разделения частиц SDI в составе

D4 - аналогично D2 с увеличением общего содержания разрыхлителей для обеспечения более быстрого времени распадаемости

Таблица 50: Составы композиций таблеток с более высокой дозировкой, содержащих 20% SDI (таблетки массой 700 мг)

Состав сравнения		D1	D2	D3	D4
Масса активного вещества/масса таблетки (мг/мг)		140/700	140/700	140/700	140/700
Функция	Ингредиент	% от смеси			
Интрагранулярный					
Активное вещество	Высушенное распылением аморфное соединение А	20,00	20,00	20,00	20,00
Наполнитель	Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 102)	-	49,33	50,33	46,00
Наполнитель	Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 101)	76,00	-	-	-
Наполнитель	Моногидрат лактозы	-	24,67	25,17	23,00
Разрыхлитель	Кроскармеллоза натрия	3,00	3,00	3,00	6,00
Глиданти	Диоксид кремния (Syloid	0,50	0,50	-	0,50

	244 FP)				
Глидант	Диоксид кремния (Cab-O-Sil M5P)	-	-	1,00	-
Смазывающее вещество	Стеарат магния	0,25	0,25	0,25	0,25
Экстрагранулярный					
Разрыхлитель	Кроскармеллоза натрия	-	2,00	-	4,00
Смазывающее вещество	Стеарат магния	0,25	0,25	0,25	0,25
Всего:		100,00	100,00	100,00	100,00

[669] В целом, составы обрабатывались одинаково, за исключением сыпучести D1, и все они демонстрировали время распадаемости в 0,01 н. растворе HCl менее 1 минуты; поэтому основным критерием при выборе для дальнейшей оценки являлись характеристики растворения. Профили растворения с применением способа на основе среды из 0,01 н. раствора HCl (TEST-1973) для D1, D2, D3, D4 и 35 мг (5%) представляли на ФИГ. 28.

[670] Для определения условий обработки при запланированном клиническом производстве проводили оценку масштабирования и способа для состава D2. Размер партии составлял примерно 3 кг, и способ включал следующие основные стадии:

Получение смеси для предварительного гранулирования с применением 100% высушенного распылением промежуточного соединения соединения А

Уплотнение на роликовом уплотнителе (аппарат Gerteis Minipactor)

Получение конечной смеси (добавление экстрагранулярного разрыхлителя и смазывающего вещества)

Прессование (Korsch XM12)

[671] Свойства текучести смеси для предварительного гранулирования и конечной смеси определяли с применением лабораторных методик (индекс Карра, функция потока, определяемая в сдвиговой ячейке/коэффициент когезии и измерения при помощи FloDex), определяли параметры уплотнения на роликовом уплотнителе и проводили оценку прессования (прессуемость, эффективность формования таблеток и уплотняемость).

[672] Во время прессования конечной смеси на Korsch XM-12, оснащенном 2 инструментальными станциями для обеспечения размера партии, гранулирование демонстрировало недостаточный поток. Материал застревал в загрузочной воронке и перекрывал ее, нарушая поступление в раму подачи и, таким образом, приводя к неудовлетворительному контролю массы.

[673] Из-за проблем с потоком было установлено, что состав и способ D2 не подходят и, следовательно, не могут быть применены для клинического производства. В результате в лаборатории проводили оценку еще одной серии составов для улучшения характеристик сыпучести.

[674] Стратегия модификации состава D2 основывалась на оценке используемого состава глидантов и оптимизации его функциональности. Два новых состава, F7 и F11, представляли в таблице 51.

Таблица 51: Составы композиций таблеток, содержащих 20% SDI, D2, F7 и F11 (таблетки массой 525 мг)

Состав сравнения		D2	F7	F11
Масса активного вещества/масса таблетки (мг/мг)		105/525	105/525	105/525
Функция	Ингредиент	% от смеси		
Интрагранулярный				
Активное вещество	Высушенное распылением аморфное соединение А	20,00	20,00	20,00
Наполнитель	Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 102)	49,33	48,17	49,00
Наполнитель	Моногидрат лактозы	24,67	24,33	24,50
Разрыхлитель	Кроскармеллоза натрия	3,00	3,00	3,00
Глидант	Диоксид кремния (Syloid 244 FP)	0,50	-	-
Глидант	Диоксид кремния (Cab-O-Sil M5P)	-	1,00	0,50
Смазывающее вещество	Стеарат магния	0,25	0,25	0,25
Экстрагранулярный				
Глидант	Диоксид кремния (Cab-O-Sil M5P)	-	1,00	0,25
Разрыхлитель	Кроскармеллоза натрия	2,00	2,00	2,00
Смазывающее вещество	Стеарат магния	0,25	0,25	0,50
Всего:		100,00	100,00	100,00

[675] Композиции F7 и F11 получали в стендовом масштабе (50 г на смесь) при массе таблетки 105 мг с применением методик минимизирования масштаба, описанных выше для составов C1-C3. Более низкую массу таблеток выбирали для представления среднего значения диапазона значений масс таблеток, которые могут потребоваться для дальнейшего увеличения дозы. В обоих составах применяли исходный способ получения смеси SDI/глидант путем смешивания-измельчения-смешивания, как часть способа получения смеси для предварительного гранулирования, для обеспечения прилипания к частицам SDI и снижения их когезивности. Состав F7 характеризовался повышенным общим содержанием глидантов (интра- и экстрагранулярных), а состав F11 содержал экстрагранулярный глидант, а также большее количество экстрагранулярного смазывающего вещества для оценки того, оказывают ли повышенные содержания экстрагранулярного глиданта и смазывающего вещества синергетический эффект на поток смеси.

[676] Сыпучесть F7 и F11 сравнивали с D2. В таблице 52 показано умеренное улучшение сыпучести (FloDex, FFc и коэффициент когезии) конечной смеси для композиций F7 и F11, тем не менее, индекс Карра оставался на неприемлемом уровне.

[677] Сканирующий электронный микроскопический анализ демонстрировал минимальное прилипание Cab-O-Sil к частицам SDI и минимальное или отсутствующее покрытие поверхности частиц SDI с помощью Cab-O-Sil.

Таблица 52: Свойства потока смеси для предварительного гранулирования и конечной смеси составов D2, F7 и F11 соединения А

Параметр	Состав D2 ^A		Состав F7		Состав F11	
	Смесь для предварительного гранулирования	Конечная смесь	Смесь для предварительного гранулирования	Конечная смесь	Смесь для предварительного гранулирования	Конечная смесь
Плотность до уплотнения (г/мл)	0,42	0,50	0,36 ^B	0,44 ^B	0,39 ^B	0,48 ^B
Плотность после уплотнения (г/мл)	0,63	0,70	0,59 ^B	0,63 ^B	0,63 ^B	0,69 ^B
Индекс Карра (%)	34	28	39	30	38	31
FloDex (мм)	24	30	26	20	24	22
FFc ^C	4,9	5,1	5,9	7,6	4,7	6,1
Коэффициент когезии ^D	103	103	84	64	107	83

^A Значения, полученные при увеличенном масштабе производства. Смесь не получали в стендовом масштабе.

^B Получали с применением 10 мл цилиндра из-за ограниченного количества материала. Результаты менее надежны, чем при использовании 100 мл цилиндра.

^C FFc представляет собой функцию потока, определяемую в сдвиговой ячейке

^D Коэффициент когезии получали на основе данных, полученных в сдвиговой ячейке

[678] Оценка прессования таблеток F7 и F11 демонстрировала сходные результаты с D2 и подтверждала отсутствие значимого неблагоприятного воздействия в результате изменения состава глидантов. Составы образовывали приемлемые таблетки при относительно низком диапазоне напряжения сжатия (от 75 до 100 МПа), и оба состава демонстрировали время распадаемости менее 1 минуты.

[679] Характеристики растворения F7 и F11 являлись сходными с D2, что свидетельствовало об отсутствии неблагоприятного влияния нового состава глидантов на свойства растворения.

[680] В заключение следует отметить, что умеренное улучшение сыпучести F7 и F11 по сравнению с D2 являлось недостаточным для утверждения любого из них в качестве кандидата для клинического применения, поэтому проводили дополнительную оптимизацию состава.

[681] Поскольку дополнительная стадия предварительного перемешивания глиданта с SDI не приводила к желаемому результату, от данного подхода отказались. Тем не менее,

неожиданный результат почти отсутствия адгезии глиданта к SDI дал основу для оценки химически модифицированного коллоидного диоксида кремния на предмет увеличения его гидрофобности и снижения его свободной поверхностной энергии.

[682] Проводили прямое сравнение Cab-O-Sil M5P и Aerosil R972. Как упоминалось выше, Aerosil R972 представляет собой коллоидный диоксид кремния, химически модифицированный для образования триметилсилильных групп на поверхности. Он соответствует требованиям монографии USP/NF в отношении коллоидного диоксида кремния. В данном сравнении каждый из указанных глидантов добавляли к смеси D2 из партии увеличенного масштаба для непосредственного исследования их влияния на сыпучесть по сравнению с D2. Составы композиций перечисляли в таблице 53.

Таблица 53: Соединение А - составы композиций G1* и G2*

Состав сравнения		G1*	G2*
Доза/масса таблетки (мг/мг)		105/530,3	
Функция	Ингредиент	% от смеси	
Активное вещество	Конечная смесь состава D2, содержащего 200 мг/г соединения А	99,00%	99,00%
Глидant	Диоксид кремния (Cab-O-Sil M5P)	1,00%	-
Глидant	Диоксид кремния (Aerosil R972)	-	1,00%
Всего		100,00%	100,00%

[683] Свойства потока перечисляли в таблице 55. G2* демонстрировал лучшие свойства потока по сравнению с D2 и G1*.

Таблица 54: Свойства потока конечной смеси составов D2, G1* и G2* соединения А

Параметр	Состав D2 ^A		Состав G1*	Состав G2*
	Смесь для предварительного гранулирования	Конечная смесь	Конечная смесь	Конечная смесь
Плотность до уплотнения (г/мл)	0,42	0,50	0,49	0,54
Плотность после уплотнения (г/мл)	0,63	0,70	0,65	0,69
Индекс Карра (%)	34	28	25	22
FloDex (мм)	24 ^B	30 ^B	26	14
FFc ^C	4,9	5,1	6,2	8,0
Коэффициент когезии ^D	103	103	81	64

^A Значения, полученные при увеличенном масштабе производства. Смесь не получали в стендовом масштабе.

^B Образцы смесей увеличенного масштаба повторно испытывали с применением тех же уровней наполнения, что и для смесей составов G1* и G2*.

^C FFc представляет собой функцию потока, определяемую в сдвиговой ячейке

^D Коэффициент когезии получали на основе данных, полученных в сдвиговой ячейке

[684] Сравнивали прессуемость (зависимость фракции твердого вещества от напряжения сжатия), эффективность формования таблеток (зависимость прочности таблетки при растяжении от напряжения сжатия) и уплотняемость (зависимость прочности таблетки при растяжении от фракции твердого вещества в таблетке), т.е. профили СТС для G1 и G2. Состав G1 имел свойства СТС, сходные с составом D2, что свидетельствовало о том, что Cab-O-Sil оказывал минимальное влияние на свойства конечной смеси. Состав G2 демонстрировал улучшение прессуемости, но снижение свойств эффективности формования таблеток и уплотняемости по сравнению с составами G1 и D2. Значимость данного наблюдения в конечном итоге оценивали при более крупном масштабе и при помощи ротационного пресса. Режим напряжения при сжатии для обоих составов G находился в пределах типичного диапазона, наблюдаемого для оптимальных характеристик износа оборудования и пористости таблеток (от 100 до 300 МПа).

[685] Сравнение растворения таблеток G1 и G2, полученных в стендовом масштабе, демонстрировало сопоставимый профиль растворения, как показано на ФИГ. 29.

[686] Учитывая, что G2 характеризовался наилучшей сыпучестью, приемлемыми параметрами прессования и свойствами таблеток и профилем растворения, сходным с D2, его выбирали для дальнейшей оценки пригодности для преддемонстрационной обработки.

[687] Оценку пригодности для преддемонстрационной обработки проводили на аппарате Gerteis Minipactor с применением партии стендового масштаба, составляющего 100 грамм, для определения целевых настроек Gerteis для демонстрационной партии. Gerteis оснащали воронкообразной системой подачи, предназначенной для подачи материалов в количествах, слишком малых для применения в шнековых системах подачи и системах уплотнения. Ленты собирали, а затем вручную пропускали через вибрационный гранулятор для определения их размера.

[688] Основная цель состояла в оценке влияния твердой фракции ленты на размер гранул.

[689] Состав композиции G2 указывали в таблице 55. Композиция немного отличалась от композиции G2*, но не ожидали, что это существенно повлияет на свойства гранул или таблеток. Масса таблетки составляла 525 мг (по сравнению с 530 мг для G2*), и количество Aerosil R972 составляло ровно 1% композиции.

Таблица 55: Состав композиции G2 (таблетка, содержащая 20% SDI, - масса таблетки 525 мг)

Состав сравнения		G2
Масса активного вещества/масса таблетки (мг/мг)		105/525
Функция	Ингредиент	% от смеси
Интрагранулярный		
Активное вещество	Высушенное распылением аморфное соединение А	20,00
Наполнитель	Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 102)	48,67
Наполнитель	Моногидрат лактозы	24,33
Разрыхлитель	Кроскармеллоза натрия	3,00
Глидант	Диоксид кремния (Syloid 244 FP)	0,50
Смазывающее вещество	Стеарат магния	0,25
Экстрагранулярный		
Глидант	Диоксид кремния (Aerosil R972)	1,00
Разрыхлитель	Кроскармеллоза натрия	2,00
Смазывающее вещество	Стеарат магния	0,25
Всего:		100,00

[690] Влияние регулировки прочности ленты при растяжении на распределение гранул по размерам и влияние конечного смешивания на распределение гранул по размерам представляли на ФИГ. 30А и 30В. Размер гранул уменьшался по мере увеличения прочности ленты при растяжении.

[691] Также оценивали влияние прочности ленты при растяжении (размер ячеек сетки гранулятора=1,00 мм) на свойства сыпучести и представляли в таблице 57. Свойства потока превосходили свойства при испытаниях в стендовом масштабе, индекс Карра=21-23; FloDex=16 и FFC=7,1-8,5 указывали на легкосыпучее гранулирование.

Таблица 56: Характеристики потока конечной смеси преддемонстрационной композиции G2

Параметр	1	2	3
Прочность ленты при растяжении (МПа)	1,10	0,60	0,77
Характеристики потока			
Плотность до уплотнения (г/мл)	0,60	0,55	0,51
Плотность после уплотнения (г/мл)	0,76	0,71	0,66
Индекс Карра (%)	21	23	22
FloDex (мм)	16	16	16
Функция потока, FFC	7,1	8,1	8,5
Коэффициент когезии (Па)	73	65	58

[692] СТС исследования таблеток, полученных на F-прессе с применением преддемонстрационных партий G2, соответствовали результатам, наблюдаемым для таблеток, полученных с применением оборудования для партий стендового масштаба. Гранулят являлся хорошо прессуемым и уплотняемым и позволял получать таблетки с приемлемой прочностью при растяжении при напряжениях при сжатии в диапазоне 100 МПа. Следует отметить сильный характер зависимости прочности при растяжении от

твердой фракции, как отмечалось ранее. Более высокое содержание твердой фракции соответствовало более низкой пористости таблеток. Пористость таблеток является известным фактором, который способен влиять на растворение, поэтому также оценивали влияние прочности таблеток при растяжении на скорость и степень растворения.

[693] Профили растворения преддемонстрационных таблеток G2, спрессованных при 2,0 и 2,5 МПа, сравнивали с таблетками D2, спрессованными при 2,5 МПа, как показано на ФИГ. 31. Профили растворения являлись сходными, демонстрируя отсутствие заметных различий в профилях растворения в зависимости от пористости таблеток.

[694] В заключение, исходя из улучшенных свойств потока, приемлемых свойств таблеток и приемлемого растворения таблеток, композицию таблеток G2, полученную с применением настроек Gerteis, определенных на преддемонстрационных лабораторных партиях, выбирали для получения демонстрационной партии.

[695] Биофармацевтическую эффективность таблеток, содержащих 5% (A3) и 20% (G2) лекарственного средства, оценивали путем перорального введения доз соответствующих таблеток и сравнения полученных таким образом уровней в плазме. 24 собаки разделяли на две группы. Каждую группу не кормили в течение ночи, а затем давали обычную пищу за 30 минут до введения таблетки с последующим введением 30 мл воды. Альтернативно, воду не давали в период от 1 часа до введения дозы и до 1 часа после. За 50 минут до введения таблетки все испытуемые получали внутримышечно 6 мкг/мл раствор пентагастрина. Образцы крови отбирали через 0, 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24, 36, 48, 72, 96, 120, 144 и 168 часов после введения дозы. Одной группе вводили 2 35 мг таблетки, содержащие 5% соединения А, а другой группе вводили 1 70 мг таблетку, содержащую 20% соединения А.

[696] Как показано в таблице 57, при пероральном введении двух 35 мг таблеток (5%) или одной 70 мг таблетки (20%) наблюдали сходное содержание активного вещества у собак, предварительно получавших пентагастрин, в состоянии сытости.

Таблица 57. Сравнение содержания активного вещества при пероральном введении собакам двух 35 мг таблеток (содержащих 5% лекарственного вещества) или одной 70 мг таблетки (содержащей 20% лекарственного вещества)

Вводимые таблетки	AUC ₀ -последний (нг×ч/мл)	
	Ср.	SD
2 × 35 мг	5489	3511
1 × 70 мг	5481	4404

[697] **Пример 28. Формулы таблеток демонстрационных партий поздней фазы**

1

[698] Для получения демонстрационной партии композиций, содержащих 20% лекарственного вещества SDI, применяли обычную стратегию гранулирования/выбора крайних значений. Получение таблеток с массами, соответствующими крайним значениям содержания лекарственного вещества от 35 мг до 140 мг, (т.е. с массами таблеток от 175 мг

до 700 мг), осуществляли следующим образом. Часть демонстрационной конечной смеси общего гранулята делили на аликвоты для прессования 35 мг, 70 мг и 140 мг таблеток с применением одностанционного прессовального аппарата. Оставшуюся часть общего гранулята применяли для получения партии с дозировкой 105 мг (масса таблетки 525 мг) в ротационном таблеточном прессе, типичном для аппарата для получения таблеток для клинического применения. Демонстрационные 35 мг, 70 мг, 105 мг и 140 мг партии использовали в исследованиях стабильности, описанных в примере 29 ниже.

[699] Составы композиций, массы гранулированных партий и количества таблеток перечисляли в таблице 58.

Таблица 58: Составы демонстрационных партий таблеток, содержащих 35 мг, 70 мг, 105 мг и 140 мг соединения А при 20% содержании SDI.

Ингредиент	Теоретическое количество на партию (г)				
	Общий гранулят	Масса активного вещества 35 мг/ Масса таблетки 175 мг	Масса активного вещества 70 мг/ Масса таблетки 350 мг	Масса активного вещества 105 мг/ Масса таблетки 525 мг	Масса активного вещества 140 мг/ Масса таблетки 700 мг
<i>Интрагранулярный</i>					
SDI, на 100% состоящий из соединения А	398,61	10,50	9,80	278,62	41,40
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH102)	970,06	25,55	23,85	678,06	100,74
Моногидрат лактозы (FastFlo 316)	485,01	12,77	11,92	339,02	50,37
Кроскармеллоза натрия (Ac-Di-Sol)	59,78	1,57	1,47	41,79	6,21
Диоксид кремния (Syloid-244)	10,03	0,26	0,25	7,01	1,04
Стеарат магния	5,01	0,13	0,12	3,50	0,52
Общее содержание интрагранулярных компонентов	1928,5	50,79	47,41	1348,00	200,27
<i>Экстрагранулярный</i>					
Кроскармеллоза натрия (Ac-Di-Sol)	39,87	1,05	0,98	27,87	4,14
Диоксид кремния (Aerosil R972)	19,93	0,53	0,49	13,93	2,07
Стеарат магния	4,98	0,13	0,12	3,48	0,52
Общая масса гранулята	1993,28	53	49	1393,28	207
Общее количество	-	300	140	2654	296

таблеток				
Теоретическое количество на партию для 105 мг таблетки рассчитывали после отбора образцов для испытания и получения таблеток с дозировкой 35 мг, 70 мг и 140 мг Общий гранулят делили для получения таблеток с дозировкой 35 мг, 70 мг, 105 мг и 140 мг				

[700] Перед смешиванием лекарственное вещество (DS) соединения А растворяли, а затем высушивали распылением с получением аморфного промежуточного лекарственного продукта, как описано выше.

[701] Ленты общего гранулята получали с фактической твердой фракцией ленты=0,60, что соответствовало расчетной прочности при растяжении 0,8 МПа.

[702] Распределение гранул конечной смеси по размерам являлось воспроизводимым, что выгодно отличало ее от преддемонстрационной партии, как показано на ФИГ. 32.

[703] Свойства потока конечной смеси также являлось воспроизводимым, что выгодно отличало ее от преддемонстрационной партии, как показано в таблице 59.

Таблица 59: Сравнение свойств потока преддемонстрационной и демонстрационной партиями конечной смеси композиции G2, гранулированных с получением лент с прочностью при растяжения 0,8 МПа.

Параметр	Конечная смесь - преддемонстрационная партия	Конечная смесь - демонстрационная партия
Плотность до уплотнения (г/мл)	0,51	0,55
Плотность после уплотнения (г/мл)	0,66	0,69
Индекс Карра (%)	22	20
FloDex (мм)	16	14
Функция потока, FFc	8,5	13,8
Коэффициент когезии (Па)	58	34

[704] Конечную смесь разделяли на 4 части. Три части по 100 грамм применяли для получения 35 мг, 70 мг и 140 мг таблеток на одностанционном аппарате, а оставшуюся часть (примерно 2 кг) применяли для получения партии 105 мг таблеток на ротационном таблеточном аппарате.

[705] Таблетки с дозировкой 35 мг, 70 мг и 140 мг прессовали в круглые таблетки с прочностью при растяжении 2,0 МПа. Время распадаемости таблеток составляло от 2,3 до ~3,0 минут для 140 мг таблеток, от 1,5 до 2,0 минут для 70 мг таблеток и от ~1 до 1,3 минут для 35 мг таблеток.

[706] Демонстрационная партия 105 мг таблеток демонстрировала хороший поток, о чем свидетельствовали превосходный контроль массы и твердости, а также превосходная однородность стандартных лекарственных форм. Массу таблеток легко поддерживали на уровне технологического предела для отдельных таблеток $\pm 5\%$. Однородность стандартных лекарственных форм по UPS <905> AV=3,5, среднее значение=97,2% от заявленного на этикетке.

[707] Результаты растворения для 35 мг, 105 мг и 140 мг представляли на ФИГ. 33.

Растворение проводили для дозировок таблеток, которые применяли в исследованиях стабильности, которые соответствовали самым высоким, самым низким и средним дозировкам. Профили растворения являлись сопоставимыми, демонстрируя отсутствие влияния дозировок таблеток на скорость и степень растворения.

[708] В заключение, исходя из приемлемой технологичности и характеристик конечного продукта, композицию G2 утверждали для получения таблеток для клинического применения, которые могут имеют дозировку от 35 мг до 140 мг.

Пример 29: Стабильность состава таблеток G2

[709] Таблетки состава G2 с дозировками 35 мг, 105 мг и 140 мг соединения A подвергали исследованию стабильности (таблица 61).

[710] Протокол (упаковка таблеток)

[711] Содержимое упаковки:

Белые круглые фармацевтические флаконы из ПЭВП объемом 500 куб. см с запаиваемыми индукционным нагревом крышками

1 г емкости с влагопоглотителем Sorb-It

[712] Протокол упаковки таблеток:

1. Внесите 22 таблетки во флакон из ПЭВП объемом 500 куб. см.
2. Внесите 1 г емкость с влагопоглотителем Sorb-It во флакон из ПЭВП.
3. Закройте флакон из ПЭВП запаиваемой индукционным нагревом крышкой и запаяйте флакон при помощи запаивающего устройства Enercon Super Seal Jr. при 60% мощности запаивания в течение одной секунды.
4. Снимите крышку флакона, чтобы убедиться, что прокладка-уплотнитель из фольги надежно прикреплена к флакону. Закрутите крышку флакона обратно, а затем поместите флакон в соответствующую камеру для исследования стабильности.

Таблица 60: Условия, временные точки и результаты испытания при исследовании стабильности таблеток

Условие	1 месяц (1)	3 месяца (2)	6 месяцев (3)	12 месяцев (4)
(a) 5°C, закрыт с влагопоглотителем	A	A	A	A, B, C
(b) 25°C/60% ОВ, закрыт с влагопоглотителем	A, B, C	A, B, C	A, B, C	A, B, C
(c) 40°C/75% ОВ, закрыт с влагопоглотителем	A, B, C	A, B, C	A, B, C	
A - 105 мг состав G2 B - 140 мг состав G2 C - 35 мг состав G2				

[713] Таблетки исследовали при помощи оценки внешнего вида, количественного анализа и определения родственных примесей путем СВЭЖХ, растворения с применением

USPII и определения содержания воды путем волюмометрического КФ-титрования. Согласно приведенным ниже характеристикам, все дозировки таблеток соответствовали ожиданиям относительно внешнего вида, количественного содержания, эффективности растворения и содержания воды. Чистоту являлась немного выше по сравнению с SDI, применяемым для получения, и ее следует тщательно контролировать при последующих испытаниях стабильности.

[714] Таблетки визуально оценивали по внешнему виду. Все таблетки представляли собой желтые таблетки с гладкой поверхностью.

[715] Значения количественного анализа таблеток являлись стабильными для каждой дозировки и соответствовали применяемой спецификации 90% - 110% по ЖХ (таблица 62).

Таблица 61: Табулированные данные анализа стабильности объединенной пробы таблеток соединения А

Образец	%ЖХ	Диапазон (n=2, объединенная проба из 5 таблеток)
140 мг таблетка	95	0,2
105 мг таблетка	97	0,2
3 таблетки по 5 мг	95	0,3

[716] **Протокол (блистерная упаковка)**

[717] Таблетки упаковывали в блистеры компании Fisher:

5 таблеток на стрип (1 × 5) при 1 таб./полость

Блистеры ALU/ALU (фольга холодного формования)

[718] В каждый момент времени, указанный ниже, для анализа брали 5 стрипов (всего 25 таблеток) в каждый момент времени для каждого условия оценки стабильности.

Таблица 62: Условия, временные точки и результаты испытания при исследовании стабильности в блистерах

Условие	1 месяц (1)	3 месяца (2)	6 месяцев (3)	12 месяцев (4)
(a) 5°C, закрыт с влагопоглотителем	A	A	A	A
(b) 25°C/60% ОВ, закрыт с влагопоглотителем	A	A	A	A
(c) 40°C/75% ОВ, закрыт с влагопоглотителем	A	A	A	

[719] Результаты исследования стабильности представляли ниже в таблицах 63-66.

Таблица 63: Сводка результатов исследования стабильности таблеток с дозировкой соединения 140 мг во флаконах

140 мг, состав G2	Условие	Начальны й момент времени	1 месяц	3 месяца	6 месяцев
-------------------	---------	---------------------------------	---------	----------	-----------

Внешний вид	25°C/60%	Светло-желтая	Светло-желтая	Светло-желтая	Светло-желтая
	ОВ		Светло-желтая	Светло-желтая	Светло-желтая
	40°C/75%		Светло-желтая	Светло-желтая	Светло-желтая
Количественный анализ	25°C/60%	95	96	96	96
	ОВ		95	95	95
	40°C/75%		95	95	95
Общее содержание родственных примесей	25°C/60%	0,28	0,35	0,24	0,36
	ОВ		0,33	0,27	0,55*
	40°C/75%		0,33	0,27	0,55*
Содержание воды	25°C/60%	4,06	3,64	3,71	3,90
	ОВ		3,70	4,57	5,06
	40°C/75%		3,70	4,57	5,06
% по ЖХ через 45 минут	25°C/60%	95	92	94	95
	ОВ		93	93	92
	40°C/75%		93	93	92
Твердость таблеток	25°C/60%	21,8	21,2	21,3	21,8
	ОВ		21,8	21,0	19,4
	40°C/75%		21,8	21,0	19,4
ОВ					

*Увеличение вероятно связано с увеличением пика при RRT 0,43

Таблица 64: Сводка результатов исследования стабильности таблеток с дозировкой соединения 105 мг во флаконах

140 мг, состав G2	Условие	Начальный момент времени	1 месяц	3 месяца	6 месяцев
Внешний вид	5°C	Светло-желтая	Светло-желтая	Светло-желтая	Светло-желтая
	25°C/60%		Светло-желтая	Светло-желтая	Светло-желтая
	ОВ		Светло-желтая	Светло-желтая	Светло-желтая
Количественный анализ	40°C/75%	97	96	95	97
	ОВ		99	98	100
	25°C/60%		97	98	97
Общее содержание родственных примесей	5°C	0,25	0,31	0,24	0,44
	25°C/60%		0,34	0,25	0,47
	ОВ		0,32	0,27	0,52*
Содержание воды	40°C/75%	3,40	3,04	2,78	3,11
	ОВ		3,23	3,46	3,55
	25°C/60%		3,32	4,31	5,12
ОВ					

% по ЖХ через 45 минут	5°C	97	92	95	95
	25°C/60% ОВ		91	95	97
	40°C/75% ОВ		93	93	96
Твердость таблеток	5°C	20,4	19,9	20,4	18,2
	25°C/60% ОВ		18,9	21,5	19,9
	40°C/75% ОВ		20,2	18,0	18,2

*Увеличение вероятно связано с увеличением пика при RRT 0,43

Таблица 65: Сводка результатов исследования стабильности таблеток с дозировкой соединения 105 мг в блистерах

140 мг, состав G2	Условие	Начальный момент времени	1 месяц	3 месяца
Внешний вид	5°C	Светло-желтая	Светло-желтая	Светло-желтая
	25°C/60% ОВ		Светло-желтая	Светло-желтая
	40°C/75% ОВ		Светло-желтая	Светло-желтая
Количественный анализ	5°C	97	99	98
	25°C/60% ОВ		99	99
	40°C/75% ОВ		99	97
Общее содержание родственных примесей	5°C	0,25	0,46	0,44
	25°C/60% ОВ		0,46	0,45
	40°C/75% ОВ		0,41	0,39
Содержание воды	5°C	3,4	3,55	3,56
	25°C/60% ОВ		3,56	3,61
	40°C/75% ОВ		3,55	3,58
% по ЖХ через 45 минут	5°C	97	97	95
	25°C/60% ОВ		97	95
	40°C/75% ОВ		95	94
Твердость таблеток	5°C	20,4	20,4	18,1
	25°C/60% ОВ		19,6	18,9
	40°C/75% ОВ		19,6	19,5

Таблица 66: Сводка результатов исследования стабильности таблеток с дозировкой соединения 35 мг во флаконах

140 мг, состав G2	Условие	Начальный момент времени	1 месяц	3 месяца	6 месяцев
Внешний вид	25°C/60% ОВ	Светло-желтая	Светло-желтая	Светло-желтая	Светло-желтая
	40°C/75% ОВ		Светло-желтая	Светло-желтая	Светло-желтая
	25°C/60% ОВ		93	97	96
Количественный анализ	40°C/75% ОВ	95	95	95	94
	Общее 25°C/60%	0,26	0,35	0,19	0,47

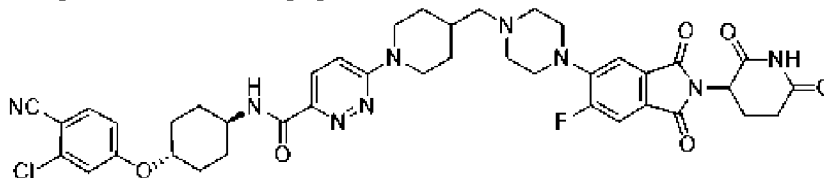
содержание родственных примесей	ОВ				
	40°C/75%		0,32	0,27	0,50*
Содержание воды	ОВ				
	25°C/60%		3,65	3,38	4,16
	ОВ	5,05			
	40°C/75%		3,72	4,95	5,97
% по ЖХ через 45 минут	ОВ		91	94	94
	25°C/60%		91	92	89
	ОВ	94			
	40°C/75%		91	92	89
Твердость таблеток	ОВ		8,3	7,7	7,8
	40°C/75%	8,0			
	ОВ		8,1	8,0	6,6

*Увеличение вероятно связано с увеличением пика при RRT 0,43

Варианты реализации:

[720] Аспекты настоящего изобретения дополнительно описаны со ссылкой на следующие пронумерованные варианты реализации:

1. Кристаллическая форма соединения А



(Соединение А)

имеющая порошковую рентгеновскую дифрактограмму, содержащую пики при $7,6^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$, $11,5^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$ и $17,6^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$, отличающаяся тем, что указанная порошковая рентгеновская дифрактограмма получена с применением Cu-K α -излучения при длине волны рентгеновского излучения 1,5406 Å.

2. Кристаллическая форма соединения А согласно варианту реализации 1, дополнительно имеющая пик при $18,5^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$.

3. Кристаллическая форма соединения А согласно варианту реализации 1 или 2, дополнительно имеющая пик при $21,4^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$.

4. Кристаллическая форма соединения А согласно любому из вариантов реализации 1-3, дополнительно имеющая пик при $3,1^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$.

5. Кристаллическая форма соединения А, имеющая порошковую рентгеновскую дифрактограмму, представленную на ФИГ. 3А.

6. Кристаллическая форма соединения А, имеющая порошковую рентгеновскую дифрактограмму, содержащую пики при $11,0^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$, $16,1^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$ и $17,9^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$, отличающаяся тем, что указанная порошковая рентгеновская дифрактограмма получена с применением Cu-K α -излучения при длине волны рентгеновского излучения 1,5406 Å.

7. Кристаллическая форма соединения А согласно варианту реализации 6, дополнительно имеющая пик при $11,3^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$.

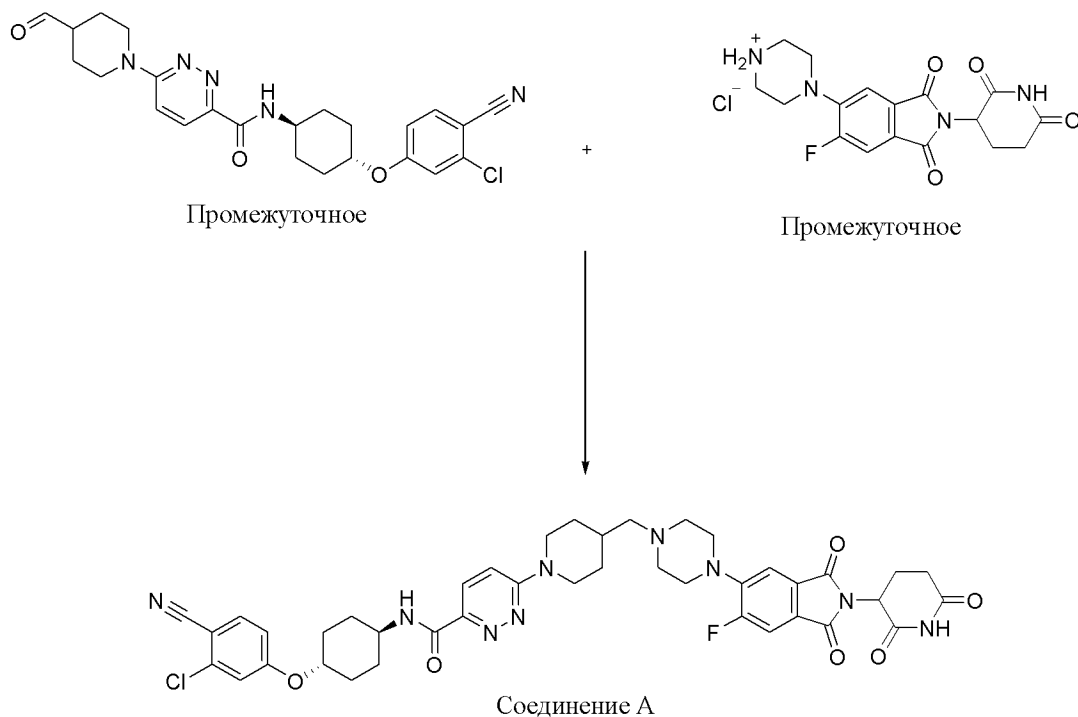
8. Кристаллическая форма соединения А согласно варианту реализации 6 или 7,

дополнительно имеющая пик при $17,2^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$.

9. Кристаллическая форма соединения А согласно любому из вариантов реализации 6-8, дополнительно имеющая пик при $7,9^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$.

10. Кристаллическая форма соединения А, имеющая порошковую рентгеновскую дифрактограмму, представленную на ФИГ. 3С.

11. Способ получения соединения А, отличающийся тем, что указанный способ включает восстановительное аминирование N-((1r,4r)-4-(3-хлор-4-цианофенокси)циклогексил)-6-(4-формилпиперидин-1-ил)пиридазин-3-карбоксиамида (**промежуточное соединение 3**) с 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фтор-6-(пиперазин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона гидрохлоридом (**промежуточное соединение 5**) и восстановительным агентом с получением соединения А:



12. Способ согласно варианту реализации 11, отличающийся тем, что указанное восстановительное аминирование проводят в полярном растворителе.

13. Способ согласно варианту реализации 12, отличающийся тем, что указанный полярный растворитель для восстановительного аминирования представляет собой диметилацетамид (DMA).

14. Способ согласно любому из вариантов реализации 11-13, отличающийся тем, что указанный восстановительный агент для восстановительного аминирования представляет собой триацетоксиборгидрид натрия.

15. Способ согласно любому из вариантов реализации 11-14, отличающийся тем, что указанное восстановительное аминирование проводят при температуре в диапазоне от примерно -15 до примерно 30°C , от примерно -10 до примерно 25°C , от примерно -5 до примерно 20°C , от примерно 0 до примерно 15°C или от примерно 5 до примерно 10°C .

16. Способ согласно любому из вариантов реализации 11-15, отличающийся тем, что

после завершения указанного восстановительного аминирования к неочищенной реакционной смеси добавляют смесь этанола и воды с осаждением соединения А.

17. Способ согласно варианту реализации 16, отличающийся тем, что указанная смесь этанола и воды имеет отношение этанол:вода примерно 1:1 (об./об.).

18. Способ согласно любому из вариантов реализации 11-17, отличающийся тем, что указанное восстановительное аминирование проводят в присутствии основания.

19. Способ согласно варианту реализации 18, отличающийся тем, что указанное основание для восстановительного аминирования представляет собой триэтиламин или N-метилморфолин.

20. Способ согласно варианту реализации 19, отличающийся тем, что указанное отношение промежуточного соединения 5 к основанию составляет примерно 1:0,7 (масс./об.).

21. Способ согласно варианту реализации 19, отличающийся тем, что указанное отношение промежуточного соединения 5 к основанию составляет примерно 1,7:1 (масс./масс.).

22. Способ согласно варианту реализации 19, отличающийся тем, что указанное отношение промежуточного соединения 5 к основанию составляет примерно 1,9:1 (масс./масс.).

23. Способ согласно любому из вариантов реализации 11-22, отличающийся тем, что указанное молярное отношение промежуточного соединения 3 к промежуточному соединению 5 составляет примерно 1,1:1.

24. Способ согласно любому из вариантов реализации 11-22, отличающийся тем, что указанное молярное отношение промежуточного соединения 3 к промежуточному соединению 5 составляет примерно 1,05:1.

25. Способ согласно любому из вариантов реализации 11-22, отличающийся тем, что указанное молярное отношение промежуточного соединения 3 к промежуточному соединению 5 составляет от примерно 1:1 до примерно 1,1:1.

26. Способ согласно любому из вариантов реализации 11-22, отличающийся тем, что указанное молярное отношение промежуточного соединения 3 к промежуточному соединению 5 составляет примерно 1,0:1,0.

27. Способ согласно любому из вариантов реализации 11-26, дополнительно включающий стадию очистки соединения А.

28. Способ согласно варианту реализации 27, отличающийся тем, что указанная очистка соединения А включает:

- (A1) растворение соединения А в смеси дихлорметана и метанола;
- (A2) фильтрацию раствора, содержащего соединение А;
- (A3) замену растворителя посредством перегонки раствора, содержащего соединение А, с этанолом;
- (A4) кристаллизацию соединения А из раствора этанола; и
- (A5) высушивание очищенной кристаллической твердой формы соединения А.

29. Способ согласно варианту реализации 28, отличающийся тем, что указанное отношение дихлорметана к метанолу на стадии (1) составляет примерно 9:1 (масс./масс.).

30. Способ согласно варианту реализации 28, отличающийся тем, что указанное отношение дихлорметана к метанолу на стадии (1) составляет примерно 10:1 (об./об.).

31. Способ согласно варианту реализации 28, отличающийся тем, что указанный объем этанола на стадии (3) составляет примерно 7 объемов относительно количества промежуточного соединения 3, применяемого на стадии восстановительного аминирования.

32. Способ согласно варианту реализации 31, отличающийся тем, что указанное количество этанола на стадии (A3) скорректировано с учетом содержания этанола в неочищенном соединении А.

33. Способ согласно одному из вариантов реализации 28-32, отличающийся тем, что указанное высушивание на стадии (A5) очищенной кристаллической формы соединения А проводят в вакууме.

34. Способ согласно варианту реализации 33, отличающийся тем, что указанное высушивание в вакууме проводят при температуре от примерно 15 до примерно 30°C, от примерно 20 до примерно 30°C, от примерно 30 до примерно 40°C или от примерно 35 до примерно 45°C.

35. Способ согласно варианту реализации 33, отличающийся тем, что указанное высушивание в вакууме проводят при температуре более примерно 50°C, более примерно 60°C, более примерно 70°C или более примерно 80°C.

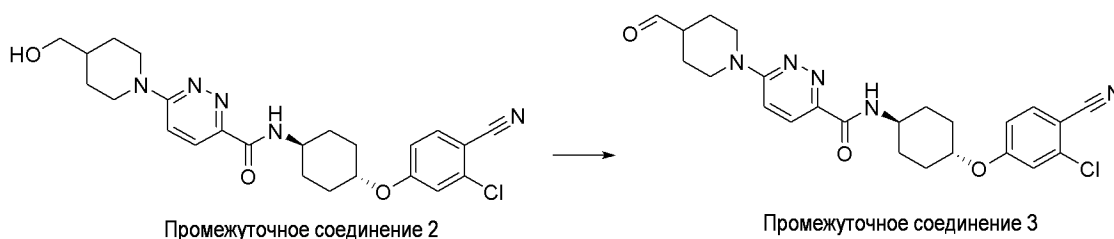
36. Способ согласно варианту реализации 33, отличающийся тем, что указанное высушивание в вакууме проводят при температуре от примерно 60°C до примерно 70°C.

37. Способ согласно варианту реализации 33, отличающийся тем, что указанное высушивание в вакууме проводят при температуре примерно 65°C.

38. Способ согласно варианту реализации 33, отличающийся тем, что указанное высушивание в вакууме проводят при температуре от примерно 75°C до примерно 85°C.

39. Способ согласно варианту реализации 33, отличающийся тем, что указанное высушивание в вакууме проводят при температуре примерно 80°C.

40. Способ согласно любому из вариантов реализации 11-39, дополнительно включающий окисление N-((1r,4r)-4-(3-хлор-4-цианофенокси)циклогексил)-6-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)пиридазин-3-карбоксамид (промежуточное соединение 2) с получением N-((1r,4r)-4-(3-хлор-4-цианофенокси)циклогексил)-6-(4-формилпиперидин-1-ил)пиридазин-3-карбоксамид (промежуточное соединение 3):



41. Способ согласно варианту реализации 40, отличающийся тем, что указанное окисление проводят с применением примерно 0,01 эквивалента (2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)оксила (ТЕМРО) и примерно 1 эквивалента гипохлорита натрия.

42. Способ согласно варианту реализации 40, отличающийся тем, что указанное окисление проводят с применением примерно 0,01 эквивалента ТЕМРО и примерно 1,15 эквивалента гипохлорита натрия.

43. Способ согласно любому из вариантов реализации 41 или 42, отличающийся тем, что указанное окисление проводят в растворителе, содержащем дихлорметан.

44. Способ согласно любому из вариантов реализации 41-43, отличающийся тем, что указанное окисление проводят в присутствии вторичного спирта.

45. Способ согласно варианту реализации 44, отличающийся тем, что указанный вторичный спирт представляет собой изопропанол.

46. Способ согласно любому из вариантов реализации 43-45, отличающийся тем, что указанный растворитель для окисления дополнительно включает водный раствор хлорида натрия.

47. Способ согласно любому из вариантов реализации 40-46, отличающийся тем, что указанное окисление проводят при температуре менее примерно 25°C, менее примерно 20°C, менее примерно 15°C, менее примерно 10°C, менее примерно 5°C, менее примерно 0°C, менее примерно -5°C или менее примерно -11°C.

48. Способ согласно любому из вариантов реализации 40-46, отличающийся тем, что указанное окисление проводят при температуре примерно -11°C.

49. Способ согласно любому из вариантов реализации 41-46, отличающийся тем, что указанный гипохлорит натрия добавляют в течение менее 60 минут, менее 45 минут, менее 30 минут или менее 20 минут.

50. Способ согласно любому из вариантов реализации 41-46, отличающийся тем, что указанный гипохлорит натрия добавляют в течение времени от примерно 15 до примерно 45 минут.

51. Способ согласно любому из вариантов реализации 41-46, отличающийся тем, что указанный гипохлорит натрия добавляют в течение времени примерно 30 минут.

52. Способ согласно любому из вариантов реализации 41-51, дополнительно включающий стадию замены указанного растворителя, содержащего дихлорметан, на второй растворитель.

53. Способ согласно варианту реализации 52, отличающийся тем, что указанный второй растворитель включает ацетонитрил.

54. Способ согласно варианту реализации 52, отличающийся тем, что указанный второй растворитель включает тетрагидрофуран.

55. Способ согласно варианту реализации 52, отличающийся тем, что указанная замена растворителей сопровождается перегонкой.

56. Способ согласно любому из вариантов реализации 40-55, дополнительно

включающий стадию очистки промежуточного соединения 3 путем перекристаллизации.

57. Способ согласно варианту реализации 56, отличающийся тем, что указанная очистка промежуточного соединения 3 путем перекристаллизации происходит в присутствии растворителя и антирастворителя.

58. Способ согласно варианту реализации 56, отличающийся тем, что указанная перекристаллизация включает следующие стадии:

Vi) объединение неочищенного промежуточного соединения 3 со смесью растворителя и антирастворителя;

Vii) перемешивание смеси неочищенного промежуточного соединения 3, растворителя и антирастворителя; и

Viii) фильтрование смеси неочищенного промежуточного соединения 3, растворителя и антирастворителя с получением промежуточного соединения 3.

59. Способ согласно варианту реализации 58, отличающийся тем, что указанный растворитель для перекристаллизации представляет собой полярный апротонный органический растворитель, и антирастворитель представляет собой водный растворитель.

60. Способ согласно варианту реализации 59, отличающийся тем, что указанный растворитель для перекристаллизации промежуточного соединения 3 включает ацетонитрил.

61. Способ согласно варианту реализации 59, отличающийся тем, что указанный растворитель для перекристаллизации промежуточного соединения 3 включает дихлорметан.

62. Способ согласно варианту реализации 59, отличающийся тем, что указанный растворитель для перекристаллизации промежуточного соединения 3 включает тетрагидрофуран.

63. Способ согласно варианту реализации 59, отличающийся тем, что указанный растворитель для перекристаллизации промежуточного соединения 3 включает дихлорметан и тетрагидрофуран.

64. Способ согласно любому из вариантов реализации 59-63, отличающийся тем, что указанный антирастворитель для перекристаллизации представляет собой воду.

65. Способ согласно любому из вариантов реализации 59-63, отличающийся тем, что указанный антирастворитель для перекристаллизации включает н-гептан.

66. Способ согласно любому из вариантов реализации 59-65, отличающийся тем, что указанное отношение растворителя для перекристаллизации к антирастворителю составляет примерно 1:1 (об./об.).

67. Способ согласно любому из вариантов реализации 59-65, отличающийся тем, что указанное отношение растворителя для перекристаллизации к антирастворителю составляет примерно 1,04:1 (об./об.).

68. Способ согласно любому из вариантов реализации 59-65, отличающийся тем, что указанное отношение растворителя для перекристаллизации к антирастворителю составляет примерно 0,6:1 (об./об.).

69. Способ согласно любому из вариантов реализации 59-68, отличающийся тем, что стадию Bii) проводят при температуре от примерно 15°C до примерно 25°C.

70. Способ согласно варианту реализации 69, отличающийся тем, что стадию Bii) проводят при температуре примерно 18°C.

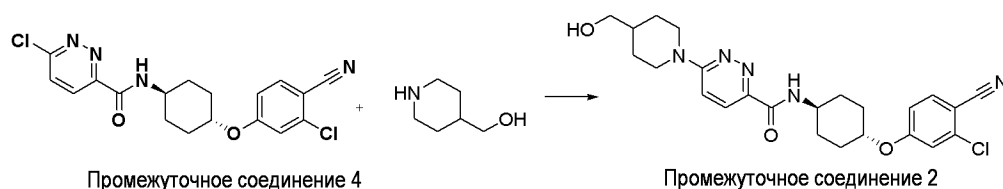
71. Способ согласно варианту реализации 69, отличающийся тем, что стадию Bii) проводят при температуре примерно 20°C.

72. Способ согласно любому из вариантов реализации 59-71, отличающийся тем, что указанное перемешивание на стадии Bii) проводят в течение по меньшей мере 5 часов, по меньшей мере 12 часов, по меньшей мере 14 часов, по меньшей мере 16 часов или по меньшей мере 18 часов.

73. Способ согласно варианту реализации 72, отличающийся тем, что указанное перемешивание на стадии Bii) проводят в течение по меньшей мере 16 часов.

74. Способ согласно варианту реализации 72, отличающийся тем, что указанное перемешивание на стадии Bii) проводят в течение по меньшей мере 18 часов.

75. Способ согласно любому из вариантов реализации 11-74, дополнительно включающий реакцию нуклеофильного ароматического замещения с участием 6-хлор-N-((1r,4r)-4-(3-хлор-4-цианофенокси)циклогексил)пиридазин-3-карбоксамид (**промежуточное соединение 4**) и пиперидин-4-илметанола в присутствии основания с получением N-((1r,4r)-4-(3-хлор-4-цианофенокси)циклогексил)-6-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)пиридазин-3-карбоксамид (**промежуточное соединение 2**):



76. Способ согласно варианту реализации 75, отличающийся тем, что указанную реакцию нуклеофильного ароматического замещения проводят в полярном растворителе.

77. Способ согласно варианту реализации 76, отличающийся тем, что указанный полярный растворитель для нуклеофильного ароматического замещения представляет собой диметилацетамид (DMA).

78. Способ согласно любому из вариантов реализации 75-77, отличающийся тем, что указанное основание для нуклеофильного ароматического замещения представляет собой N, N-диизопропилэтиламин.

79. Способ согласно любому из вариантов реализации 75-78, отличающийся тем, что указанную реакцию нуклеофильного ароматического замещения проводят при температуре от примерно 60°C до примерно 130°C, от примерно 75°C до примерно 115°C или от примерно 90°C до примерно 100°C.

80. Способ согласно любому из вариантов реализации 75-79, дополнительно включающий стадию очистки промежуточного соединения 2 путем перекристаллизации в

органическом растворителе.

81. Способ согласно любому из вариантов реализации 75-80, отличающийся тем, что указанная перекристаллизация промежуточного соединения 2 дополнительно включает следующие стадии:

Ci) объединение неочищенного промежуточного соединения 2 в органическом растворителе с агентом, который способствует кристаллизации;

Cii) уменьшение объема органического растворителя;

Ciii) добавление дополнительных количеств органического растворителя;

Civ) перемешивание смеси со стадии iii) при температуре более 30°C;

Cv) охлаждение смеси со стадии iii) до температуры ниже 25°C;

Cvi) уменьшение объема органического растворителя;

Cvii) перемешивание смеси со стадии vi) при температуре ниже 25°C; и

Cviii) фильтрование смеси с получением промежуточного соединения 2.

82. Способ согласно варианту реализации 81, отличающийся тем, что указанный органический растворитель на стадии Cii) представляет собой изопропилацетат.

83. Способ согласно варианту реализации 81 или 82, отличающийся тем, что указанный агент, который способствует кристаллизации на стадии Ci), представляет собой затравочный кристалл промежуточного соединения 2.

84. Способ согласно любому из вариантов реализации 81-83, отличающийся тем, что указанное уменьшение объема органического растворителя на стадии Ciii) осуществляют путем вакуумной перегонки.

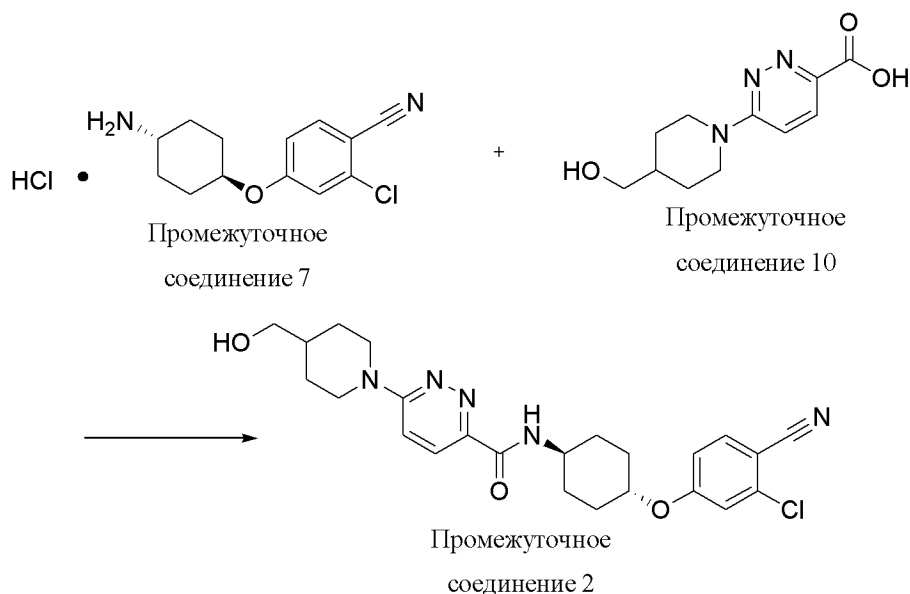
85. Способ согласно любому из вариантов реализации 81-84, отличающийся тем, что указанное уменьшение объема органического растворителя на стадии Cvi) осуществляют путем вакуумной перегонки.

86. Способ согласно любому из вариантов реализации 81-85, отличающийся тем, что указанная температура на стадии Civ) составляет примерно 50°C.

87. Способ согласно любому из вариантов реализации 81-86, отличающийся тем, что указанная температура на стадии Cv) составляет примерно 20°C.

88. Способ согласно любому из вариантов реализации 81-87, отличающийся тем, что указанная температура на стадии Cvii) составляет примерно 10°C.

89. Способ согласно любому из вариантов реализации 11-88, дополнительно включающий амидное сочетание гидрохлорида 4-(((1r,4r)-4-аминоциклогексил)окси)-2-хлорбензонитрила (**промежуточное соединение 7**) и 6-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)пиридазин-3-карбоновой кислоты (**промежуточное соединение 10**), осуществляемое с применением агента сочетания, с получением N-(((1r,4r)-4-(3-хлор-4-цианофенокси)циклогексил)-6-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)пиридазин-3-карбоксамид (**промежуточное соединение 2**):



90. Способ согласно варианту реализации 89, отличающийся тем, что указанное амидное сочетание проводят в полярном растворителе.

91. Способ согласно варианту реализации 90, отличающийся тем, что указанный полярный растворитель для амидного сочетания представляет собой диметилацетамид (DMA).

92. Способ согласно любому из вариантов реализации 89-91, отличающийся тем, что указанный агент сочетания для амидного сочетания представляет собой карбодиимид.

93. Способ согласно варианту реализации 92, отличающийся тем, что указанный карбодиимид представляет собой 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид.

94. Способ согласно вариантам реализации 89-93, отличающийся тем, что указанную реакцию амидного сочетания проводят при температуре от примерно 5°C до примерно 15°C, от примерно 10°C до примерно 20°C, от примерно 20°C до примерно 40°C, от примерно 30°C до примерно 50°C или от примерно 35°C до примерно 45°C.

95. Способ согласно любому из вариантов реализации 89-94, отличающийся тем, что указанное молярное отношение промежуточного соединения 7 к промежуточному соединению 10 составляет примерно 1,05:1.

96. Способ согласно любому из вариантов реализации 89-94, отличающийся тем, что указанное молярное отношение промежуточного соединения 7 к промежуточному соединению 10 составляет примерно 1,02:1.

97. Способ согласно любому из вариантов реализации 89-96, дополнительно включающий стадию очистки промежуточного соединения 2 путем перекристаллизации в органическом растворителе.

98. Способ согласно варианту реализации 97, отличающийся тем, что указанный органический растворитель для перекристаллизации промежуточного соединения 2 представляет собой изопропилацетат.

99. Способ согласно варианту реализации 97, отличающийся тем, что указанный органический растворитель для перекристаллизации промежуточного соединения 2

включает тетрагидрофуран и н-гептан.

100. Способ согласно любому из вариантов реализации 97-99, отличающийся тем, что в указанный органический растворитель для перекристаллизации промежуточного соединения 2 добавляют затравочные кристаллы чистого промежуточного соединения 2.

101. Способ согласно любому из вариантов реализации 97-100, отличающийся тем, что указанную перекристаллизацию промежуточного соединения 2 осуществляют путем уменьшения объема органического растворителя для перекристаллизации промежуточного соединения 2.

102. Способ согласно варианту реализации 101, отличающийся тем, что указанное уменьшение объема органического растворителя для перекристаллизации промежуточного соединения 2 осуществляют путем вакуумной перегонки.

103. Способ согласно любому из вариантов реализации 97-102, отличающийся тем, что указанную перекристаллизацию промежуточного соединения 2 осуществляют путем охлаждения органического растворителя для перекристаллизации промежуточного соединения 2.

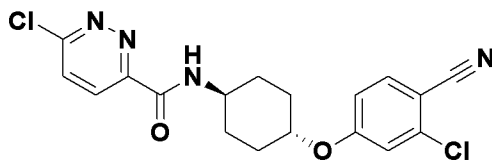
104. Способ согласно варианту реализации 103, отличающийся тем, что органический растворитель для перекристаллизации промежуточного соединения 2 охлаждают до температуры от примерно 15°C до примерно 25°C.

105. Способ согласно варианту реализации 103, отличающийся тем, что органический растворитель для перекристаллизации промежуточного соединения 2 охлаждают до температуры примерно 20°C.

106. Способ согласно любому из вариантов реализации 11-105, отличающийся тем, что указанная очищенная форма соединения А представляет собой кристаллическую форму, имеющую порошковую рентгеновскую дифрактограмму, содержащую пики при $7,6^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$, $11,5^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$ и $17,6^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$, где указанная порошковая рентгеновская дифрактограмма получена с применением Cu-K α -излучения при длине волны рентгеновского излучения 1,5406 Å.

107. Соединение, которое представляет собой:

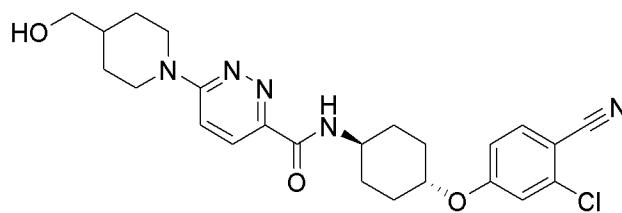
6-хлор-N-((1r,4r)-4-(3-хлор-4-цианофенокси)циклогексил)пиридазин-3-карбоксамид,



Промежуточное соединение 4

108. Сверхчистая форма соединения А, имеющая чистоту более примерно 98%.

109. Сверхчистая форма соединения А, имеющая чистоту более примерно 98% и содержащая менее примерно 1% примеси **промежуточного соединения 2**:

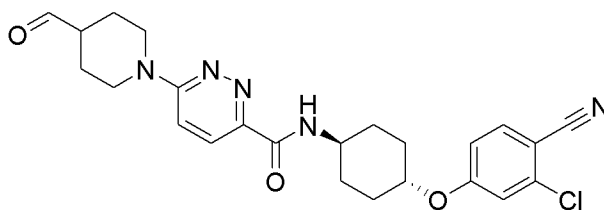


Промежуточное соединение 2

110. Сверхчистая форма соединения А согласно варианту реализации 109, содержащая менее примерно 0,5% примеси **промежуточного соединения 2**.

111. Сверхчистая форма соединения А согласно варианту реализации 109, содержащая менее примерно 0,2% примеси **промежуточного соединения 2**.

112. Сверхчистая форма соединения А, имеющая чистоту более примерно 98% и содержащая менее примерно 1% примеси **промежуточного соединения 3**:

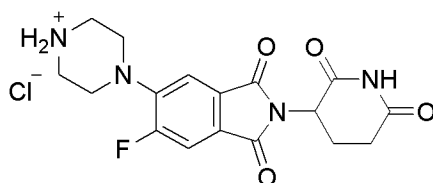


Промежуточное соединение 3

113. Сверхчистая форма соединения А согласно варианту реализации 112, содержащая менее примерно 0,5% примеси **промежуточного соединения 3**.

114. Сверхчистая форма соединения А согласно варианту реализации 112, содержащая менее примерно 0,1% примеси **промежуточного соединения 3**.

115. Сверхчистая форма соединения А, имеющая чистоту более примерно 98% и содержащая менее примерно 1% примеси **промежуточного соединения 5**:



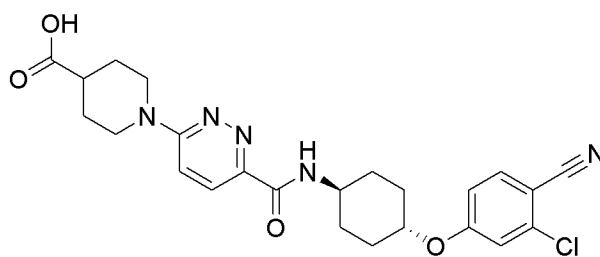
Промежуточное соединение 5

116. Сверхчистая форма соединения А согласно варианту реализации 115, содержащая менее примерно 0,5% примеси **промежуточного соединения 5**.

117. Сверхчистая форма соединения А согласно варианту реализации 115, содержащая менее примерно 0,1% примеси **промежуточного соединения 5**.

118. Сверхчистая форма соединения А согласно варианту реализации 115, содержащая менее примерно 0,05% примеси **промежуточного соединения 5**.

119. Сверхчистая форма соединения А, имеющая чистоту более примерно 98% и содержащая менее примерно 1% примеси **1**:



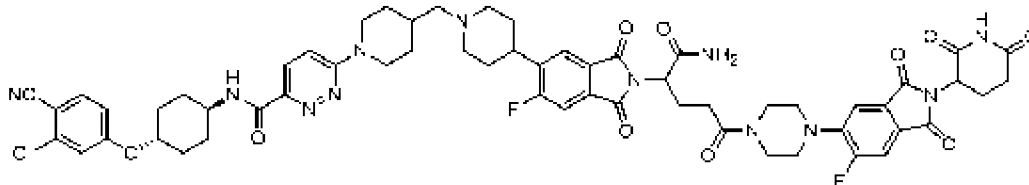
Примесь 1

120. Сверхчистая форма соединения А согласно варианту реализации 119, содержащая менее примерно 0,5% **примеси 1**.

121. Сверхчистая форма соединения А согласно варианту реализации 119, содержащая менее примерно 0,1% **примеси 1**.

122. Сверхчистая форма соединения А согласно варианту реализации 119, содержащая менее примерно 0,05% **примеси 1**.

123. Сверхчистая форма соединения А, имеющая чистоту более примерно 95% и содержащая менее примерно 1% **примеси 2**:



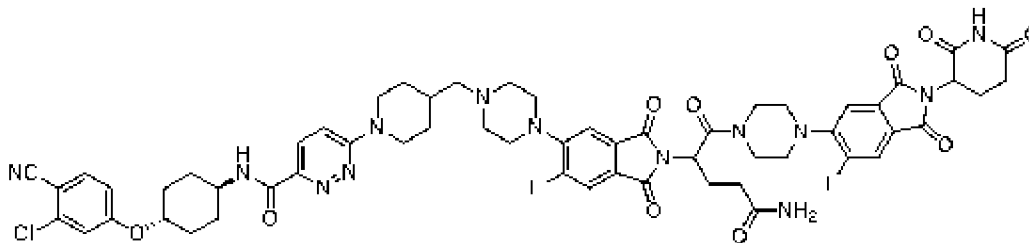
Примесь 2.

124. Сверхчистая форма соединения А согласно варианту реализации 123, содержащая менее примерно 0,5% **примеси 2**.

125. Сверхчистая форма соединения А согласно варианту реализации 123, содержащая менее примерно 0,2% **примеси 2**.

126. Сверхчистая форма соединения А согласно варианту реализации 123, содержащая менее примерно 0,15% **примеси 2**.

127. Сверхчистая форма соединения А, имеющая чистоту более примерно 95% и содержащая менее примерно 1% **примеси 3**:



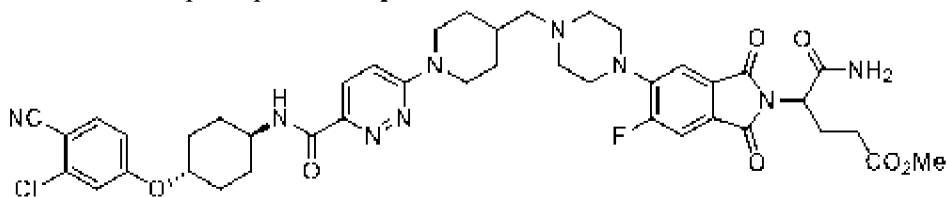
Примесь 3.

128. Сверхчистая форма соединения А согласно варианту реализации 127, содержащая менее примерно 0,5% **примеси 3**.

129. Сверхчистая форма соединения А согласно варианту реализации 128, содержащая менее примерно 0,2% **примеси 3**.

130. Сверхчистая форма соединения А согласно варианту реализации 129, содержащая менее примерно 0,15% **примеси 3**.

131. Сверхчистая форма соединения А, имеющая чистоту более примерно 95% и содержащая менее примерно 1% **примеси 4**:



Примесь 4.

132. Сверхчистая форма соединения А согласно варианту реализации 131, содержащая менее примерно 0,5% **примеси 4**.

133. Сверхчистая форма соединения А согласно варианту реализации 131, содержащая менее примерно 0,2% **примеси 4**.

134. Сверхчистая форма соединения А согласно варианту реализации 131, содержащая менее примерно 0,15% **примеси 4**.

135А. Сверхчистая форма соединения А согласно любому из вариантов реализации 108-134, отличающаяся тем, что указанную чистоту соединения А определяют путем ВЭЖХ.

135В. Сверхчистая форма соединения А согласно любому из вариантов реализации 109-134А, отличающаяся тем, что указанное количество промежуточного соединения или примеси определяют путем ВЭЖХ.

136. Сверхчистая форма соединения А согласно любому из вариантов реализации 108-135А, отличающаяся тем, что указанная чистота соединения А составляет более примерно 99%, примерно 99,5% или примерно 99,9%.

137. Сверхчистая форма соединения А согласно любому из вариантов реализации 108-135, отличающаяся тем, что указанная чистота соединения А составляет более примерно 99,5%.

138. Сверхчистая форма соединения А, имеющая чистоту более примерно 98% и содержащая менее примерно 1% по меньшей мере двух из следующих примесей: промежуточное соединение 2, промежуточное соединение 3, промежуточное соединение 5, примесь 1, примесь 2, примесь 3 и примесь 4.

139. Сверхчистая форма соединения А согласно варианту реализации 138, отличающаяся тем, что указанная чистота соединения А составляет более примерно 99%.

140. Сверхчистая форма соединения А согласно любому из вариантов реализации 108-135, содержащая менее примерно 0,9%, примерно 0,8%, примерно 0,7%, примерно 0,6% или примерно 0,5% по меньшей мере двух из следующих примесей: промежуточное соединение 2, промежуточное соединение 3, промежуточное соединение 5, примесь 1, примесь 2, примесь 3 и примесь 4.

141. Сверхчистая форма соединения А согласно любому из вариантов реализации

108-135, отличающаяся тем, что указанное соединение А имеет чистоту примерно 99,9%.

142. Сверхчистая форма соединения А согласно любому из вариантов реализации 108-141, отличающаяся тем, что соединение А находится в аморфной форме.

143. Сверхчистая форма соединения А согласно любому из вариантов реализации 108-141, характеризующаяся температурой стеклования, T_g , 146°C при 25°C и 0% относительной влажности.

144. Сверхчистая форма соединения А согласно любому из вариантов реализации 108-141, дополнительно характеризующаяся температурой стеклования, T_g , 103°C при 40°C и 75% относительной влажности.

145. Сверхчистая форма соединения А согласно любому из вариантов реализации 108-144, дополнительно характеризующаяся размером частиц, имеющим $D_v(50)$ от примерно 5 до примерно 20 мкм.

146. Сверхчистая форма соединения А согласно любому из вариантов реализации 108-145, дополнительно характеризующаяся размером частиц, имеющим $D_v(50)$ от примерно 5 до примерно 15 мкм.

147. Сверхчистая форма соединения А согласно любому из вариантов реализации 108-146, характеризующаяся размером частиц, имеющим $D_v(50)$ примерно 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 мкм.

148. Сверхчистая форма соединения А согласно любому из вариантов реализации 145-147, отличающаяся тем, что размер части измеряют путем лазерной дифракции.

149. Сверхчистая форма соединения А согласно любому из вариантов реализации 108-148, характеризующаяся тем, что аморфная форма является стабильной в течение по меньшей мере 1 месяца при 2-8°C; в течение по меньшей мере 1 месяца при 25°C и 60% относительной влажности и в течение по меньшей мере 1 месяца при 40°C и 75% относительной влажности.

150. Способ получения аморфной формы соединения А согласно любому из вариантов реализации 108-149, отличающийся тем, что способ включает следующие стадии:

(D1) растворение кристаллического соединения А в растворителе с получением раствора соединения А;

(D2) введение раствора соединения А со стадии (1) в распылительную сушилку;

(D3) распыление раствора соединения А из распылительной сушилки с получением аморфной формы соединения А;

и

(D4) удаление остаточного растворителя из аморфной формы соединения А.

151. Способ согласно варианту реализации 150, отличающийся тем, что указанный растворитель на стадии (D1) представляет собой смесь дихлорметана и метанола.

152. Способ согласно варианту реализации 151, отличающийся тем, что указанный растворитель на стадии (D1) представляет собой смесь от примерно 95:5 (масс./масс.) до примерно 80:20 (масс./масс.) дихлорметан:метанол.

153. Способ согласно любому из вариантов реализации 150-152, отличающийся тем, что указанный растворитель на стадии (D1) представляет собой смесь примерно 90:10 (масс./масс.) дихлорметан:метанол.

154. Способ согласно любому из вариантов реализации 150-152, отличающийся тем, что указанный растворитель на стадии (D1) представляет собой смесь примерно 95:5 (масс./масс.) дихлорметан:метанол.

155. Способ согласно любому из вариантов реализации 150-152, отличающийся тем, что указанный растворитель на стадии (D1) представляет собой смесь примерно 93:7 (масс./масс.) дихлорметан:метанол.

156. Способ согласно любому из вариантов реализации 150-152, отличающийся тем, что удаление остаточного растворителя на стадии (D4) сопровождается высушиванием в лотках.

157. Способ согласно любому из вариантов реализации 150-156, отличающийся тем, что удаление остаточного растворителя на стадии (D4) сопровождается высушиванием на фильтре.

158. Способ согласно любому из вариантов реализации 150-156, отличающийся тем, что удаление остаточного растворителя на стадии (D4) сопровождается высушиванием во вращающемся барабане.

159. Способ согласно любому из вариантов реализации 150-156, отличающийся тем, что удаление остаточного растворителя на стадии (D4) сопровождается высушиванием в конической сушилке с перемешиванием.

160. Способ согласно любому из вариантов реализации 150-156, отличающийся тем, что удаление остаточного растворителя на стадии (D4) сопровождается высушиванием в псевдооживленном слое.

161. Лекарственная форма для перорального применения, содержащая одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ и соединение А согласно любому из вариантов реализации 108-160, отличающаяся тем, что лекарственная форма для перорального применения выбрана из группы, состоящей из таблетки, саше или капсулы.

162. Лекарственная форма для перорального применения согласно варианту реализации 161, отличающаяся тем, что указанное соединение А представляет собой сверхчистую форму соединения А согласно любому из вариантов реализации 108-149.

163. Лекарственная форма для перорального применения согласно варианту реализации 161 или 162, отличающаяся тем, что указанная лекарственная форма для перорального применения представляет собой таблетку.

164. Лекарственная форма для перорального применения согласно варианту реализации 161 или 162, отличающаяся тем, что указанная лекарственная форма для перорального применения представляет собой саше.

165. Лекарственная форма для перорального применения согласно варианту реализации 161 или 162, отличающаяся тем, что указанная лекарственная форма для перорального применения представляет собой капсулу.

166. Таблетка согласно варианту реализации 163, отличающаяся тем, что указанное количество соединения А в таблетке составляет от примерно 5 мг до 1000 мг.

167. Таблетка согласно варианту реализации 166, отличающаяся тем, что указанное количество соединения А в таблетке составляет от примерно 35 мг до примерно 280 мг.

168. Таблетка согласно варианту реализации 167, отличающаяся тем, что указанное количество соединения А в таблетке составляет примерно 35 мг.

169. Таблетка согласно варианту реализации 167, отличающаяся тем, что указанное количество соединения А в таблетке составляет примерно 70 мг.

170. Таблетка согласно варианту реализации 167, отличающаяся тем, что указанное количество соединения А в таблетке составляет примерно 105 мг.

171. Таблетка согласно варианту реализации 167, отличающаяся тем, что указанное количество соединения А в таблетке составляет примерно 140 мг.

172. Таблетка согласно варианту реализации 167, отличающаяся тем, что указанное количество соединения А в таблетке составляет примерно 175 мг.

173. Таблетка согласно варианту реализации 167, отличающаяся тем, что указанное количество соединения А в таблетке составляет примерно 210 мг.

174. Таблетка согласно варианту реализации 167, отличающаяся тем, что указанное количество соединения А в таблетке составляет примерно 245 мг.

175. Таблетка согласно варианту реализации 167, отличающаяся тем, что указанное количество соединения А в таблетке составляет примерно 280 мг.

176. Таблетка согласно любому из вариантов реализации 163 или 166-175, отличающаяся тем, что указанные фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества выбраны из группы, состоящей из наполнителей, разрыхлителей, глидантов и смазывающих веществ.

177. Таблетка согласно варианту реализации 176, отличающаяся тем, что указанный наполнитель представляет собой микрокристаллическую целлюлозу, силикатизированную микрокристаллическую целлюлозу, моногидрат лактозы, маннит, сорбит, ксилит, гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, пуллулан, быстрорастворимые углеводы, такие как Pharmaburst™, или любую их смесь.

178. Таблетка согласно варианту реализации 176, отличающаяся тем, что указанный разрыхлитель представляет собой крахмалгликолят натрия, карбоксиметилцеллюлозу натрия, карбоксиметилцеллюлозу кальция, кроскармеллозу натрия, кросповидон, хитозан, агар, альгиновую кислоту, альгинат кальция, метилцеллюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, порошкообразную целлюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, замещенную низшим алкилом, гидроксипропилкрахмал, гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения, полакрилин калия, крахмал, прежелатинизированный крахмал, альгинат натрия, алюмосиликат магния, полакрилин калия, повидон или любую их смесь.

179. Таблетка согласно варианту реализации 176, отличающаяся тем, что указанный глидант представляет собой диоксид кремния, коллоидный диоксид кремния, силикат кальция, силикат магния, трисиликат магния, тальк, крахмал или любую их смесь.

180. Таблетка согласно варианту реализации 176, отличающаяся тем, что указанное смазывающее вещество представляет собой стеарат магния, стеарат кальция, глицерилмоностеарат, глицерилбегенат, глицерилпальмитостеарат, гексагональный нитрид бора, гидрогенизированное растительное масло, легкое минеральное масло, минеральное масло, полиэтиленгликоль, полоксамер, бензоат натрия, лаурилсульфат натрия, стеарилфумарат натрия, стеариновую кислоту, тальк, стеарат цинка или любую их смесь.

181. Таблетка согласно любому из вариантов реализации 163 или 166-175, содержащая:

- от примерно 1 до примерно 50% масс./масс. соединения А;
- от примерно 35 до примерно 60% масс./масс. микрокристаллической целлюлозы;
- от примерно 15 до примерно 50% масс./масс. моногидрата лактозы;
- от примерно 1 до примерно 5% масс./масс. кроскармеллозы натрия;
- от 0 до примерно 1% масс./масс. диоксида кремния; и
- от 0 до примерно 1% масс./масс. стеарата магния.

182. Таблетка согласно любому из вариантов реализации 163 или 166-175, содержащая:

- примерно 5% масс./масс. соединения А;
- примерно 45,5% масс./масс. микрокристаллической целлюлозы;
- примерно 45,5% масс./масс. моногидрата лактозы;
- примерно 3% масс./масс. кроскармеллозы натрия;
- примерно 0,5% масс./масс. диоксида кремния; и
- примерно 0,5% масс./масс. стеарата магния.

183. Таблетка согласно любому из вариантов реализации 163 или 166-175, содержащая интрагранулярную часть и экстрагранулярную часть, отличающаяся тем, что интрагранулярная часть содержит:

- от примерно 10 до примерно 40% масс./масс. соединения А;
 - от примерно 35 до примерно 60% масс./масс. микрокристаллической целлюлозы;
 - от примерно 15 до примерно 30% масс./масс. моногидрата лактозы;
 - от примерно 1 до примерно 10% масс./масс. кроскармеллозы натрия;
 - от 0 до примерно 1% масс./масс. диоксида кремния; и
 - от 0 до примерно 0,5% масс./масс. стеарата магния;
- и отличающаяся тем, что экстрагранулярная часть содержит:
- от примерно 1 до примерно 5% масс./масс. кроскармеллозы натрия;
 - от 0 до примерно 1% масс./масс. стеарата магния; и
 - от 0 до примерно 2% масс./масс. диоксида кремния.

184. Таблетка согласно любому из вариантов реализации 163 или 166-175, содержащая интрагранулярную часть и экстрагранулярную часть, отличающаяся тем, что интрагранулярная часть содержит:

- примерно 20% масс./масс. соединения А;
- примерно 48,7% масс./масс. микрокристаллической целлюлозы;

примерно 24,3% масс./масс. моногидрата лактозы;
примерно 3% масс./масс. кроскармеллозы натрия;
примерно 0,5% масс./масс. диоксида кремния; и
примерно 0,25% масс./масс. стеарата магния;
и отличающаяся тем, что экстрагранулярная часть содержит:
примерно 2% масс./масс. кроскармеллозы натрия;
примерно 0,5% масс./масс. стеарата магния; и
примерно 0,25% масс./масс. диоксида кремния.

185. Таблетка согласно варианту реализации 183 или 184, отличающаяся тем, что указанный диоксид кремния в экстрагранулярной части включает коллоидный диоксид кремния.

186. Таблетка согласно любому из вариантов реализации 183-185, отличающаяся тем, что указанный диоксид кремния в экстрагранулярной части включает коллоидный диоксид кремния, обработанный диметилдихлорсиланом.

187. Таблетка согласно любому из вариантов реализации 183-186, отличающаяся тем, что указанный диоксид кремния в экстрагранулярной части включает коллоидный диоксид кремния, химически модифицированный триметилсилильными группами на поверхности диоксида кремния.

188. Таблетка согласно любому из вариантов реализации 163 или 166-187, отличающаяся тем, что указанное соединение А представляет собой сверхчистую форму соединения А.

189. Таблетка согласно любому из вариантов реализации 163 или 166-187, отличающаяся тем, что указанное соединение А получено в соответствии со способом согласно любому из вариантов реализации 150-160.

190. Способ получения таблетки согласно любому из вариантов реализации 163 или 166-187, включающий следующие стадии:

(E1) смешивание формы соединения А с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом с получением порошка;

(E2) протирание порошка со стадии (E1), добавление по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества и смешивание с получением первой смеси;

(E3) гранулирование смеси со стадии (E2) и пропускание полученного порошка через сито с получением множества гранул;

(E4) добавление по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества к множеству гранул со стадии (E3) и смешивание с получением второй смеси; и

(E5) прессование второй смеси со стадии (E4) в одну или более таблеток.

191. Способ согласно варианту реализации 190, отличающийся тем, что указанная форма соединения А на стадии (E1) представляет собой аморфную форму соединения А.

192. Способ согласно варианту реализации 190 или 191, отличающийся тем, что на

стадии (E1) соединение А смешивают с по меньшей мере одним наполнителем, по меньшей мере одним разрыхлителем и по меньшей мере одним глидантом.

193. Способ согласно варианту реализации 192, отличающийся тем, что на стадии (E1) соединение А смешивают с двумя наполнителями, одним разрыхлителем и одним глидантом.

194. Способ согласно варианту реализации 192, отличающийся тем, что на стадии (E1) соединение А смешивают с двумя наполнителями, одним разрыхлителем, одним глидантом и одним смазывающим веществом.

195. Способ согласно варианту реализации 193 или 194, отличающийся тем, что по меньшей мере один наполнитель представляет собой микрокристаллическую целлюлозу.

196. Способ согласно вариантам реализации 193-195, отличающийся тем, что по меньшей мере один наполнитель представляет собой моногидрат лактозы.

197. Способ согласно любому из вариантов реализации 190-196, отличающийся тем, что по меньшей мере один разрыхлитель представляет собой кроскармеллозу натрия.

198. Способ согласно любому из вариантов реализации 190-197, отличающийся тем, что по меньшей мере один глидант представляет собой диоксид кремния.

199. Способ согласно любому из вариантов реализации 190-198, отличающийся тем, что по меньшей мере одно смазывающее вещество представляет собой стеарат магния.

200. Способ согласно любому из вариантов реализации 190-199, отличающийся тем, что по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество на стадии (E2) представляет собой смазывающее вещество.

201. Способ согласно варианту реализации 200, отличающийся тем, что по меньшей мере одно смазывающее вещество представляет собой стеарат магния.

202. Способ согласно любому из вариантов реализации 190-201, отличающийся тем, что по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество на стадии (E4) включает по меньшей мере одно смазывающее вещество.

203. Способ согласно варианту реализации 202, отличающийся тем, что по меньшей мере одно смазывающее вещество представляет собой экстрагранулярный стеарат магния.

204. Способ согласно любому из вариантов реализации 190-203, отличающийся тем, что по меньшей мере один глидант, по меньшей мере один разрыхлитель и по меньшей мере одно смазывающее вещество добавляют к множеству гранул на стадии (E4).

205. Способ согласно варианту реализации 204, отличающийся тем, что по меньшей мере один глидант, добавляемый на стадии (E4), представляет собой диоксид кремния.

206. Способ согласно любому из вариантов реализации 204 или 205, отличающийся тем, что по меньшей мере один разрыхлитель, добавляемый на стадии (E4), представляет собой кроскармеллозу натрия.

207. Способ согласно любому из вариантов реализации 204-206, отличающийся тем, что по меньшей мере одно смазывающее вещество, добавляемое на стадии (E4), представляет собой стеарат магния.

208. Способ согласно любому из вариантов реализации 190-207, отличающийся тем,

что смесь со стадии (E4) прессуют на стадии (E5) с применением ротационного пресса.

209. Способ лечения рака у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в указанном лечении, одной или более лекарственных форм для перорального применения согласно любому из вариантов реализации 161-189.

210. Способ согласно варианту реализации 209, отличающийся тем, что рак представляет собой рак предстательной железы.

211. Способ согласно варианту реализации 210, отличающийся тем, что рак предстательной железы представляет собой метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы.

212. Способ согласно любому из вариантов реализации 209-211, отличающийся тем, что указанную одну или более таблеток вводят субъекту один раз в день, два раза в день, три раза в день или четыре раза в день.

213. Способ согласно любому из вариантов реализации 209-212, отличающийся тем, что указанную одну или более таблеток вводят субъекту за один раз или делят на две, три, четыре или более частей.

214. Способ согласно любому из вариантов реализации 209-213, отличающийся тем, что указанный субъект находится в состоянии сытости.

215. Способ согласно любому из вариантов реализации 209-213, отличающийся тем, что указанный субъект находится в состоянии натошак.

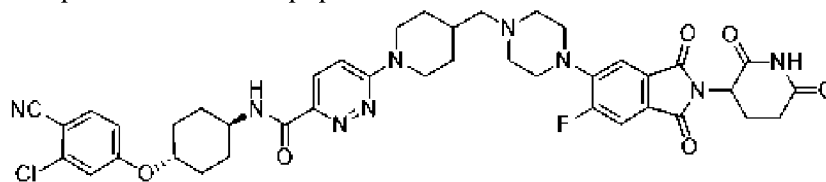
216. Способ согласно любому из вариантов реализации 209-215, отличающийся тем, что указанный субъект также принимает, или ему вводят, антацидное лекарственное средство.

217. Способ согласно любому из вариантов реализации 209-216, дополнительно включающий введение дополнительного противоракового агента.

218. Способ согласно варианту реализации 217, отличающийся тем, что указанный противораковый агент представляет собой ингибитор PARP.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Кристаллическая форма соединения А



(Соединение А)

имеющая порошковую рентгеновскую дифрактограмму, содержащую пики при $7,6^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$, $11,5^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$ и $17,6^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$, где указанная порошковая рентгеновская дифрактограмма получена с применением $\text{Cu-K}\alpha$ -излучения при длине волны рентгеновского излучения $1,5406 \text{ \AA}$.

2. Кристаллическая форма соединения А по п. 1, дополнительно имеющая пик при $18,5^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$.

3. Кристаллическая форма соединения А по п. 1 или п. 2, дополнительно имеющая пик при $21,4^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$.

4. Кристаллическая форма соединения А по любому из пп. 1-3, дополнительно имеющая пик при $3,1^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$.

5. Кристаллическая форма соединения А, имеющая порошковую рентгеновскую дифрактограмму, представленную на ФИГ. 3А.

6. Кристаллическая форма соединения А, имеющая порошковую рентгеновскую дифрактограмму, содержащую пики при $11,0^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$, $16,1^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$ и $17,9^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$, отличающаяся тем, что указанная порошковая рентгеновская дифрактограмма получена с применением $\text{Cu-K}\alpha$ -излучения при длине волны рентгеновского излучения $1,5406 \text{ \AA}$.

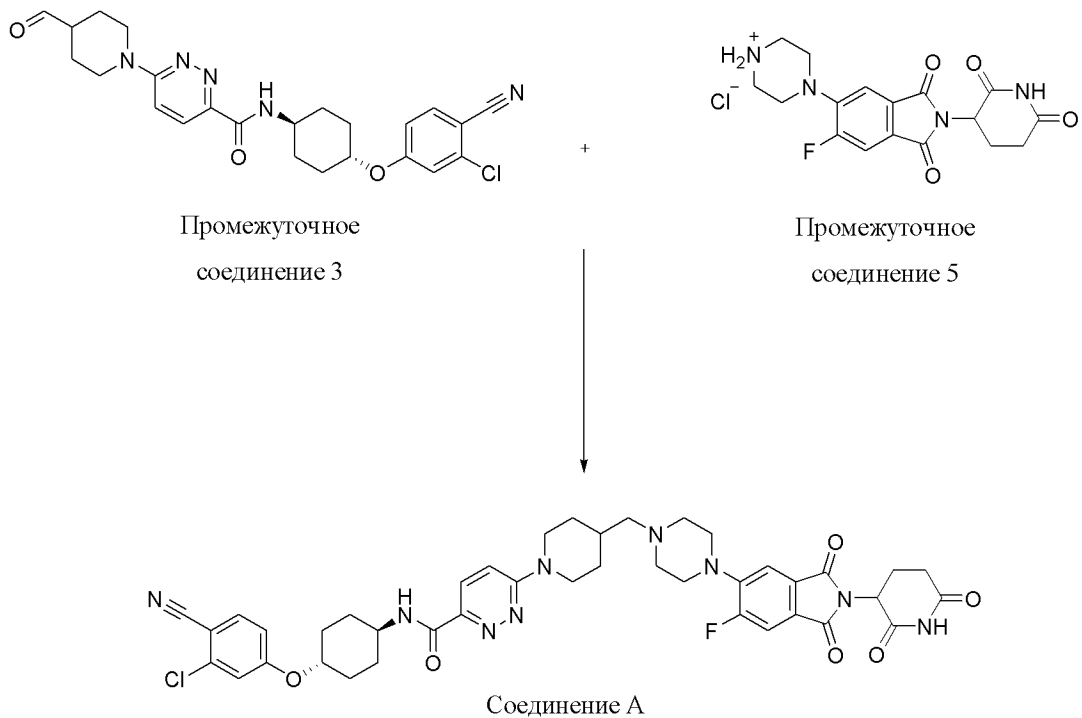
7. Кристаллическая форма соединения А по п. 6, дополнительно имеющая пик при $11,3^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$.

8. Кристаллическая форма соединения А по п. 6 или п. 7, дополнительно имеющая пик при $17,2^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$.

9. Кристаллическая форма соединения А по любому из пп. 6-8, дополнительно имеющая пик при $7,9^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$.

10. Кристаллическая форма соединения А, имеющая порошковую рентгеновскую дифрактограмму, представленную на ФИГ. 3С.

11. Способ получения соединения А, где указанный способ включает восстановительное аминирование N-((1r,4r)-4-(3-хлор-4-цианофенокси)циклогексил)-6-(4-формилпиперидин-1-ил)пиридазин-3-карбоксоамида (**промежуточное соединение 3**) с гидрохлоридом 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фтор-6-(пиперазин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона (**промежуточное соединение 5**) и восстановительным агентом с получением соединения А:

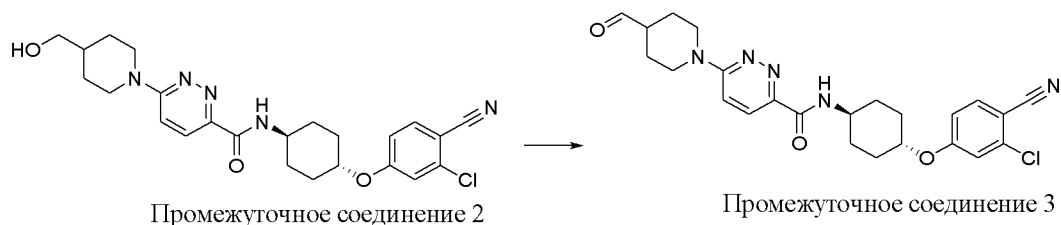


12. Способ по п. 11, дополнительно включающий стадию очистки соединения А.

13. Способ по п. 12, отличающийся тем, что указанная очистка соединения А включает:

- (А1) растворение соединения А в смеси дихлорметана и метанола;
- (А2) фильтрование раствора, содержащего соединение А;
- (А3) замену растворителя посредством перегонки раствора, содержащего соединение А, с этанолом;
- (А4) кристаллизацию соединения А из раствора этанола; и
- (А5) сушку очищенной кристаллической твердой формы соединения А.

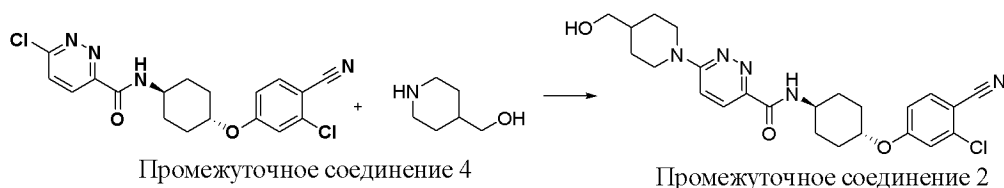
14. Способ по любому из пп. 11-13, дополнительно включающий окисление N-((1r,4r)-4-(3-хлор-4-цианофенокси)циклогексил)-6-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)пиридазин-3-карбоксамид (**промежуточное соединение 2**) с получением N-((1r,4r)-4-(3-хлор-4-цианофенокси)циклогексил)-6-(4-формилпиперидин-1-ил)пиридазин-3-карбоксамид (**промежуточное соединение 3**):



15. Способ по п. 14, дополнительно включающий стадию очистки промежуточного соединения 3 путем перекристаллизации.

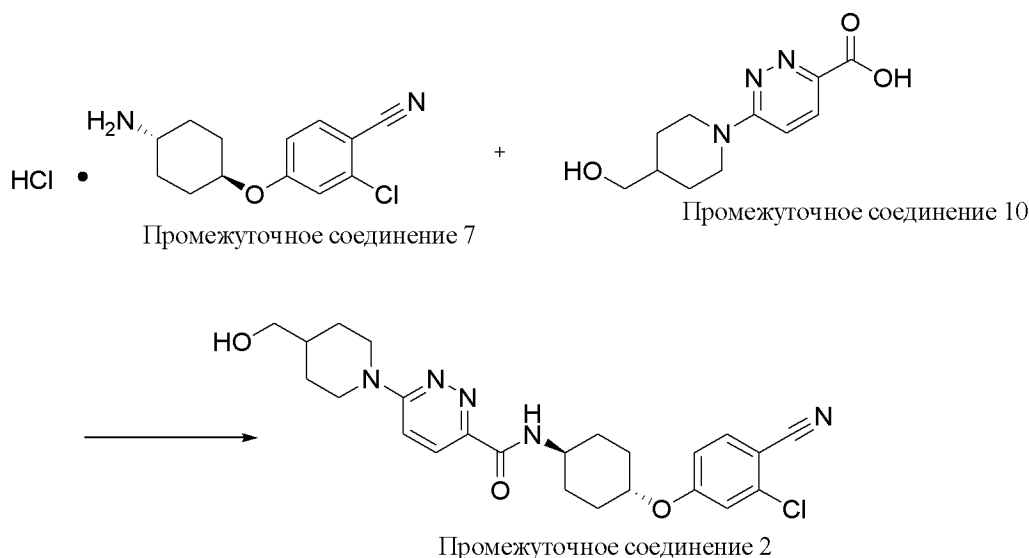
16. Способ по любому из пп. 11-15, дополнительно включающий реакцию нуклеофильного ароматического замещения 6-хлор-N-((1r,4r)-4-(3-хлор-4-

цианофенокси)циклогексил)пиридазин-3-карбоксамид (**промежуточное соединение 4**) и пиперидин-4-илметанола в присутствии основания с получением N-((1r,4r)-4-(3-хлор-4-цианофенокси)циклогексил)-6-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)пиридазин-3-карбоксамид (**промежуточное соединение 2**):



17. Способ по п. 16, дополнительно включающий стадию очистки промежуточного соединения 2 путем перекристаллизации в органическом растворителе.

18. Способ по любому из пп. 11-17, дополнительно включающий амидное сочетание гидрохлорида 4-(((1r,4r)-4-аминоциклогексил)окси)-2-хлорбензонитрила (**промежуточное соединение 7**) и 6-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)пиридазин-3-карбоновой кислоты (**промежуточное соединение 10**), осуществляемое с применением агента сочетания, с получением N-((1r,4r)-4-(3-хлор-4-цианофенокси)циклогексил)-6-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)пиридазин-3-карбоксамид (**промежуточное соединение 2**):



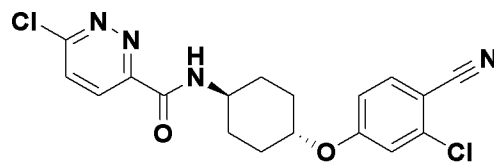
19. Способ по п. 18, дополнительно включающий стадию очистки промежуточного соединения 2 путем перекристаллизации в органическом растворителе.

20. Способ по любому из пп. 11-19, отличающийся тем, что указанная очищенная форма соединения А представляет собой кристаллическую форму, имеющую порошковую рентгеновскую дифрактограмму, содержащую пики при $7,6^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$, $11,5^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$ и $17,6^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$, где указанная порошковая рентгеновская дифрактограмма получена с применением Cu-K α -излучения при длине волны рентгеновского излучения 1,5406 Å.

21. Соединение, которое представляет собой:

6-хлор-N-((1r,4r)-4-(3-хлор-4-цианофенокси)циклогексил)пиридазин-3-

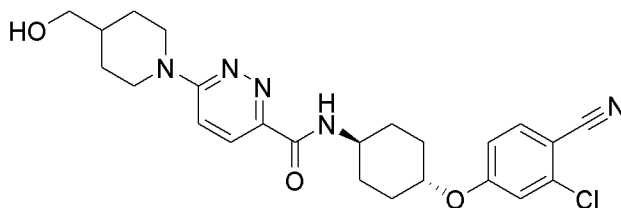
карбоксамид,



Промежуточное

22. Сверхчистая форма соединения А, имеющая чистоту более примерно 98%.

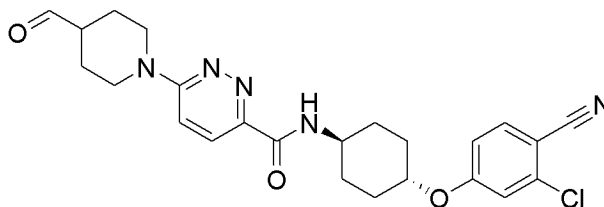
23. Сверхчистая форма соединения А, имеющая чистоту более примерно 98% и содержащая менее примерно 1% примеси **промежуточного соединения 2**:



Промежуточное соединение 2

24. Сверхчистая форма соединения А по п. 23, содержащая менее примерно 0,5% примеси **промежуточного соединения 2**.

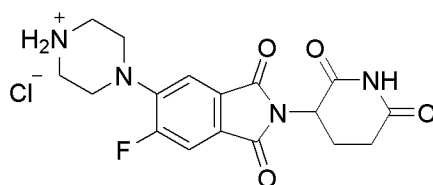
25. Сверхчистая форма соединения А, имеющая чистоту более примерно 98% и содержащая менее примерно 1% примеси **промежуточного соединения 3**:



Промежуточное соединение 3

26. Сверхчистая форма соединения А по п. 25, содержащая менее примерно 0,5% примеси **промежуточного соединения 3**.

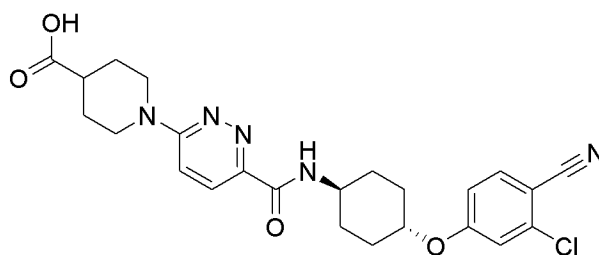
27. Сверхчистая форма соединения А, имеющая чистоту более примерно 98% и содержащая менее примерно 1% примеси **промежуточного соединения 5**:



Промежуточное соединение 5

28. Сверхчистая форма соединения А по п. 27, содержащая менее примерно 0,5% примеси **промежуточного соединения 5**.

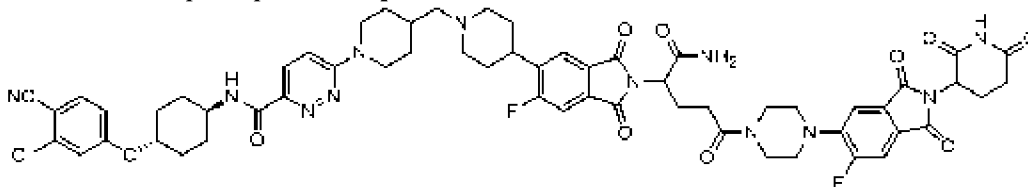
29. Сверхчистая форма соединения А, имеющая чистоту более примерно 98% и содержащая менее примерно 1% **примеси 1**:



Примесь 1

30. Сверхчистая форма соединения А по п. 29, содержащая менее примерно 0,5% **примеси 1**.

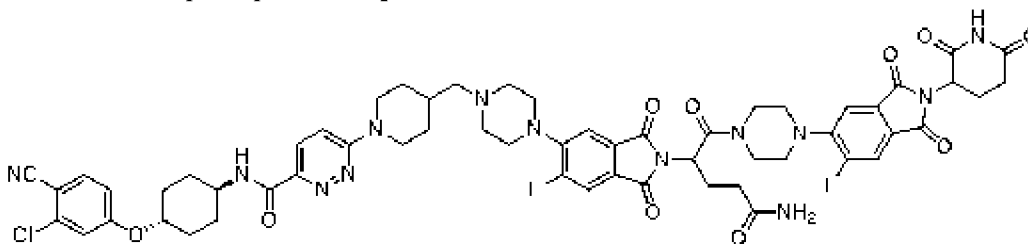
31. Сверхчистая форма соединения А, имеющая чистоту более примерно 95% и содержащая менее примерно 1% **примеси 2**:



Примесь 2.

32. Сверхчистая форма соединения А по п. 31, содержащая менее примерно 0,5% **примеси 2**.

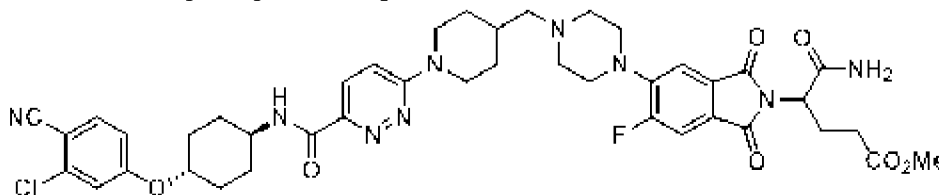
33. Сверхчистая форма соединения А, имеющая чистоту более примерно 95% и содержащая менее примерно 1% **примеси 3**:



Примесь 3.

34. Сверхчистая форма соединения А по п. 33, содержащая менее примерно 0,5% **примеси 3**.

35. Сверхчистая форма соединения А, имеющая чистоту более примерно 95% и содержащая менее примерно 1% **примеси 4**:



Примесь 4.

36. Сверхчистая форма соединения А по п. 35, содержащая менее примерно 0,5%

примеси 4.

37. Сверхчистая форма соединения А по любому из пп. 22-36, отличающаяся тем, что указанную чистоту соединения А определяют путем ВЭЖХ.

38. Сверхчистая форма соединения А по любому из пп. 23-37, отличающаяся тем, что указанное количество промежуточного соединения или примеси определяют путем ВЭЖХ.

39. Сверхчистая форма соединения А по любому из пп. 22-38, отличающаяся тем, что указанная чистота соединения А составляет более примерно 99%, примерно 99,5% или примерно 99,9%.

40. Сверхчистая форма соединения А по любому из пп. 22-38, отличающаяся тем, что указанная чистота соединения А составляет более примерно 99,5%.

41. Сверхчистая форма соединения А, имеющая чистоту более примерно 98% и содержащая менее примерно 1% по меньшей мере двух из следующих примесей: промежуточное соединение 2, промежуточное соединение 3, промежуточное соединение 5, примесь 1, примесь 2, примесь 3 и примесь 4.

42. Сверхчистая форма соединения А по п. 41, отличающаяся тем, что указанная чистота соединения А составляет более примерно 99%.

43. Сверхчистая форма соединения А по любому из пп. 22-38, содержащая менее примерно 0,9%, примерно 0,8%, примерно 0,7%, примерно 0,6% или примерно 0,5% по меньшей мере двух из следующих примесей: промежуточное соединение 2, промежуточное соединение 3, промежуточное соединение 5, примесь 1, примесь 2, примесь 3 и примесь 4.

44. Сверхчистая форма соединения А по любому из пп. 22-38, отличающаяся тем, что указанное соединение А имеет чистоту примерно 99,9%.

45. Сверхчистая форма соединения А по любому из пп. 22-44, отличающаяся тем, что соединение А находится в аморфной форме.

46. Сверхчистая форма соединения А по любому из пп. 22-45, дополнительно характеризующаяся размером частиц, имеющим $D_v(50)$ от примерно 5 до примерно 20 мкм.

47. Способ получения аморфной формы соединения А по любому из пп. 22-46, отличающийся тем, что способ включает следующие стадии:

(D1) растворение кристаллического соединения А в растворителе с получением раствора соединения А;

(D2) введение раствора соединения А со стадии (1) в распылительную сушилку;

(D3) распыление раствора соединения А из распылительной сушилки с получением аморфной формы соединения А; и

(D4) удаление остаточного растворителя из аморфной формы соединения А.

48. Способ по п. 47, отличающийся тем, что указанный растворитель на стадии (D1) представляет собой смесь дихлорметана и метанола.

49. Способ по п. 48, отличающийся тем, что указанный растворитель на стадии (D1) представляет собой смесь от примерно 95:5 (масс./масс.) до примерно 80:20 (масс./масс.) дихлорметан:метанол.

50. Лекарственная форма для перорального применения, содержащая одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ и соединение А по любому из пп. 22-46, где лекарственная форма для перорального применения выбрана из группы, состоящей из таблетки, саше или капсулы.

51. Лекарственная форма для перорального применения по п. 50, отличающаяся тем, что указанное соединение А представляет собой сверхчистую форму соединения А по любому из пп. 22-46.

52. Лекарственная форма для перорального применения по п. 50 или п. 51, где указанная лекарственная форма для перорального применения представляет собой таблетку.

53. Таблетка по п. 52, отличающаяся тем, что указанное количество соединения А в таблетке составляет от примерно 5 мг до 1000 мг.

54. Таблетка по п. 53, отличающаяся тем, что указанное количество соединения А в таблетке составляет от примерно 35 мг до примерно 280 мг.

55. Таблетка по п. 54, отличающаяся тем, что указанное количество соединения А в таблетке составляет примерно 35 мг.

56. Таблетка по п. 54, отличающаяся тем, что указанное количество соединения А в таблетке составляет примерно 70 мг.

57. Таблетка по п. 54, отличающаяся тем, что указанное количество соединения А в таблетке составляет примерно 105 мг.

58. Таблетка по п. 54, отличающаяся тем, что указанное количество соединения А в таблетке составляет примерно 140 мг.

59. Таблетка по п. 54, отличающаяся тем, что указанное количество соединения А в таблетке составляет примерно 175 мг.

60. Таблетка по п. 54, отличающаяся тем, что указанное количество соединения А в таблетке составляет примерно 210 мг.

61. Таблетка по п. 54, отличающаяся тем, что указанное количество соединения А в таблетке составляет примерно 245 мг.

62. Таблетка по п. 54, отличающаяся тем, что указанное количество соединения А в таблетке составляет примерно 280 мг.

63. Таблетка по любому из пп. 52-62, отличающаяся тем, что указанные фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества выбраны из группы, состоящей из наполнителей, разрыхлителей, глидантов и смазывающих веществ.

64. Таблетка по п. 63, отличающаяся тем, что указанный наполнитель представляет собой микрокристаллическую целлюлозу, силикатизированную микрокристаллическую целлюлозу, моногидрат лактозы, маннит, сорбит, ксилит, гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, пуллулан, быстрорастворимые углеводы, такие как Pharmaburst™, или любую их смесь.

65. Таблетка по п. 63, отличающаяся тем, что указанный разрыхлитель представляет собой крахмалгликолят натрия, карбоксиметилцеллюлозу натрия,

карбоксиметилцеллюлозу кальция, кроскармеллозу натрия, кросповидон, хитозан, агар, альгиновую кислоту, альгинат кальция, метилцеллюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, порошкообразную целлюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, замещенную низшим алкилом, гидроксипропилкрахмал, гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения, полакрилин калия, крахмал, прежелатинизированный крахмал, альгинат натрия, алюмосиликат магния, полакрилин калия, повидон или любую их смесь.

66. Таблетка по п. 63, отличающаяся тем, что указанный глидант представляет собой диоксид кремния, коллоидный диоксид кремния, силикат кальция, силикат магния, трисиликат магния, тальк, крахмал или любую их смесь.

67. Таблетка по п. 63, отличающаяся тем, что указанное смазывающее вещество представляет собой стеарат магния, стеарат кальция, глицерилмоностеарат, глицерилбегенат, глицерилпальмитостеарат, гексагональный нитрид бора, гидрогенизированное растительное масло, легкое минеральное масло, минеральное масло, полиэтиленгликоль, полоксамер, бензоат натрия, лаурилсульфат натрия, стеарилфумарат натрия, стеариновую кислоту, тальк, стеарат цинка или любую их смесь.

68. Таблетка по любому из пп. 52-62, содержащая:

от примерно 1 до примерно 50% масс./масс. соединения А;

от примерно 35 до примерно 60% масс./масс. микрокристаллической целлюлозы;

от примерно 15 до примерно 50% масс./масс. моногидрата лактозы;

от примерно 1 до примерно 5% масс./масс. кроскармеллозы натрия;

от 0 до примерно 1% масс./масс. диоксида кремния; и

от 0 до примерно 1% масс./масс. стеарата магния.

69. Таблетка по любому из пп. 52-62, содержащая:

примерно 5% масс./масс. соединения А;

примерно 45,5% масс./масс. микрокристаллической целлюлозы;

примерно 45,5% масс./масс. моногидрата лактозы;

примерно 3% масс./масс. кроскармеллозы натрия;

примерно 0,5% масс./масс. диоксида кремния; и

примерно 0,5% масс./масс. стеарата магния.

70. Таблетка по любому из пп. 52-62, содержащая интрагранулярную часть и экстрагранулярную часть, отличающаяся тем, что интрагранулярная часть содержит:

от примерно 10 до примерно 40% масс./масс. соединения А;

от примерно 35 до примерно 60% масс./масс. микрокристаллической целлюлозы;

от примерно 15 до примерно 30% масс./масс. моногидрата лактозы;

от примерно 1 до примерно 10% масс./масс. кроскармеллозы натрия;

от 0 до примерно 1% масс./масс. диоксида кремния; и

от 0 до примерно 0,5% масс./масс. стеарата магния;

и отличающаяся тем, что экстрагранулярная часть содержит:

от примерно 1 до примерно 5% масс./масс. кроскармеллозы натрия;

от 0 до примерно 1% масс./масс. стеарата магния; и

от 0 до примерно 2% масс./масс. диоксида кремния.

71. Таблетка по любому из пп. 52-62, содержащая интрагранулярную часть и экстрагранулярную часть, отличающаяся тем, что интрагранулярная часть содержит:

примерно 20% масс./масс. соединения А;

примерно 48,7% масс./масс. микрокристаллической целлюлозы;

примерно 24,3% масс./масс. моногидрата лактозы;

примерно 3% масс./масс. кроскармеллозы натрия;

примерно 0,5% масс./масс. диоксида кремния; и

примерно 0,25% масс./масс. стеарата магния;

и отличающаяся тем, что экстрагранулярная часть содержит:

примерно 2% масс./масс. кроскармеллозы натрия;

примерно 0,5% масс./масс. стеарата магния; и

примерно 0,25% масс./масс. диоксида кремния.

72. Таблетка по любому из пп. 52-71, отличающаяся тем, что указанное соединение А представляет собой сверхчистую форму соединения А.

73. Таблетка по любому из пп. 52-71, отличающаяся тем, что указанное соединение А получено в соответствии со способом по любому из пп. 47-49.

74. Способ получения таблетки по любому из пп. 52-71, включающий следующие стадии:

(E1) смешивание формы соединения А с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом с получением порошка;

(E2) протирание порошка со стадии (E1), добавление по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества и смешивание с получением первой смеси;

(E3) гранулирование смеси со стадии (E2) и пропускание полученного порошка через сито с получением множества гранул;

(E4) добавление по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества к множеству гранул со стадии (E3) и смешивание с получением второй смеси; и

(E5) прессование второй смеси со стадии (E4) в одну или более таблеток.

75. Способ по п. 74, отличающийся тем, что указанная форма соединения А на стадии (E1) представляет собой аморфную форму соединения А.

76. Способ по п. 74 или п. 75, отличающийся тем, что на стадии (E1) соединение А смешивают с по меньшей мере одним наполнителем, по меньшей мере одним разрыхлителем и по меньшей мере одним глидантом.

77. Способ по п. 76, отличающийся тем, что на стадии (E1) соединение А смешивают с двумя наполнителями, одним разрыхлителем и одним глидантом.

78. Способ по п. 76, отличающийся тем, что на стадии (E1) соединение А смешивают с двумя наполнителями, одним разрыхлителем, одним глидантом и одним смазывающим веществом.

79. Способ по любому из пп. 74-78, отличающийся тем, что по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество на стадии (E2) представляет собой смазывающее вещество.

80. Способ по любому из пп. 74-79, отличающийся тем, что по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество на стадии (E4) включает по меньшей мере одно смазывающее вещество.

81. Способ по любому из пп. 74-80, отличающийся тем, что по меньшей мере один глидант, по меньшей мере один разрыхлитель и по меньшей мере одно смазывающее вещество добавляют к множеству гранул на стадии (E4).

82. Способ лечения рака у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в указанном лечении, одной или более лекарственных форм для перорального применения по любому из пп. 50-73.

83. Способ по п. 82, отличающийся тем, что рак представляет собой рак предстательной железы.

84. Способ по п. 83, отличающийся тем, что рак предстательной железы представляет собой метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы.

85. Способ по любому из пп. 82-84, отличающийся тем, что указанную одну или более таблеток вводят субъекту один раз в день, два раза в день, три раза в день или четыре раза в день.

86. Способ по любому из пп. 82-85, отличающийся тем, что указанную одну или более таблеток вводят субъекту за один раз или делят на две, три, четыре или более частей.

87. Способ по любому из пп. 82-86, отличающийся тем, что указанный субъект находится в состоянии сытости.

88. Способ по любому из пп. 82-86, отличающийся тем, что указанный субъект находится в состоянии натощак.

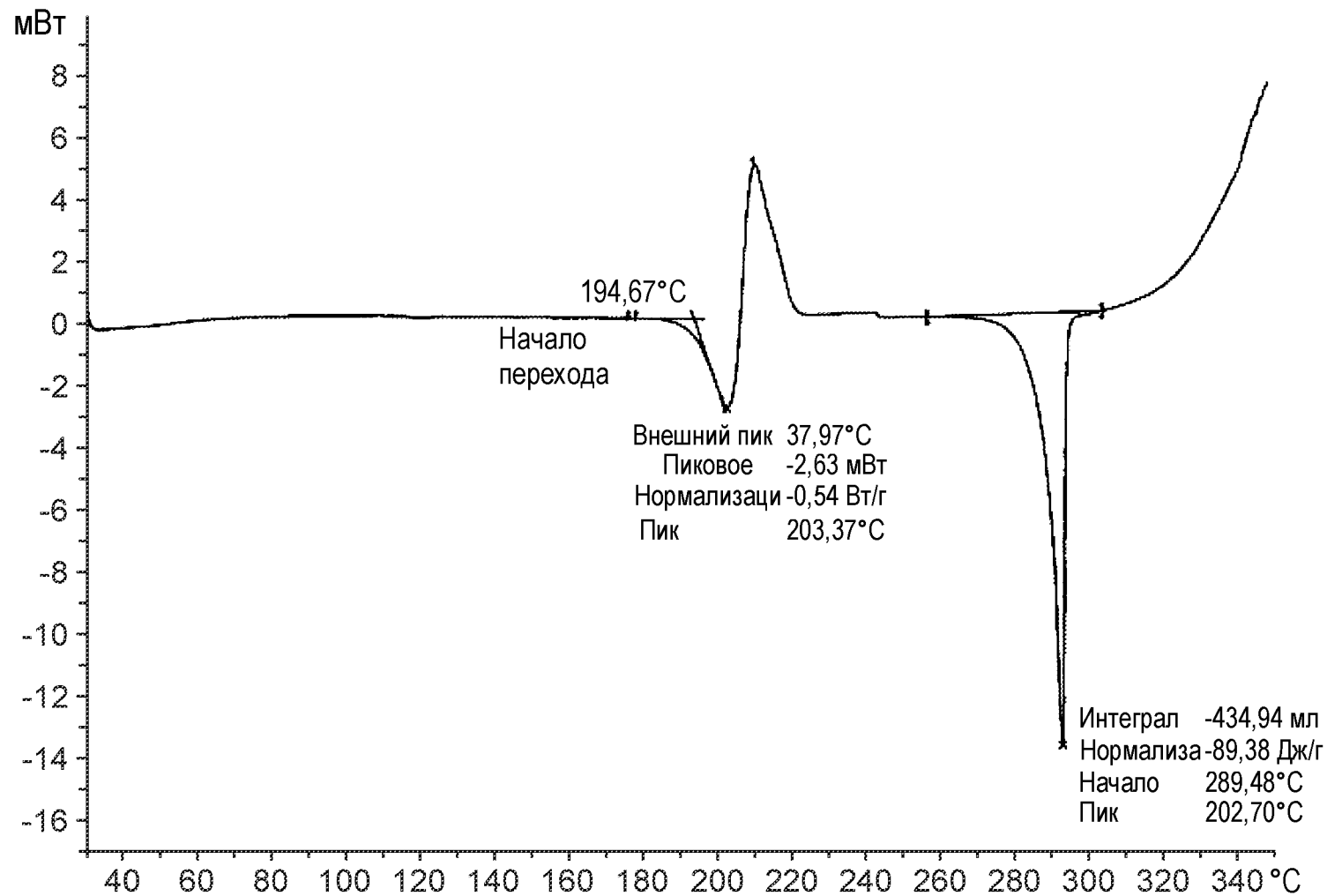
89. Способ по любому из пп. 82-88, отличающийся тем, что указанный субъект также принимает, или ему вводят, антацидное лекарственное средство.

90. Способ по любому из пп. 82-89, дополнительно включающий введение дополнительного противоракового агента.

91. Способ по п. 90, отличающийся тем, что указанный противораковый агент представляет собой ингибитор PARP.

По доверенности

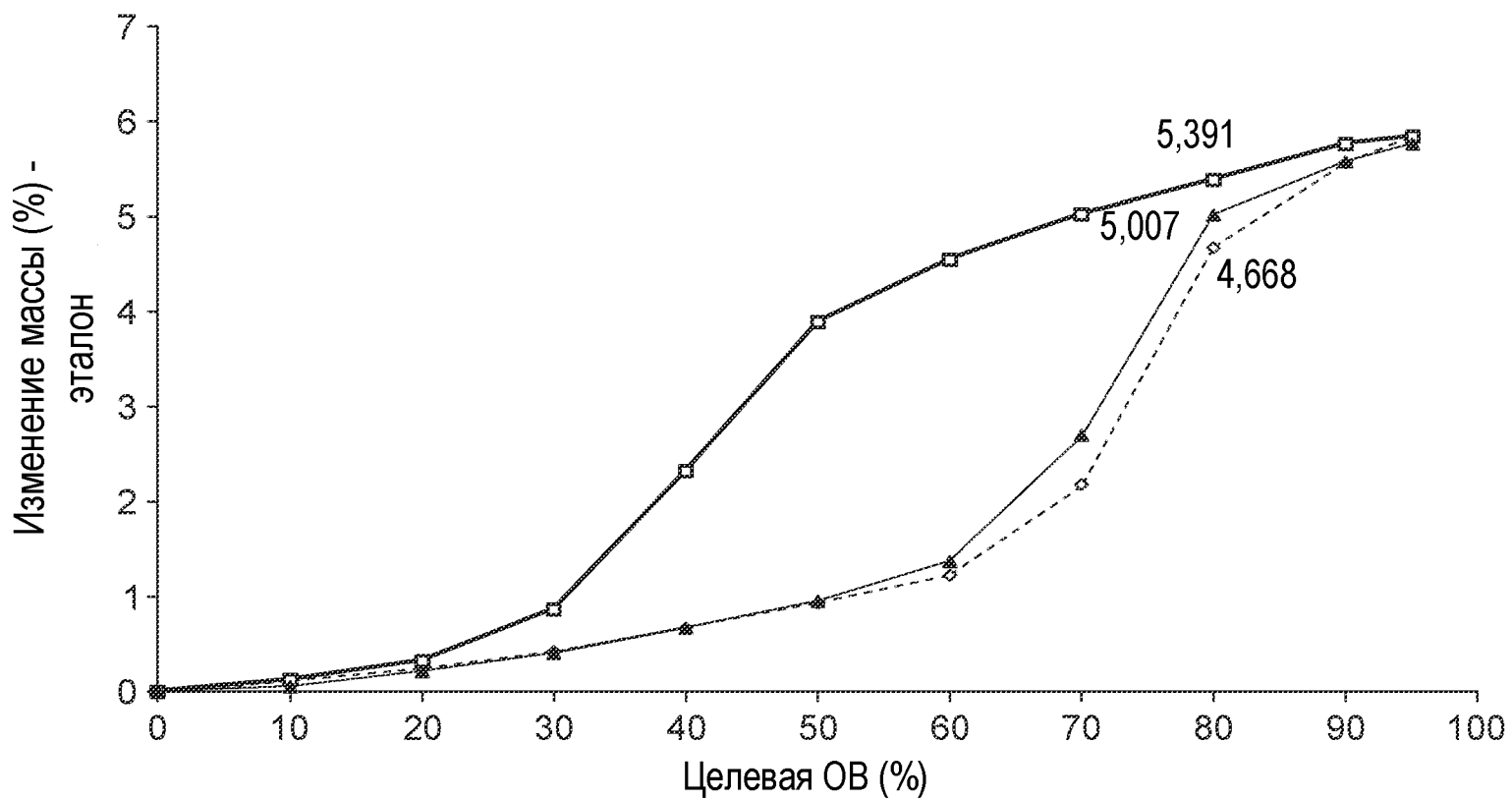
ФИГ. 1



ФИГ. 2

График изотермы DVS

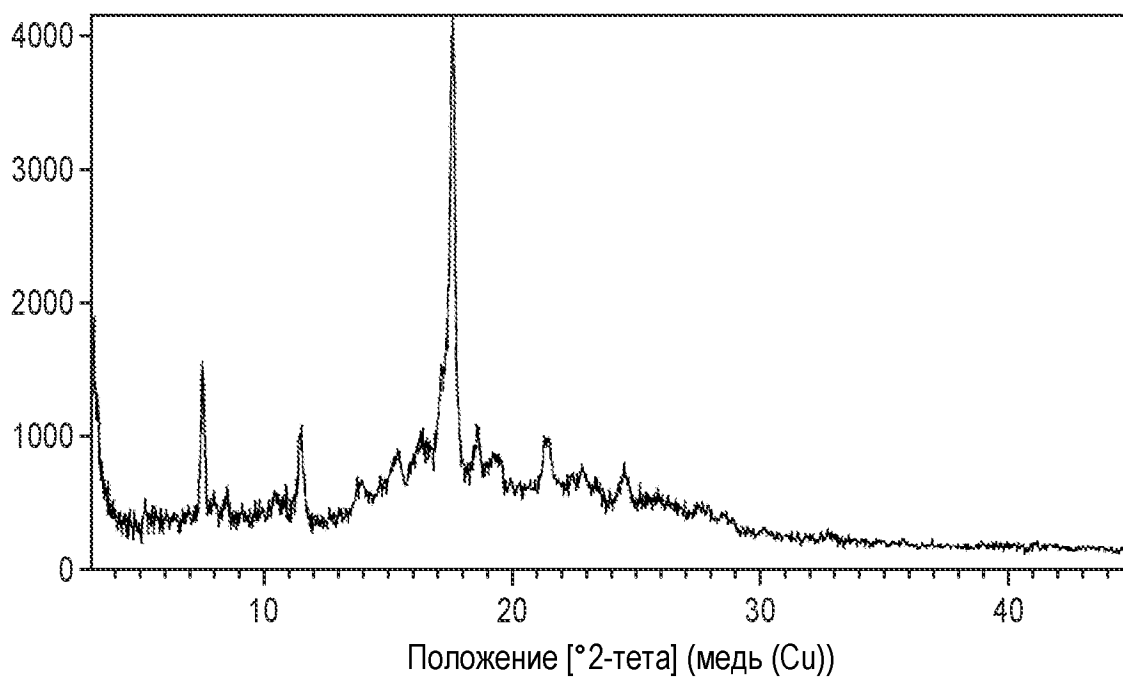
---◇--- Цикл 1 сорб. —□— Цикл 1 десорб. —▲— Цикл 2 сорб.



ФИГ. 3А

Начальное положение [$^{\circ}2\theta$.]	3,0100
Конечное положение [$^{\circ}\theta$.]	45,0100
Величина шага [$^{\circ}\theta$.]	0,0200
Время шага сканирования [сек]	10,1600
Тип сканирования	Непрерывное
Тип щели расходимости	Фиксированная
Размер щели расходимости [$^{\circ}$]	1,0000
Материал анода	Cu
Настройки генератора	40 мА. 45 кВ
Вращение	Да

**Порошковая
дифрактограмма:
Количество**



ФИГ. 3В

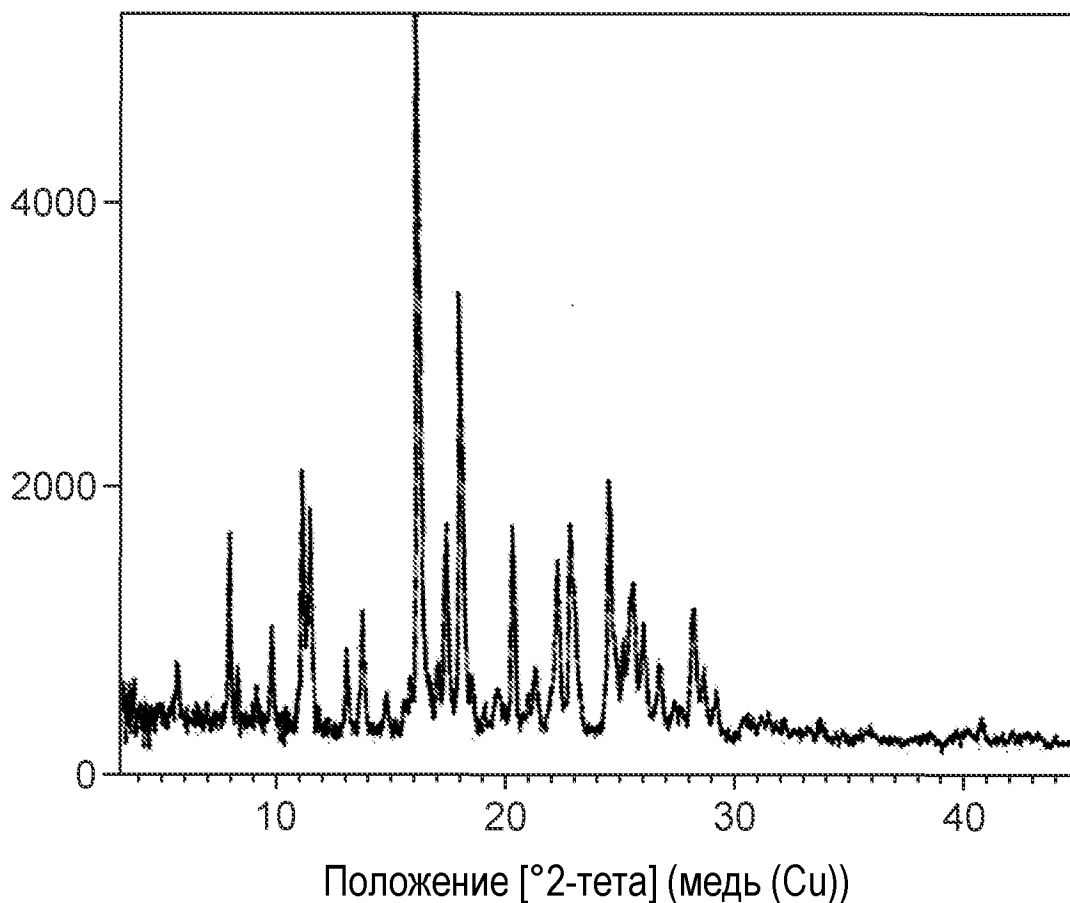
Пол. [°2Th.]	Высота [cts]	ПШПВ [°2Th.]	Межплоскостно е расстояние d [Å]	Пол. [°2Th.]	Ширина вершины [°2Th.]
3,1709	1201,95	0,0787	27,86388	30,15	0,0945
4,5720	213,33	0,0394	19,32751	5,35	0,0472
4,6735	278,69	0,0590	18,90811	6,99	0,0708
4,8843	169,69	0,0787	18,09245	4,26	0,0945
5,3055	358,60	0,0787	16,65717	9,00	0,0945
5,6096	313,04	0,0394	15,75483	7,85	0,0472
5,9629	252,25	0,0590	14,82218	6,33	0,0708
6,1718	235,43	0,0787	14,32084	5,91	0,0945
7,0636	313,43	0,0984	12,51461	7,86	0,1181
7,6348	1411,40	0,0984	11,57965	35,41	0,1181
8,0591	419,77	0,0590	10,97093	10,53	0,0708
8,5949	452,14	0,0590	10,28813	11,34	0,0708
9,1518	327,87	0,0590	9,66329	8,22	0,0708
9,8125	260,50	0,1574	9,01415	6,53	0,1889
10,1874	348,01	0,0590	8,68325	8,73	0,0708
10,3886	415,88	0,1181	8,51553	10,43	0,1417
10,8136	375,06	0,1181	8,18172	9,41	0,1417
11,3769	829,34	0,0590	7,77791	20,80	0,0708
11,5017	855,56	0,0590	7,69375	21,46	0,0708
12,9499	260,60	0,0590	6,83645	6,54	0,0708
13,0784	294,85	0,0590	6,76956	7,40	0,0708
13,2726	271,04	0,0787	6,67095	6,80	0,0945
13,7106	493,55	0,1181	6,45879	12,38	0,1417
14,6517	537,42	0,0394	6,04600	13,48	0,0472
15,3808	690,61	0,1968	5,76101	17,32	0,2362
16,2277	794,79	0,2362	5,46221	19,94	0,2834
17,0484	1284,10	0,1181	5,20106	32,21	0,1417
17,5612	3986,33	0,1574	5,05031	100,00	0,1889
18,5067	919,60	0,0590	4,79437	23,07	0,0708
19,4654	638,66	0,1181	4,56035	16,02	0,1417
21,2230	779,38	0,0590	4,19649	19,55	0,0708
21,4057	816,51	0,1181	4,15118	20,48	0,1417
22,3660	536,91	0,0787	3,97507	13,47	0,0945
22,7613	608,02	0,1181	3,90692	15,25	0,1417
23,3553	466,07	0,2362	3,80887	11,69	0,2834
24,5115	559,92	0,1968	3,63177	14,05	0,2362
25,1231	489,43	0,0590	3,54473	12,28	0,0708
27,8586	305,95	0,1181	3,20257	7,67	0,1417
28,6722	222,62	0,4723	3,11352	5,58	0,5668
30,1276	131,85	0,3149	2,96635	3,31	0,3779
31,5251	111,50	0,0787	2,83796	2,80	0,0945
32,8617	84,31	0,2362	2,72553	2,11	0,2834
34,8079	49,99	0,2362	2,57747	1,25	0,2834
35,6919	44,90	0,4723	2,51563	1,13	0,5668
36,8486	59,84	0,0590	2,43928	1,50	0,0708
41,0595	34,71	0,1440	2,19650	0,87	0,1728

5/44
ФИГ. 3С

Начальное положение [$^{\circ}2\theta$.]	3,0100
Конечное положение [$^{\circ}\theta$.]	45,0100
Величина шага [$^{\circ}\theta$.]	0,0200
Время шага сканирования [сек]	10,1600
Тип сканирования	Непрерывное
Тип щели расходимости	Фиксированная
Размер щели расходимости [$^{\circ}$]	1,0000
Материал анода	Cu
Настройки генератора	40 мА. 45 кВ
Вращение	Да

**Порошковая
дифрактограмма:**

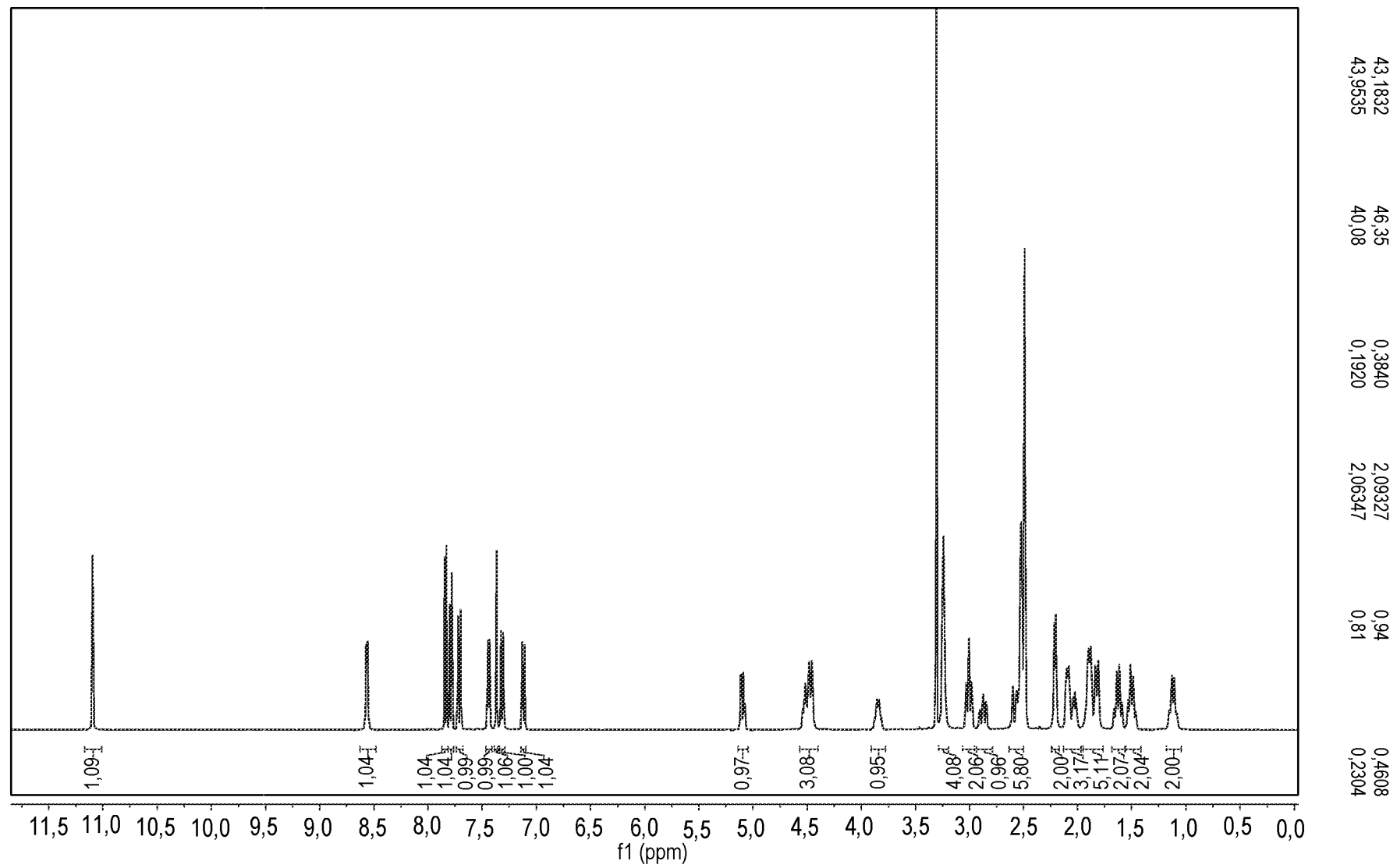
Количество



ФИГ. 3D

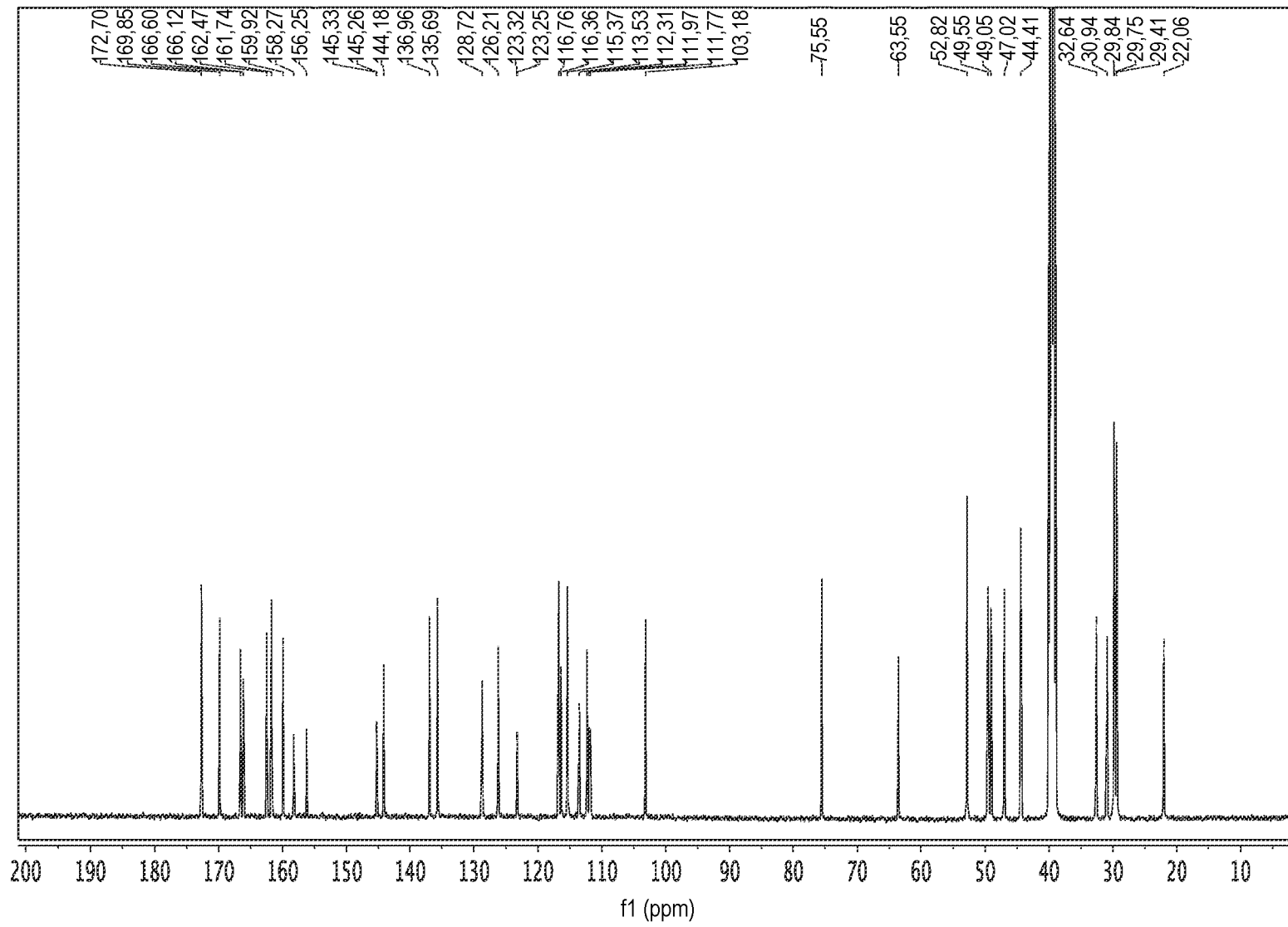
Пол. [°2Th.]	Высота [cts]	ПШПВ [°2Th.]	Межплоскостно е расстояние d [Å]	Отн. инт. [96]	Ширина вершины [°2Th.]
3,1895	308,19	0,1181	27,70194	6,24	0,1417
3,6257	448,01	0,0394	24,36997	9,08	0,0472
3,9923	103,33	0,0990	22,13301	2,09	0,0708
4,1312	199,88	0,0394	21,38872	4,05	0,0472
5,5347	556,31	0,0787	15,96771	11,27	0,0945
6,4732	239,15	0,0394	13,65483	4,85	0,0472
6,7036	186,26	0,0394	13,18590	3,77	0,0472
6,8438	266,16	0,0787	12,91519	5,39	0,0945
7,5383	213,23	0,0590	11,72772	4,32	0,0708
7,8671	1467,38	0,0984	11,23828	29,73	0,1181
8,2671	547,55	0,1281	10,77790	11,09	0,1417
8,9707	380,59	0,0550	9,85804	7,71	0,0708
9,7063	665,48	0,1181	9,11250	13,48	0,1417
11,0077	1882,92	0,0984	8,03793	38,15	0,1183
11,3491	1489,30	0,0984	7,79690	30,18	0,1181
12,5308	136,66	0,0950	7,06411	2,77	0,0708
12,8614	586,94	0,0984	6,88326	12,10	0,1181
13,5914	912,72	0,0984	6,51517	18,49	0,1181
14,6013	348,93	0,1378	6,06675	7,07	0,1653
14,9112	143,14	0,0590	5,94134	2,90	0,0708
15,3686	269,61	0,1181	5,76555	5,46	0,1417
15,6211	446,17	0,0787	5,67289	9,04	0,0945
16,0925	4935,27	0,1771	5,50778	100,00	0,2125
16,8720	561,88	0,1574	5,25504	11,38	0,1889
17,2061	1505,38	0,1771	5,15374	30,50	0,2125
17,8863	3136,80	0,1574	4,99925	63,56	0,1889
18,3192	392,64	0,1574	4,86301	7,96	0,1889
18,8905	213,30	0,1181	4,70770	4,32	0,1417
19,4066	368,20	0,2362	4,57404	7,06	0,2834
19,6969	231,15	0,0787	4,50729	4,68	0,0945
20,0963	1521,67	0,1378	4,41858	30,83	0,1653
20,7669	326,32	0,0584	4,37739	6,61	0,1181
21,0700	480,91	0,1378	4,21654	9,74	0,1653
22,0929	1257,63	0,1378	4,02359	25,48	0,1653
22,6727	1525,81	0,0787	3,92199	30,92	0,0945
24,3672	1818,75	0,1771	3,65294	36,85	0,2125
24,9493	653,74	0,0584	3,56902	13,25	0,1181
25,4106	1069,72	0,1378	3,50528	21,68	0,1653
25,8665	846,60	0,0787	3,44451	17,15	0,0945
26,5896	533,88	0,1378	3,35247	10,82	0,1653
27,2137	299,12	0,1574	3,27698	5,25	0,1889
27,4773	241,71	0,0787	3,24614	4,90	0,0945
28,0911	786,83	0,1968	3,17659	15,94	0,2362
28,4834	5128,21	0,0550	3,13373	10,70	0,0708
28,9767	317,43	0,0984	3,08149	6,43	0,1181
30,2102	173,54	0,1968	2,95843	3,52	0,2362
30,9687	182,10	0,1574	2,88767	3,69	0,1889
31,2954	182,96	0,1574	2,85827	3,71	0,1889
31,9854	123,57	0,0984	2,79817	2,50	0,1181
33,0727	96,56	0,1968	2,70862	1,56	0,2362
33,4905	115,86	0,2755	2,67578	2,35	0,3306
34,1836	57,16	0,1181	2,62310	1,16	0,1417
34,4866	63,68	0,1181	2,60074	1,29	0,1417
35,6470	82,19	0,3149	2,51869	1,67	0,3779
38,3558	56,57	0,3149	2,34683	1,15	0,3779
39,9862	83,39	0,2362	2,25681	1,69	0,2834
40,6172	155,94	0,1974	2,22123	3,16	0,1889
42,0418	72,19	0,1968	2,14920	1,46	0,2362

ФИГ. 4

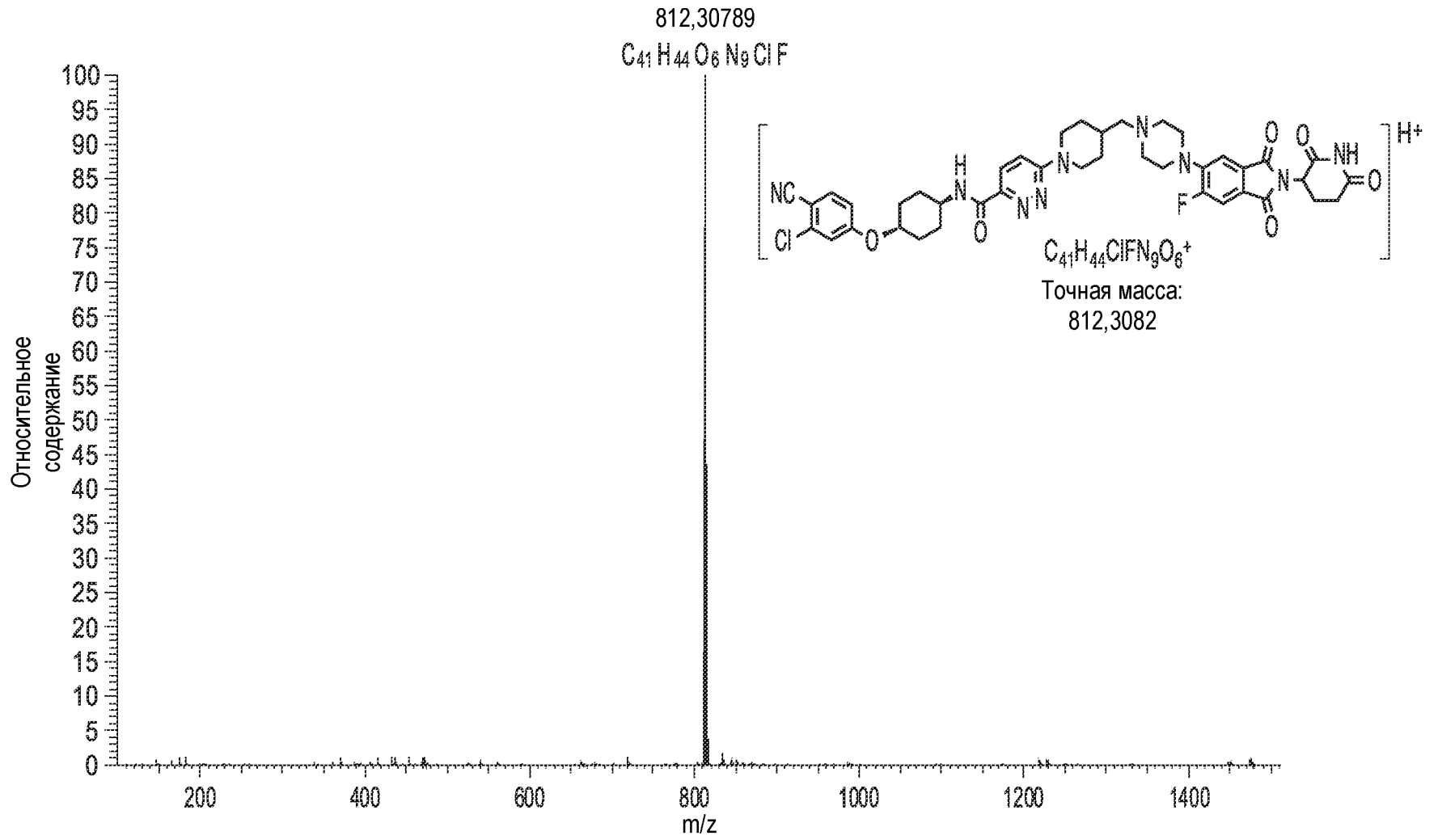


43.1832
43.9535
46.35
40.08
0.3840
0.1920
2.09327
2.06347
0.94
0.81
0.4608
0.2304

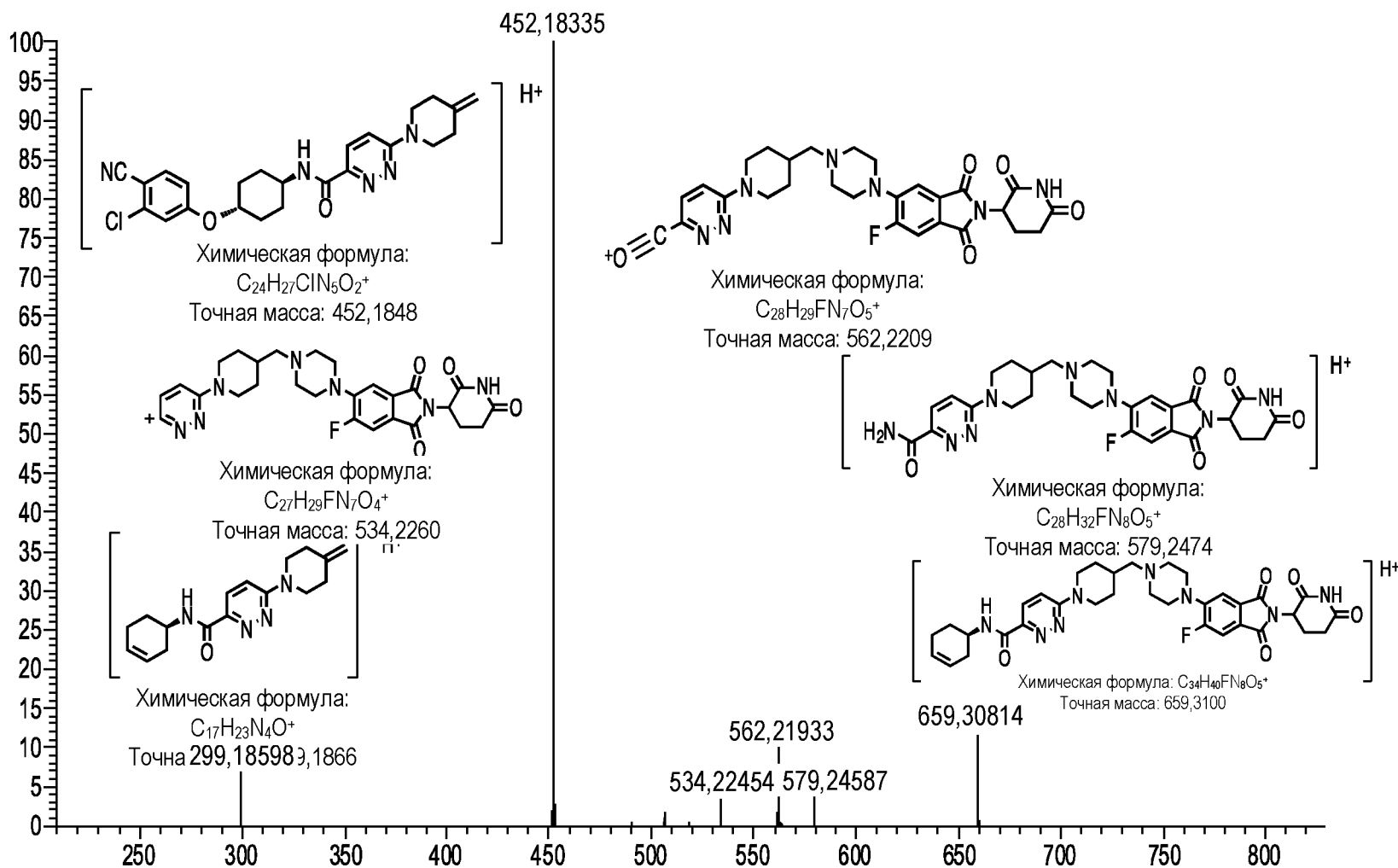
ФИГ. 5



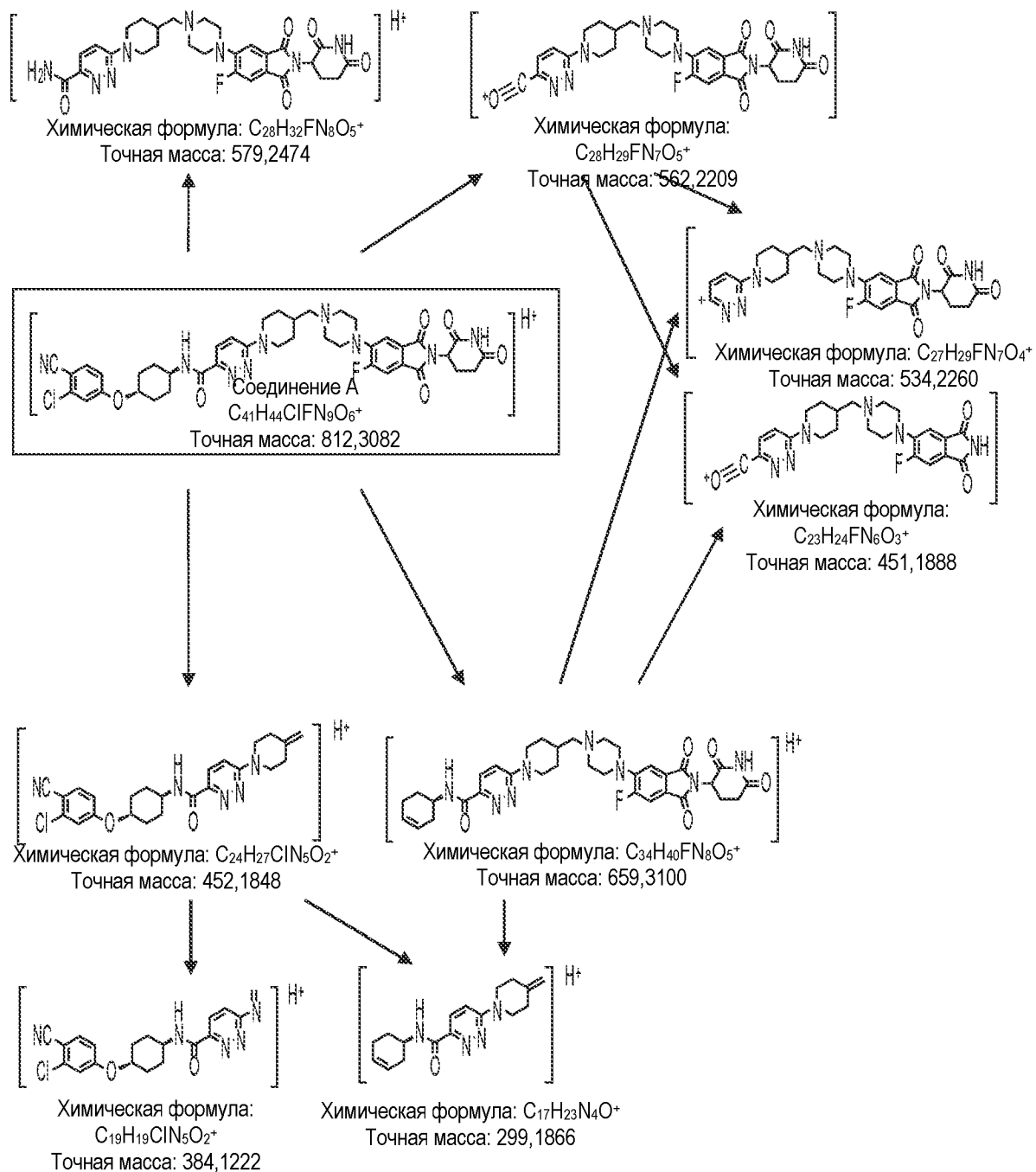
ФИГ. 6



ФИГ. 7



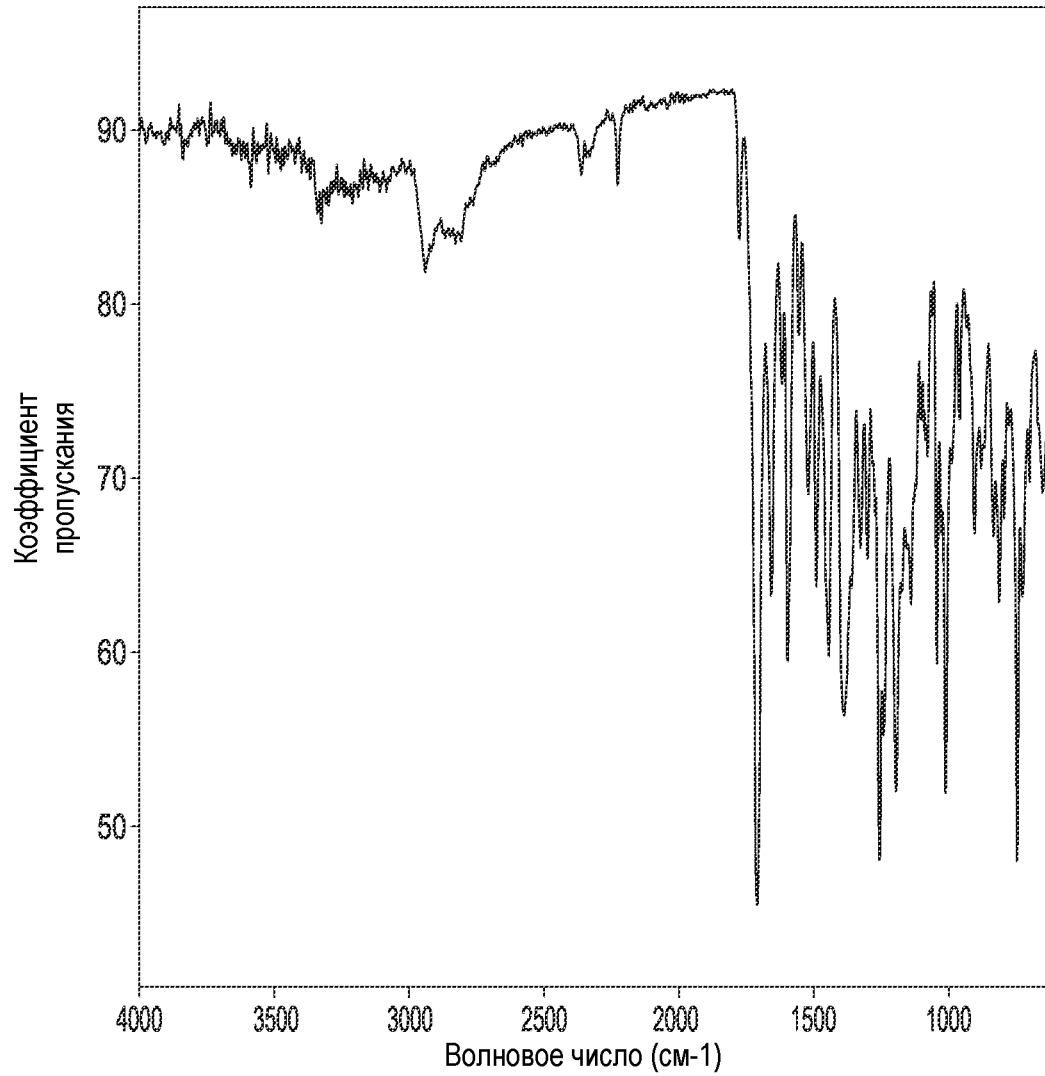
ФИГ. 8А



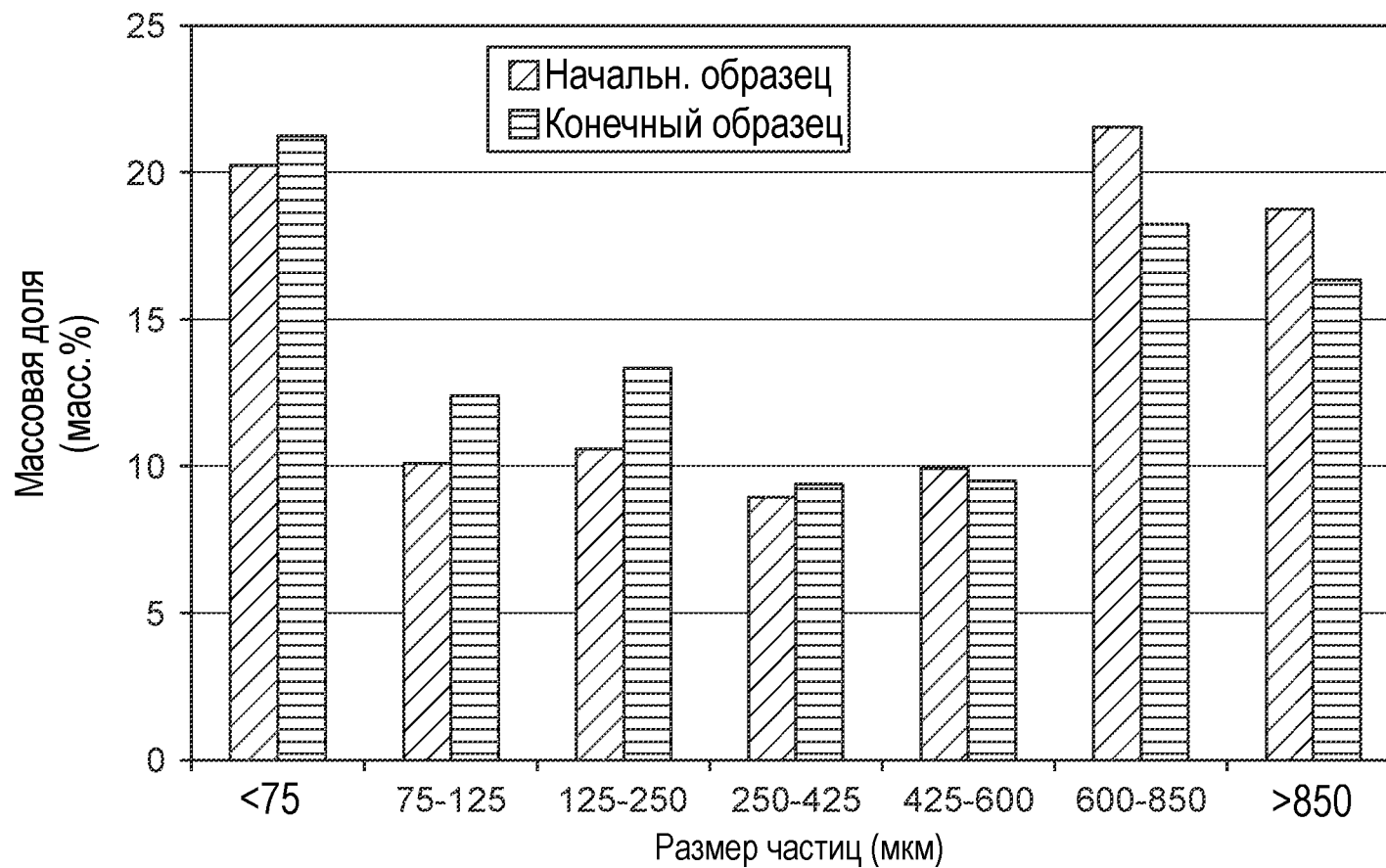
Ион (положительно заряженные ионы)	Молекулярная формула	Точная масса	Фактическая масса	Отклонение массы (ppm)
Соединение А МС ¹ (недиссоц. масса)	C ₄₁ H ₄₄ ClFN ₉ O ₆ ⁺	812,3082	812,3079	-0,4
МС ² Продукт 1	C ₂₈ H ₂₉ FN ₇ O ₅ ⁺	562,2209	562,2193	-2,8
МС ² Продукт 2	C ₂₈ H ₃₂ FN ₈ O ₅ ⁺	579,2474	579,2459	-2,6
МС ² Продукт 3	C ₃₄ H ₄₀ FN ₈ O ₅ ⁺	659,3100	659,3081	-2,8
МС ² Продукт 4	C ₂₄ H ₂₇ ClN ₅ O ₂ ⁺	452,1848	452,1834	-3,2
МС ³ Продукт 1	C ₂₇ H ₂₉ FN ₇ O ₄ ⁺	534,2260	534,2245	-2,7
МС ³ Продукт 2	C ₂₃ H ₂₄ FN ₆ O ₃ ⁺	451,1888	451,1882	-1,4
МС ³ Продукт 3	C ₁₇ H ₂₃ N ₄ O ⁺	299,1866	299,1866	0,1
МС ³ Продукт 4	C ₁₉ H ₁₉ ClN ₅ O ₂ ⁺	384,1222	384,1221	-0,2

ФИГ. 8В

ФИГ. 9



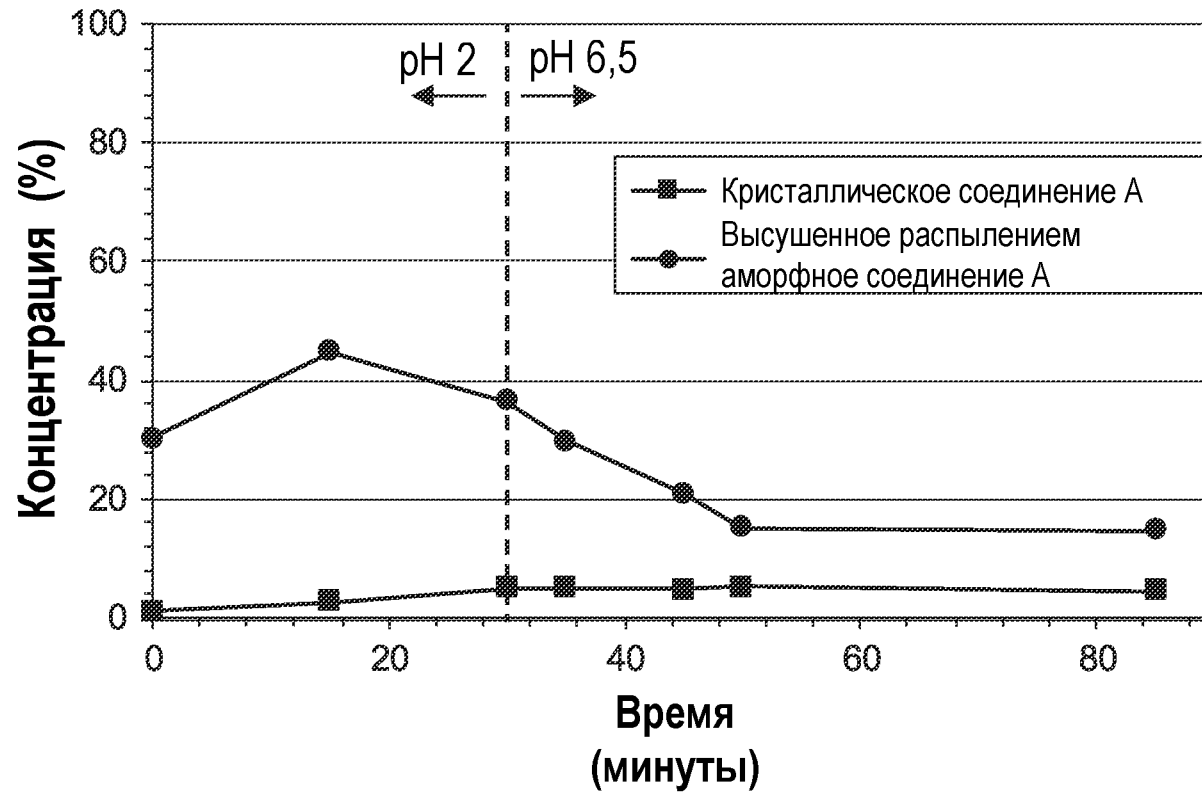
Название	Центр X	Максимум
605	605,038	53,83554
624	624,1781	68,71438
649	648,915	69,35657
701	701,5593	71,51971
724	724,4549	63,22432
744	744,2362	48,00429
792	792,3333	67,67845
811	811,0739	62,88067
831	831,1359	66,66383
875	874,7548	71,12465
901	901,404	67,50924
958	957,6766	73,3852
1009	1009,141	52,38567
1041	1040,602	59,34621
1080	1080,342	72,55743
1141	1140,671	63,208
1193	1193,123	52,0244
1240	1240,001	55,25446
1254	1254,27	48,2054
1299	1299,302	65,38926
1326	1325,816	66,01058
1358	1358,326	63,84012
1387	1386,967	56,37291
1445	1445,101	60,37175
1488	1488,41	63,75161
1519	1519,312	69,08551
1553	1553,139	78,29955
1594	1593,673	61,1672
1617	1616,783	75,39388
1656	1656,022	63,25882
1708	1708,224	45,49568
1774	1774,454	83,69582
2226	2225,791	86,81119
2938	2938,494	81,82074



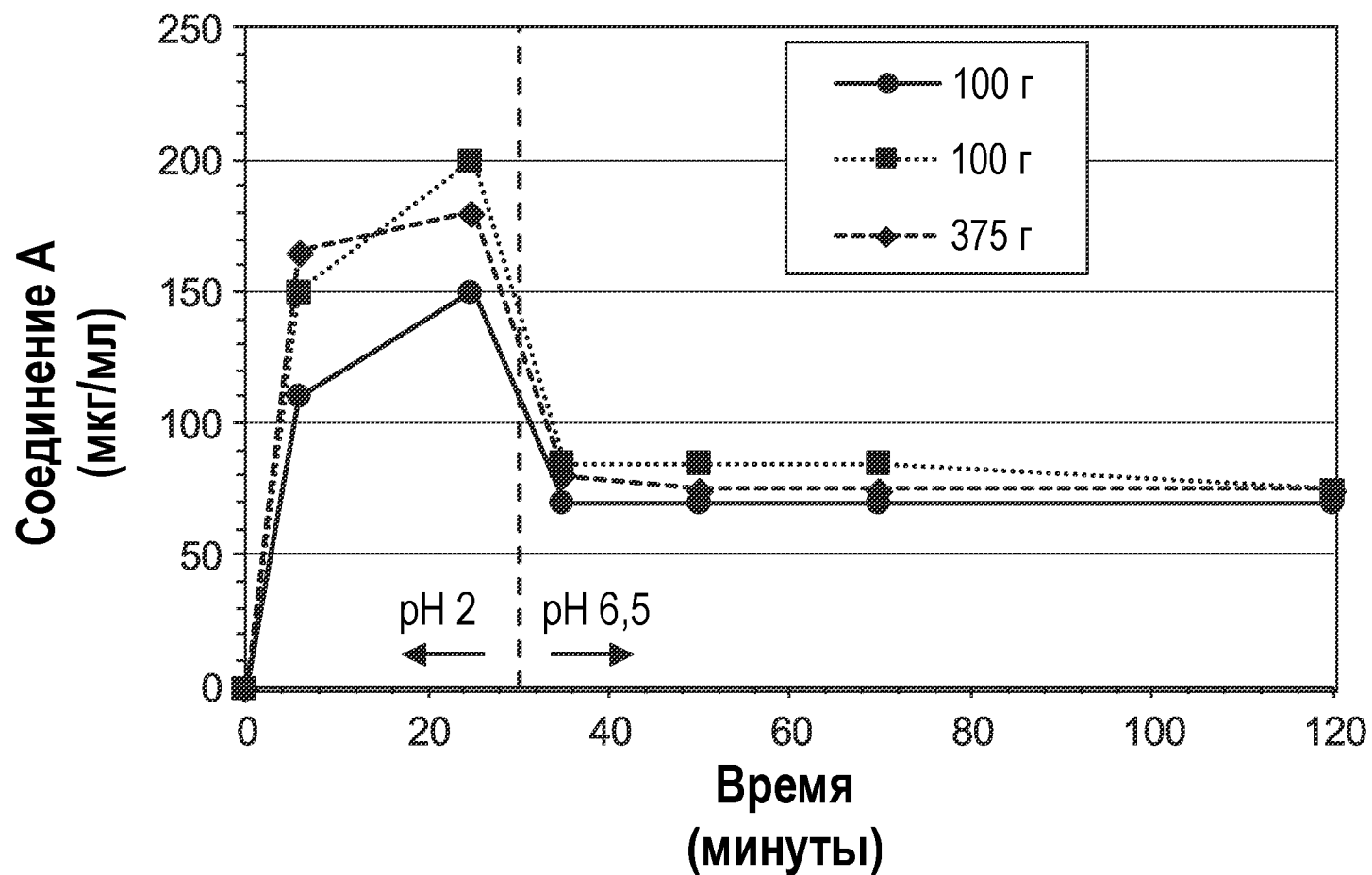
Распределение гранул по размерам в результате гранулирования в массе

ФИГ. 10

ФИГ. 11

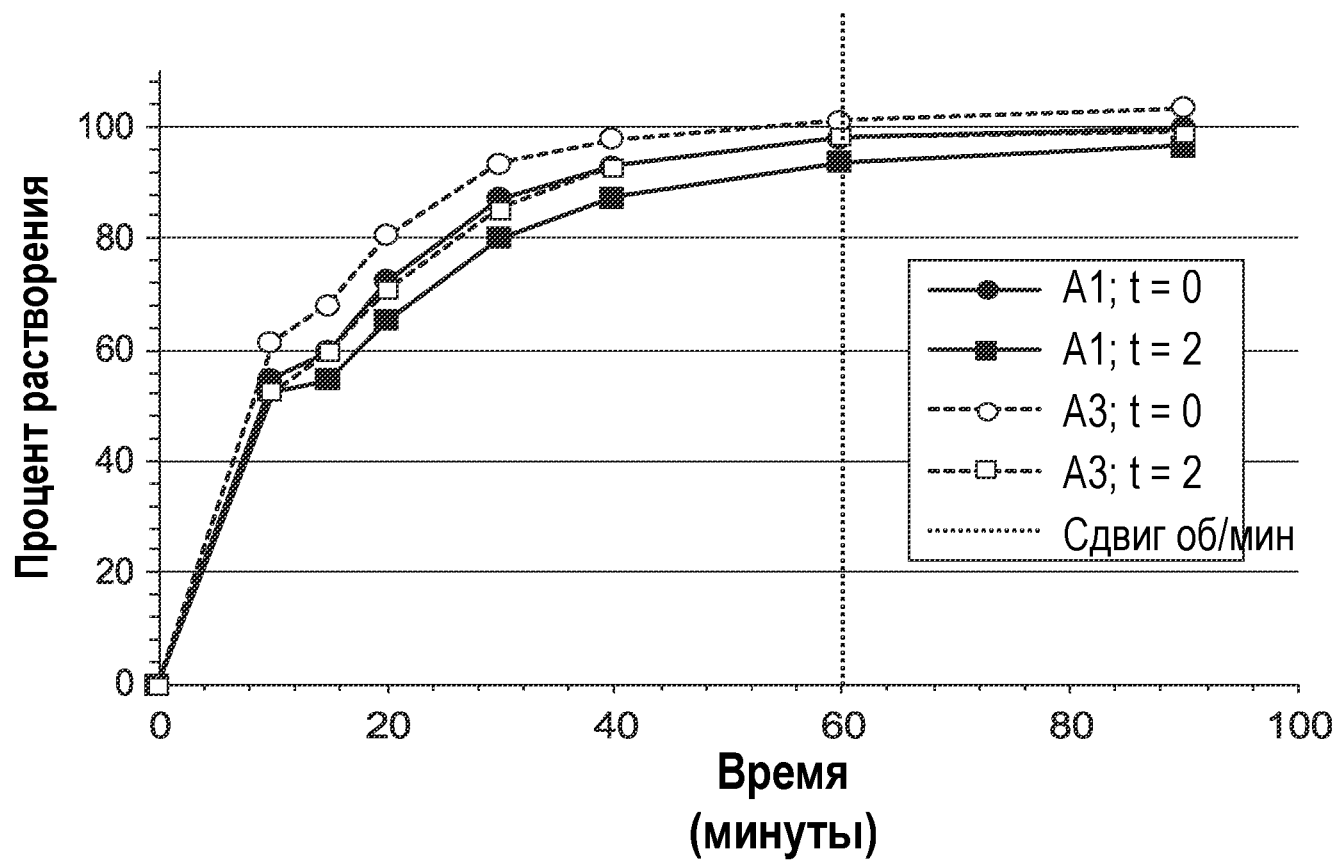


ФИГ. 12



Аморфное соединение А, высушенное распылением с применением сушилки PSD-1

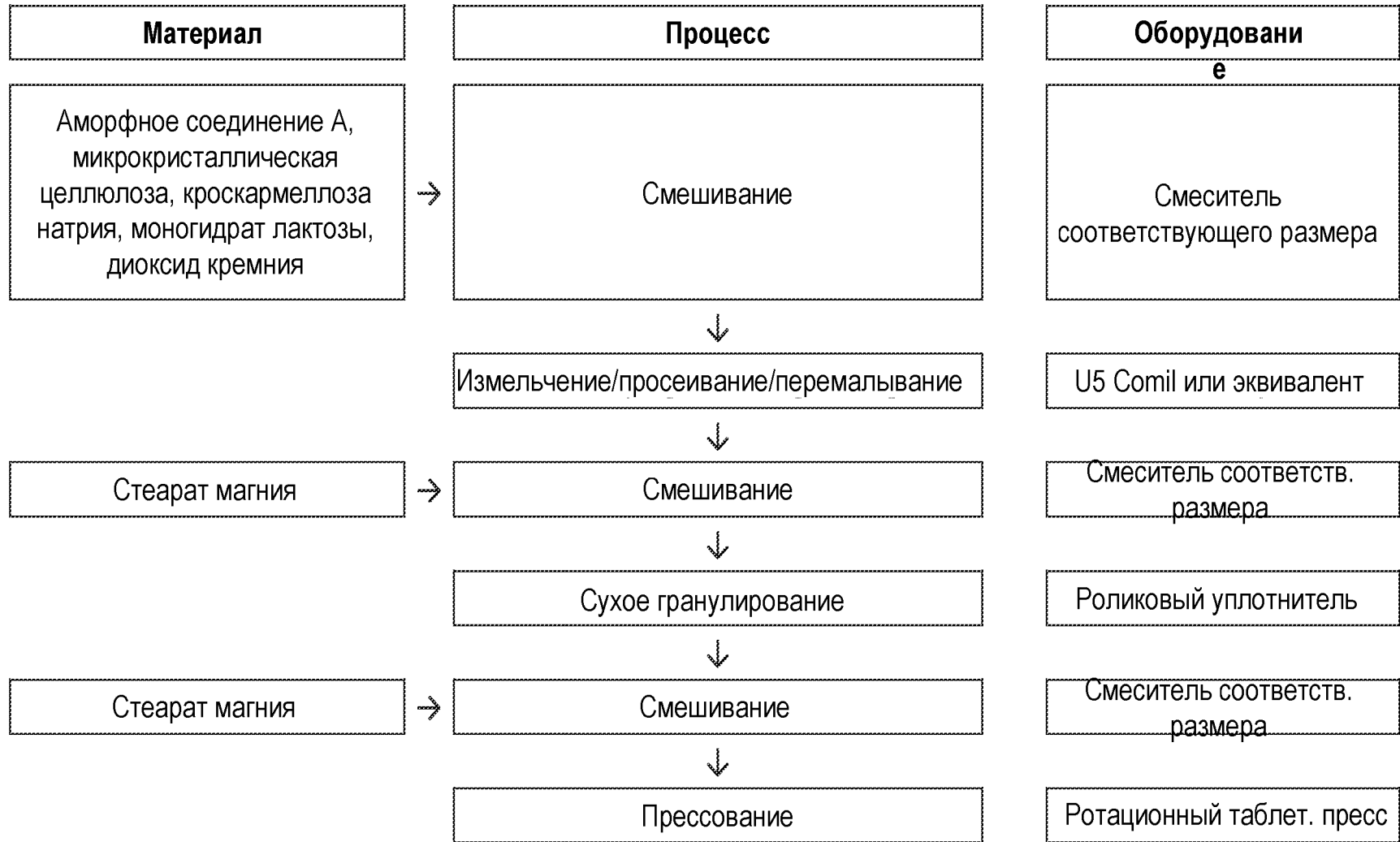
ФИГ. 13



ФИГ. 14



ФИГ. 15



ФИГ. 16А

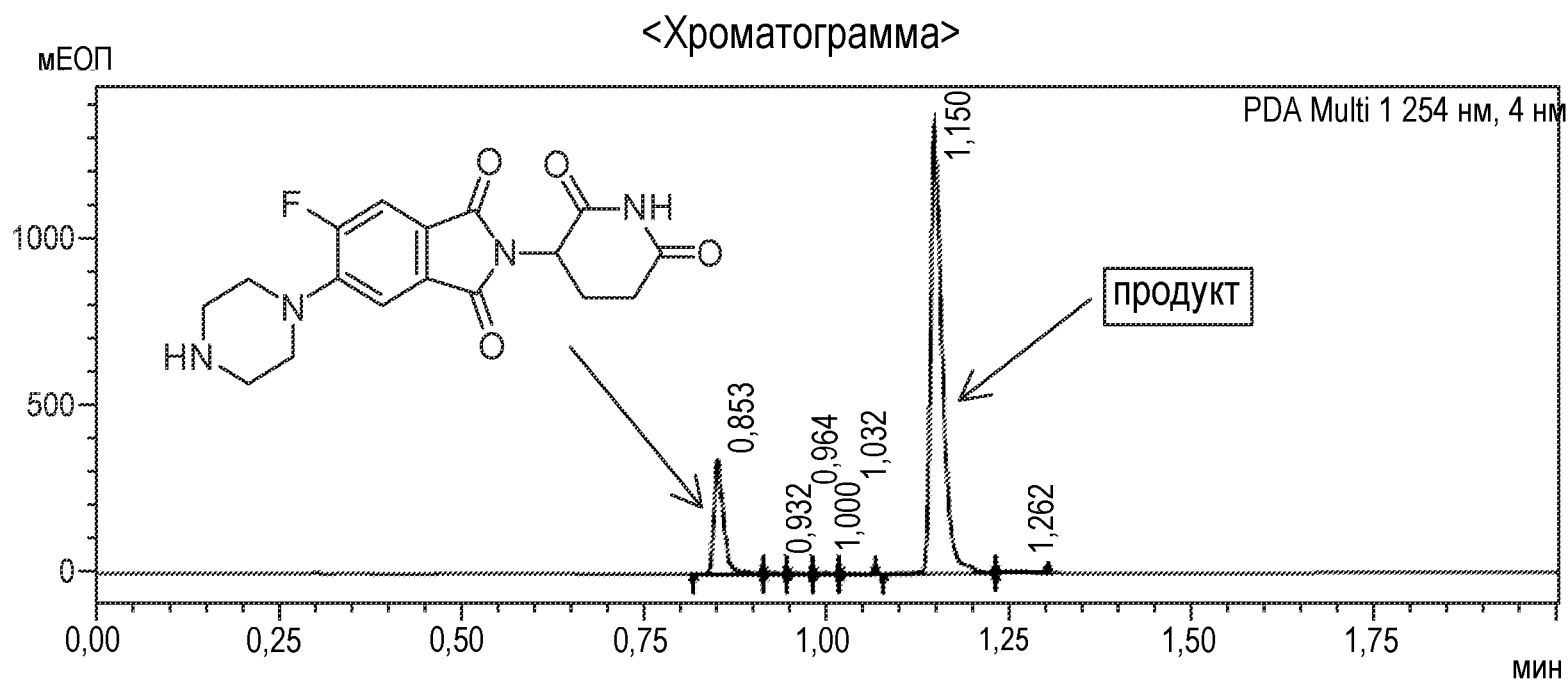


Таблица пиков
PDA Ch1 254 нм

№ пика	Время уд.	Высота	% по высоте	Площадь	% по площади
1	0,853	341842	19,124	306598	16,923
2	0,932	4188	0,256	4596	0,254
3	0,964	3114	0,190	4054	0,224
4	1,000	3974	0,243	4886	0,270
5	1,032	2784	0,170	2912	0,161
6	1,150	1303833	79,704	1477330	84,546
7	1,262	5108	0,312	11309	0,624
Всего		1635842	100,000	1811685	100,000

ФИГ. 16В

<<Временная программа ЖХ>>

Время	Модуль	Команда	Значение
0,01	Насосы	Прокачать конц. В	5
1,10	Насосы	Прокачать конц. В	100
1,70	Насосы	Прокачать конц. В	100
1,75	Насосы	Прокачать конц. В	5
2,00	Контроллер	Остановить	

ФИГ. 16С

МЕОП

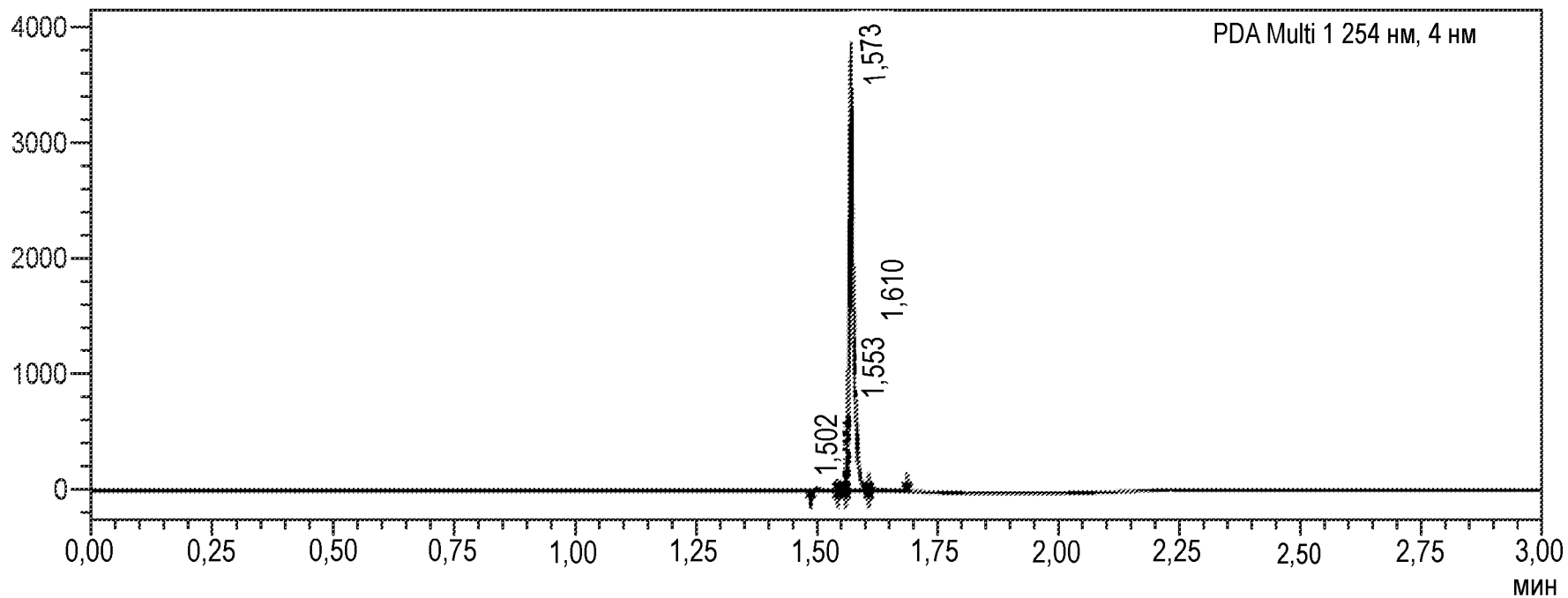


Таблица пиков
PDA Ch1 254 нм

№ пика	Время уд.	Высота	% по высоте	Площадь	% по площади
1	1,502	12269	0,423	12575	0,544
2	1,553	4493	0,155	17177	0,744
3	1,573	2868769	98,913	2263377	97,980
4	1,610	14760	0,509	16910	0,732
Всего		2900291	100,000	2310039	100,000

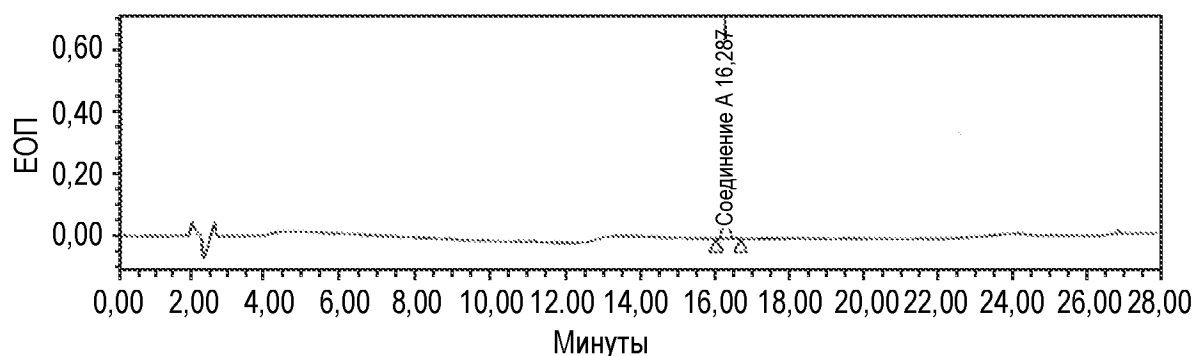
ФИГ. 16D

<<Временная программа
ЖХ>>

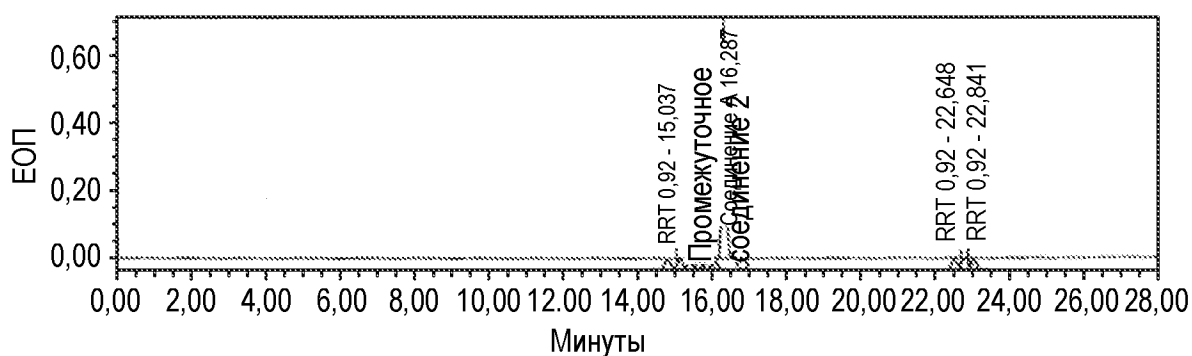
Время	Модуль	Команда	Значение
0,01	Насосы	Прокачать конц. В	5
2,00	Насосы	Прокачать конц. В	95
2,70	Насосы	Прокачать конц. В	95
2,75	Насосы	Прокачать конц. В	5
3,00	Контроллер	Остановить	

24/44

ФИГ. 17А



Флакон: 3; инъекция: 1; объем впрыска: 10,00; время анализа: 28,00; описание канала: PDA от 200,0 до 350,0 нм при 1,2 нм; описание обработанного канала PDA 220,0 нм; алгоритм интегрирования: АрехTrack; ширина пика: 30,00; пороговое значение: 100,000; ручное интегрирование: нет; ID результата: 4417; ID набора образцов: 4343; ID способа обработки: 4379

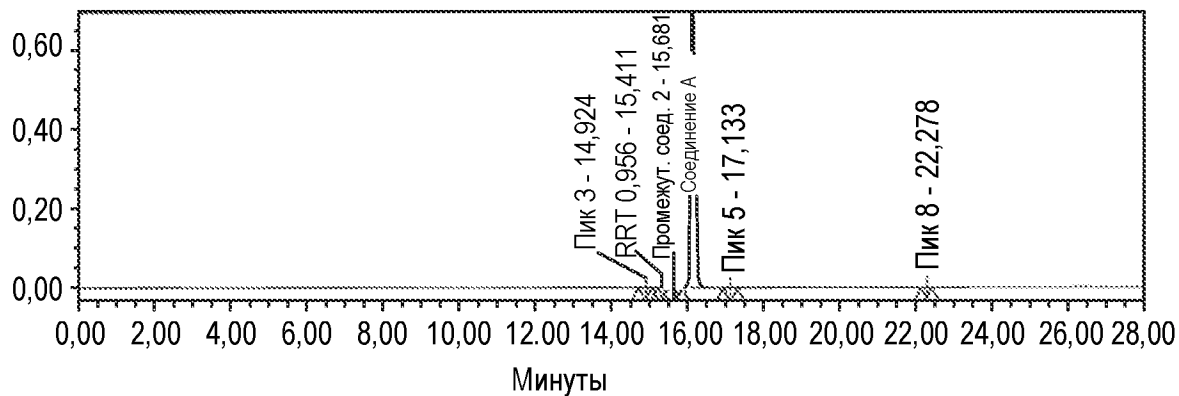


Флакон: 3; инъекция: 1; объем впрыска: 10,00; время анализа: 28,00; описание канала: PDA от 200,0 до 350,0 нм при 1,2 нм; описание обработанного канала PDA 260,0 нм; алгоритм интегрирования: АрехTrack; ширина пика: 30,00; пороговое значение: 100,000; ручное интегрирование: нет; ID результата: 4449; ID набора образцов: 4343; ID способа обработки: 4378

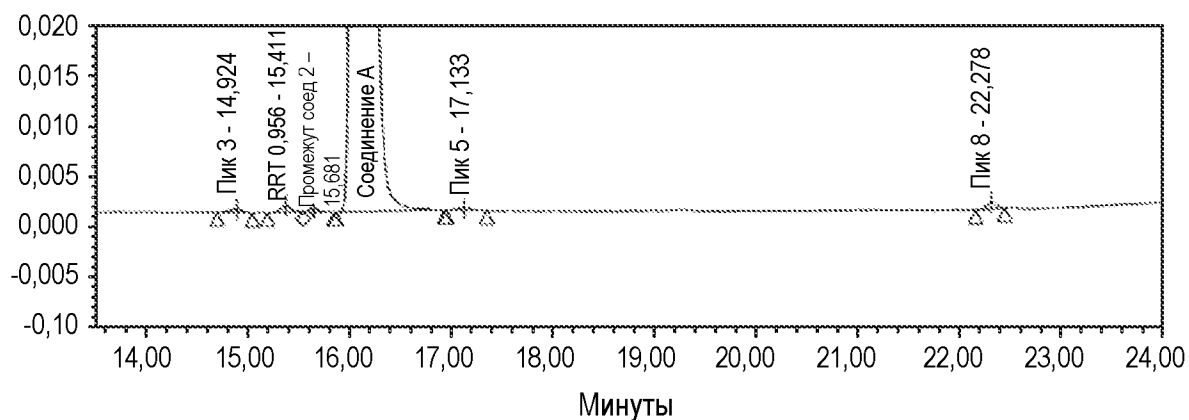
Результаты для компонентов

	Название	Тип инт.	RT	Высота	Площадь	% по площади
1	RRT 0,92	bb	15,037	258	2688	0,06
2	Промежуточное соединение 2	BV	15,547	797	4834	0,10
3	RRT 0,96	VB	15,682	654	4178	0,09
4	Соединение А	BB	16,287	679240	4859094	100,00
5	Соединение А	Bv	16,287	676579	4838227	99,60
6	RRT 1,39	BV	22,648	975	6120	0,13
7	RRT 1,40	Vb	22,841	262	1657	0,03

ФИГ. 17В



Флакон: 5; инъекция: 1; объем впрыска: 10,00; время анализа: 28,00; описание канала: PDA от 200,0 до 350,0 нм при 1,2 нм; описание обработанного канала PDA 260,0 нм; алгоритм интегрирования: ApexTrack; ширина пика: 10,00; пороговое значение: 25,000; ручное интегрирование: нет; ID результата: 7390; ID набора образцов: 7003; ID способа обработки: 7198



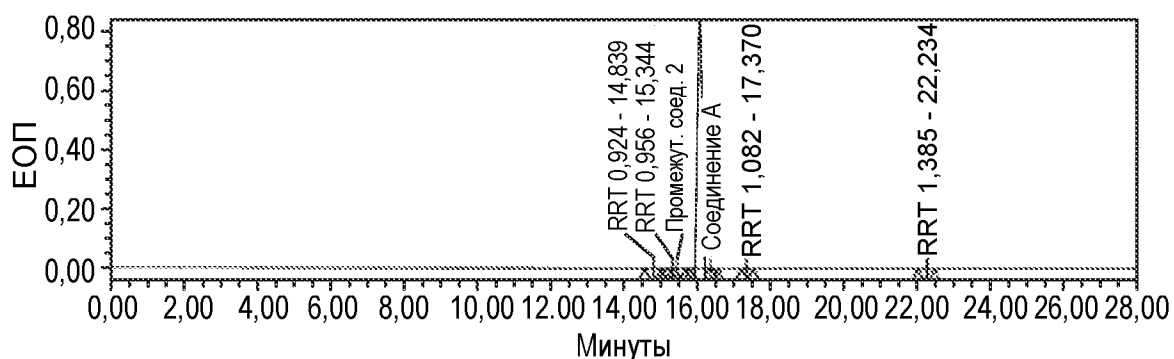
Результаты для компонентов

	Название	RT	Высота	Площадь	% по площади	Описание обработанного канала	ID результата
1	Пик 3	14,924	379	3389	0,067	PDA 260,0 нм	7390
2	RRT 0,956	15,411	724	5523	0,110	PDA 260,0 нм	7390
3	Промежуточное соединение 2	15,681	419	3061	0,061	PDA 260,0 нм	7390
4	Соединение А	16,121	660612	5007172	99,621	PDA 260,0 нм	7390
5	Пик 5	17,133	280	2457	0,049	PDA 260,0 нм	7390
6	Пик 8	22,278	673	4612	0,092	PDA 260,0 нм	7390

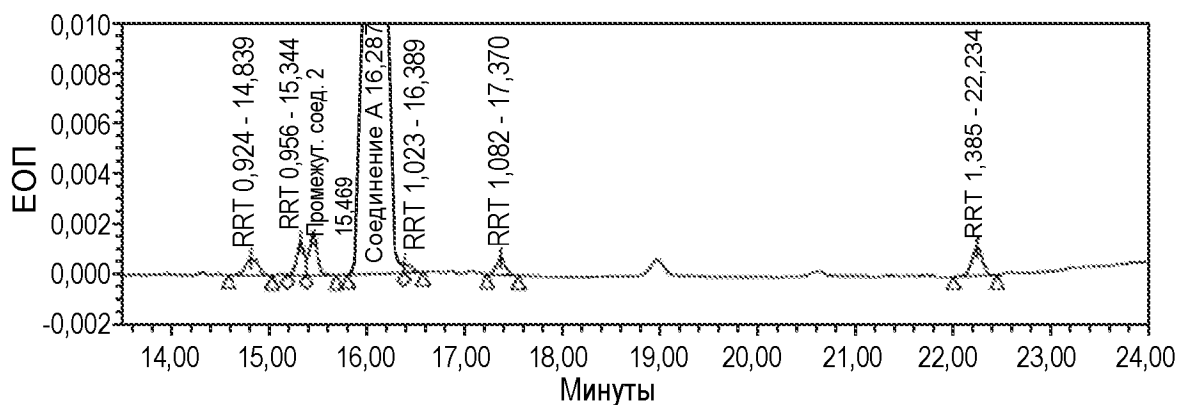
ФИГ. 17С

Время (мин)	% А	% А
0:00	95	5
1:00	95	5
10:00	55	45
20:00	45	55
24:00	5	95
28:00	5	95
28:01	95	5
36:00	95	5

ФИГ. 18А



Флакон: 5; инъекция: 1; объем впрыска: 10,00; время анализа: 28,00; описание канала: W2489 ChA 260 нм;
 ——— описание обработанного канала PDA 260,0 нм; алгоритм интегрирования: ApexTrack; ширина пика: 10,00;
 пороговое значение: 10,000; ручное интегрирование: нет; ID результата: 2177; ID набора образцов: 2104; ID
 способа обработки: 2138



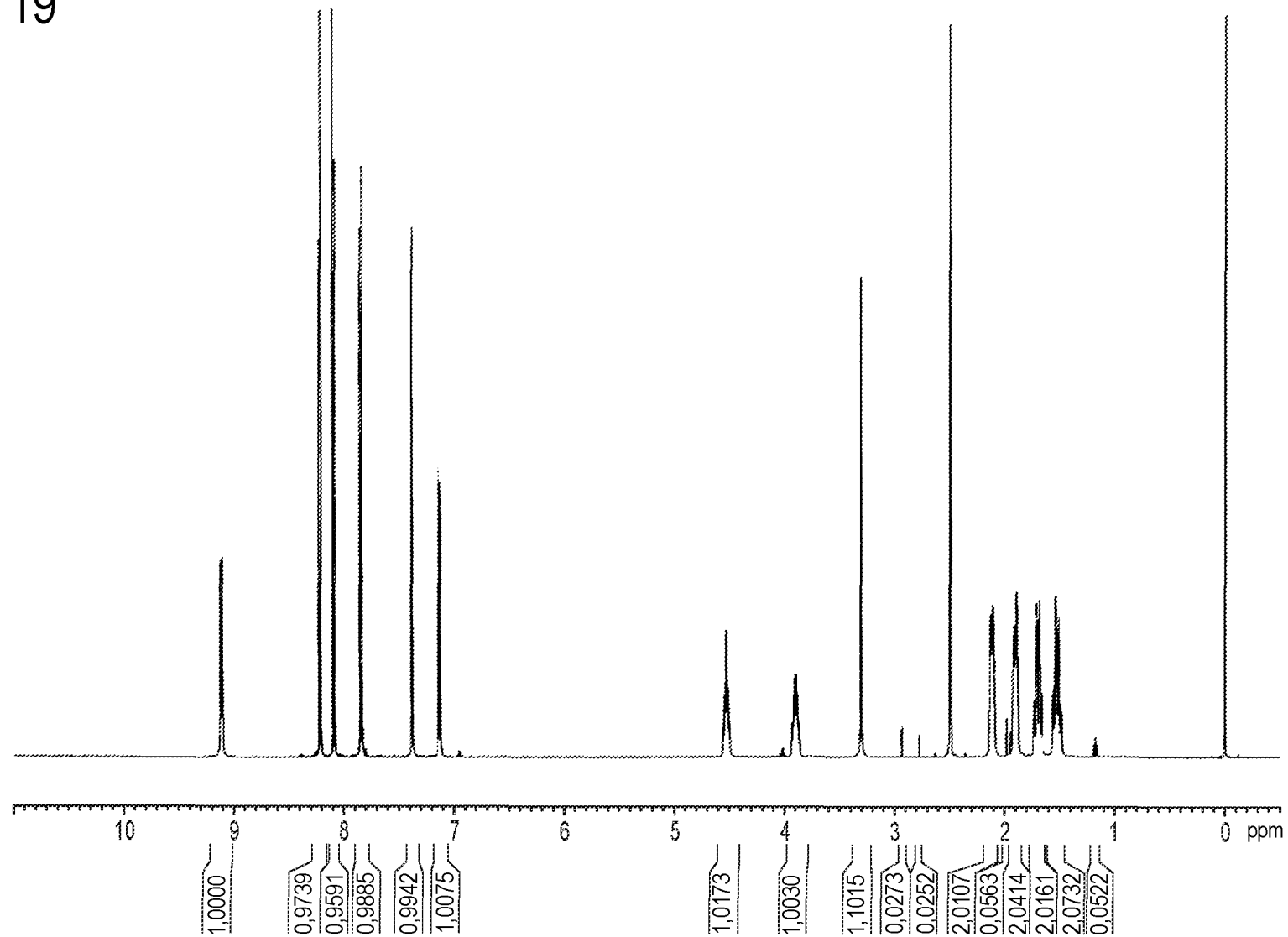
Результаты для компонентов

	Название	Тип инт.	RT	Площадь	% по площади	Отношение RT		Название	Тип инт.	RT	Площадь	% по площади	Отношение RT	
1	Промежуточное соединение 10	Отсутствует	4,988					8	RRT 0,924	VB	14,839	6179	0,13	0,924
2	Промежуточное соединение 5	Отсутствует	8,042					9	RRT 0,956	VV	15,344	7021	0,14	0,955
3	RRT 0,531	Отсутствует	8,502					10	Промежуточное соединение 2	VB	15,469	9520	0,20	0,963
4	RRT 0,686	Отсутствует	10,976					11	Соединение А	BV	16,061	4814283	99,23	1,000
5	Промежуточное соединение 7	Отсутствует	11,569					12	RRT 1,023	VB	16,389	1846	0,04	1,020
6	RRT 0,894	Отсутствует	14,282					13	Промежуточное соединение 3	Отсутствует	16,644			
7	RRT 0,903	Отсутствует	14,426					14	Примесь 1	Отсутствует	16,816			

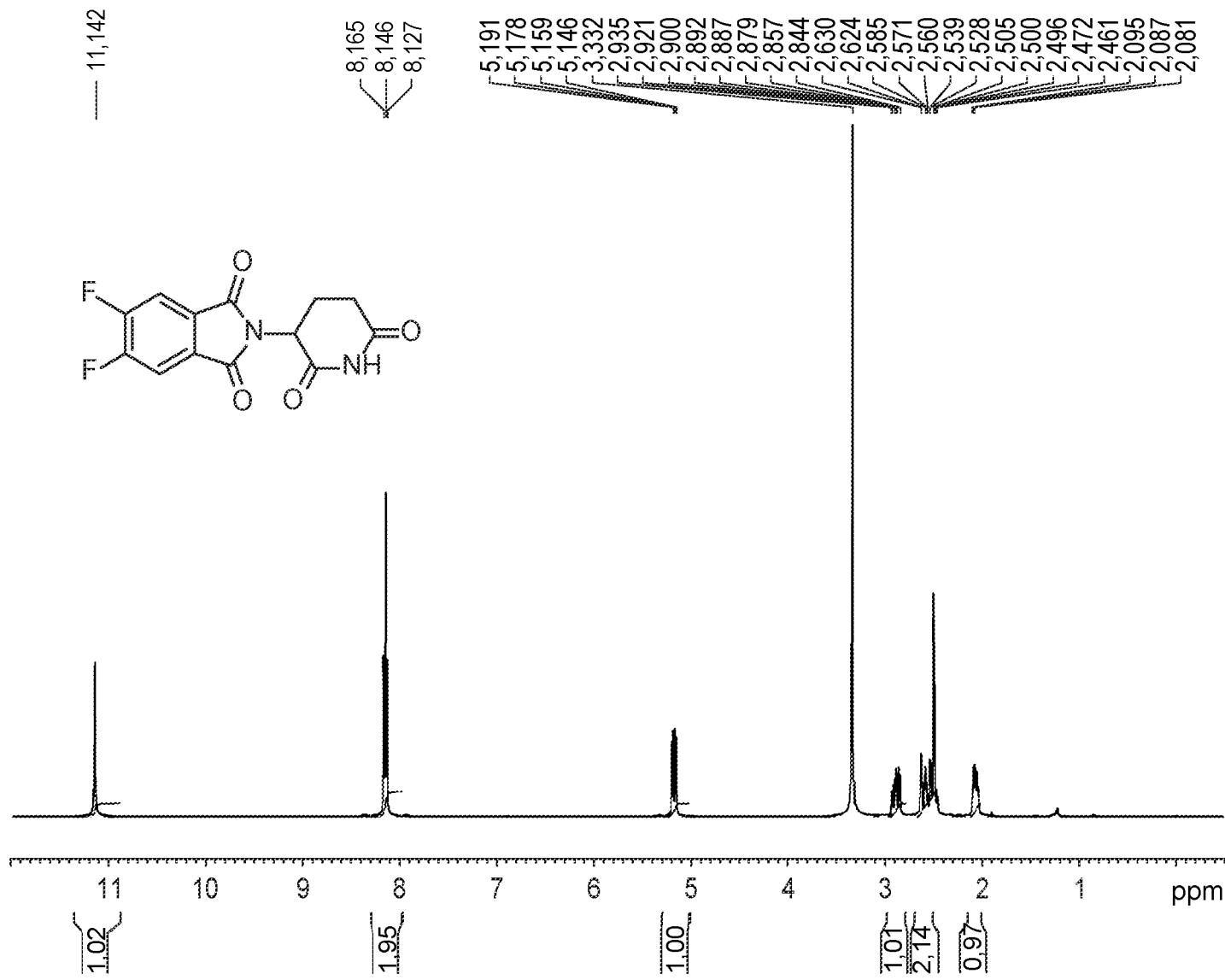
ФИГ. 18В

Время (мин)	% А	% В
0:00	95,0	5,0
1:00	95,0	5,0
10:00	55,0	45,0
20:00	45,0	55,0
24:00	5,0	95,0
28:00	5,0	95,0
28:01	95,0	5,0
36:00	95,0	5,0

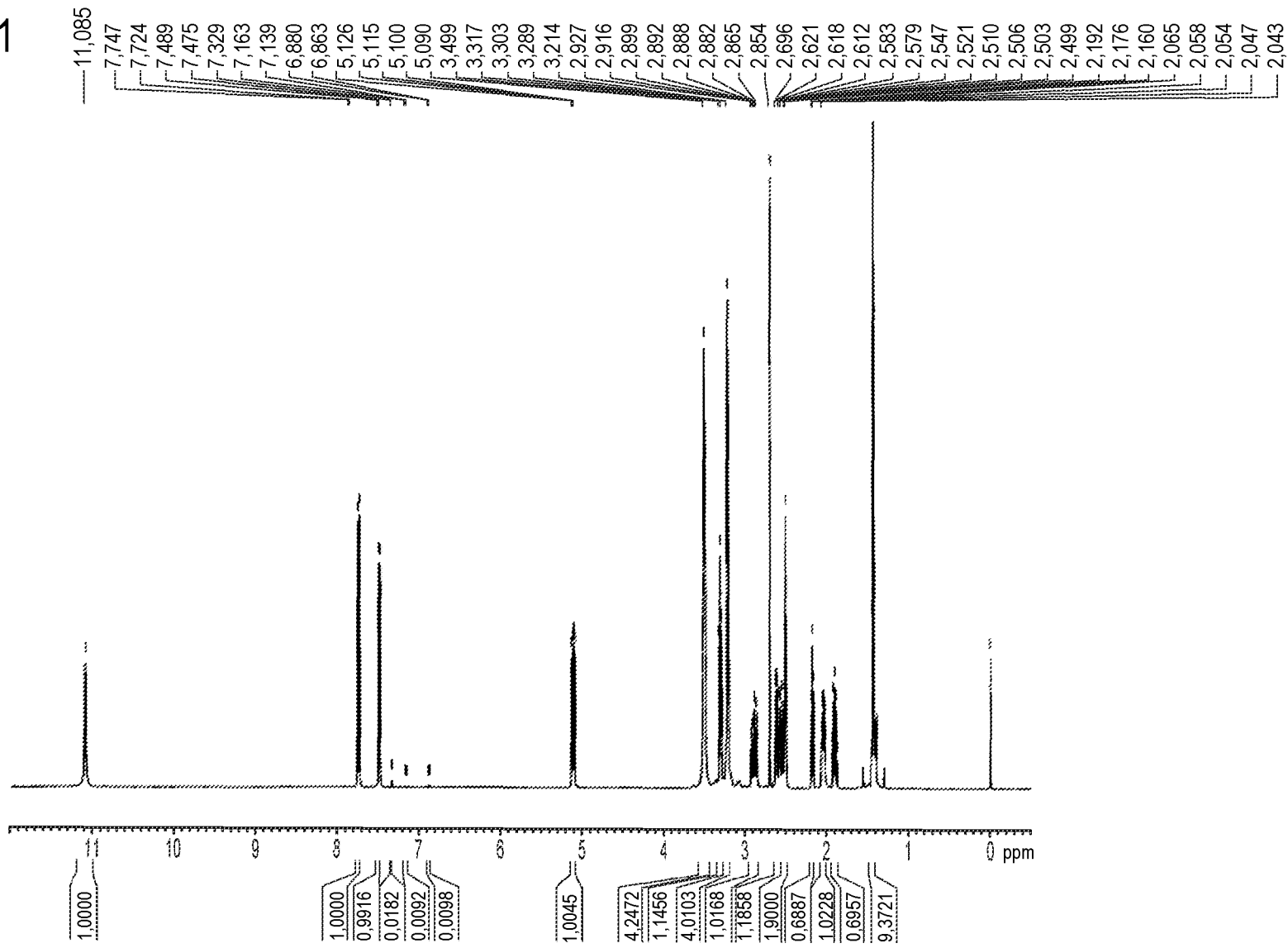
ФИГ. 19



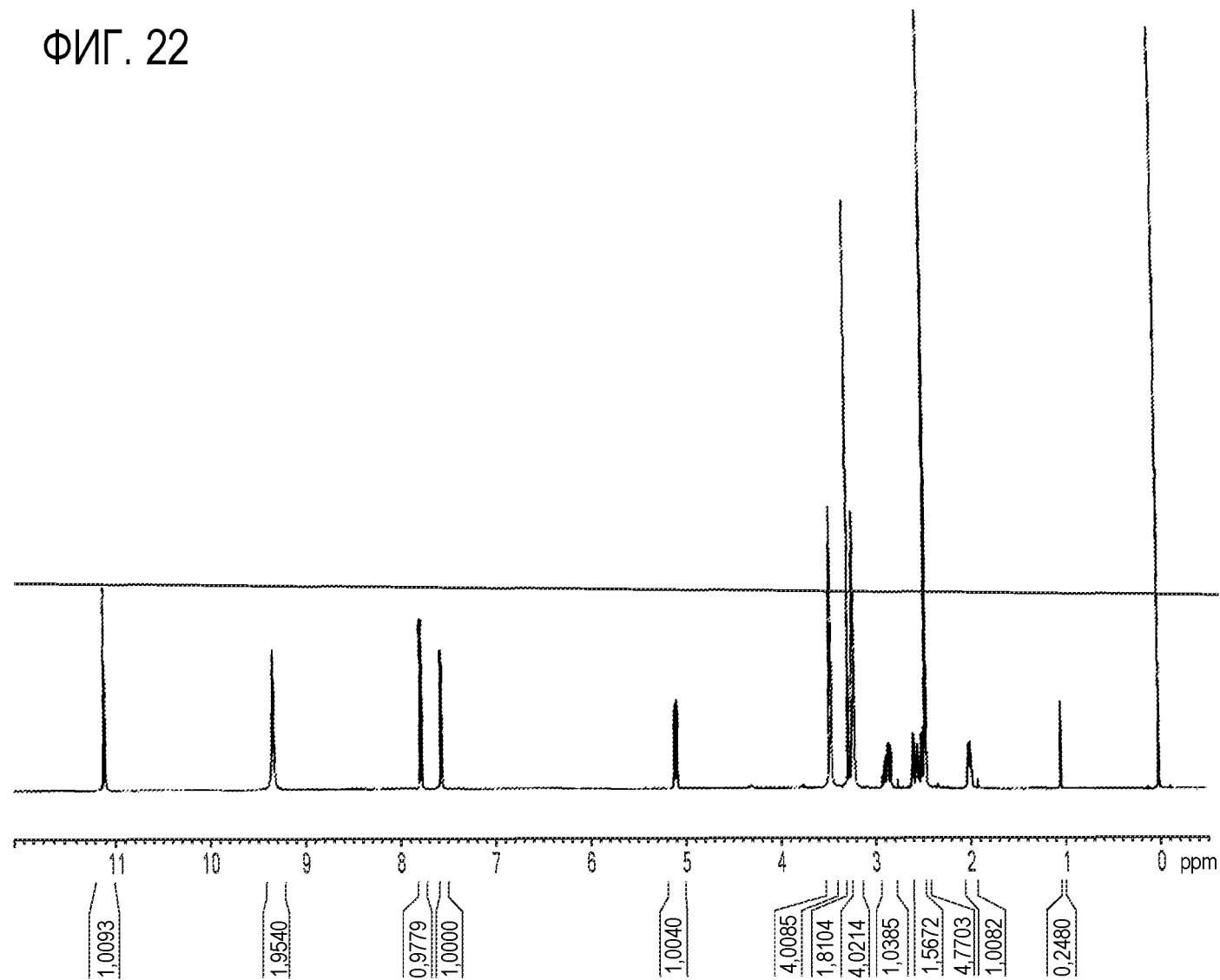
ФИГ. 20



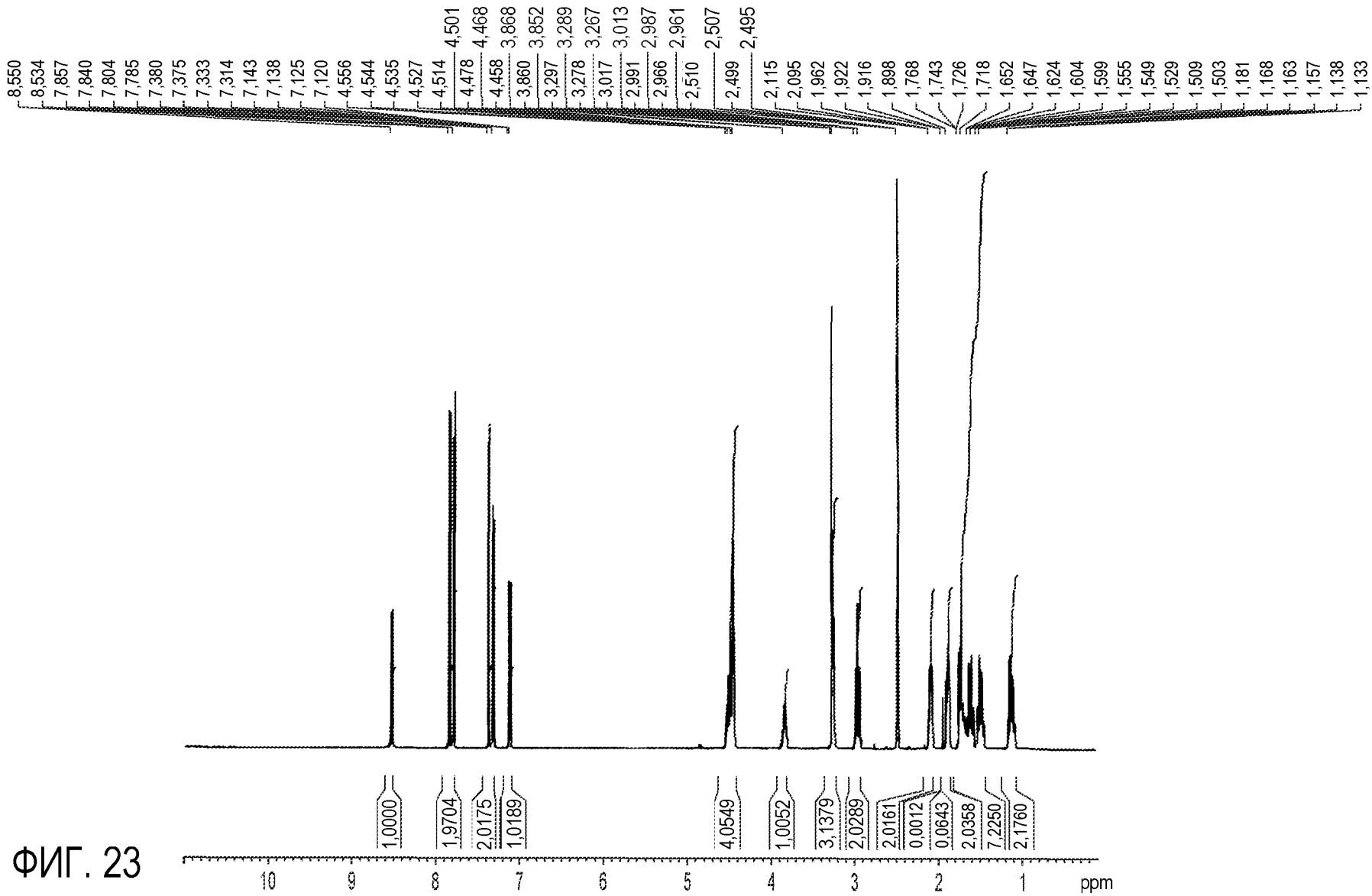
ФИГ. 21



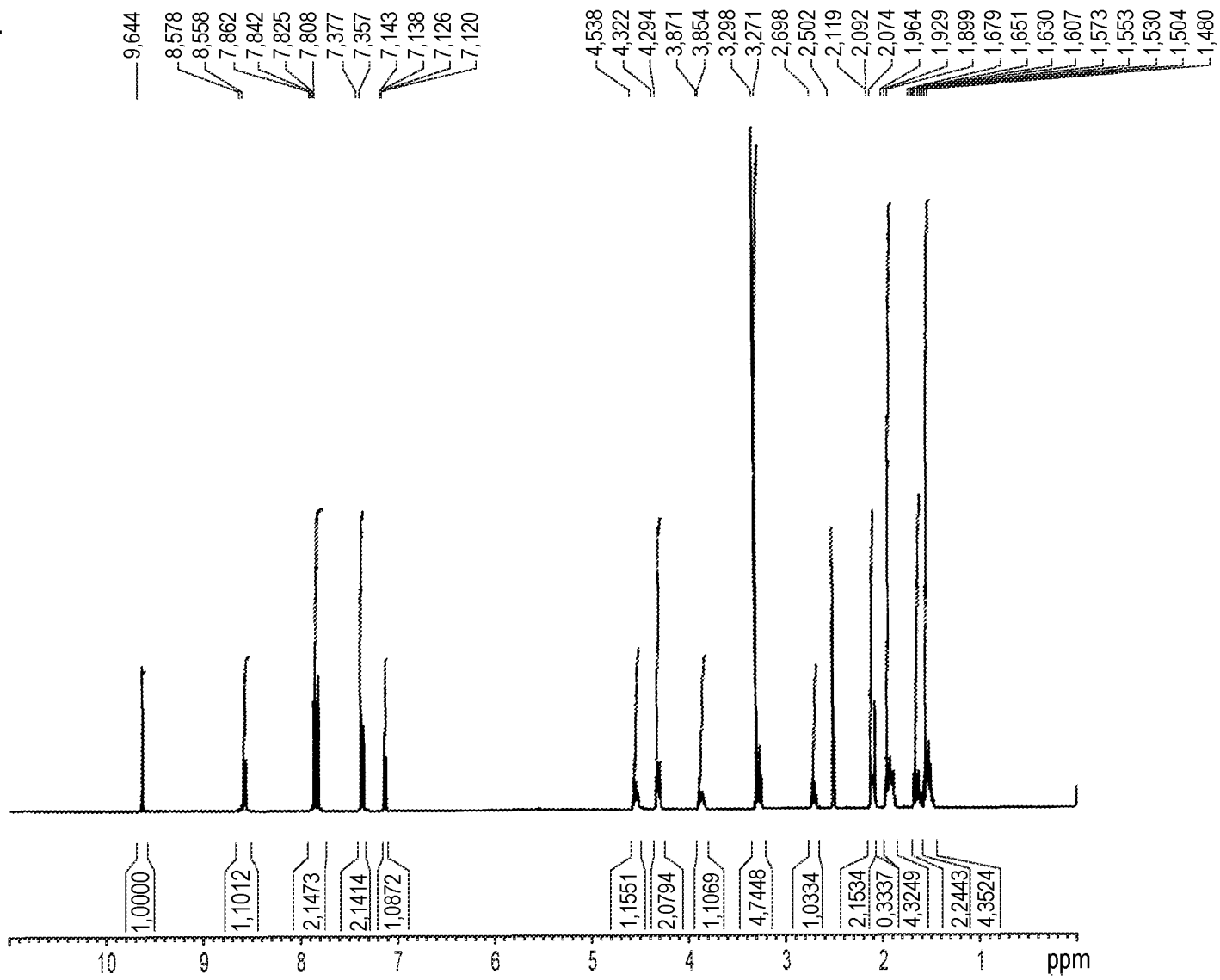
ФИГ. 22



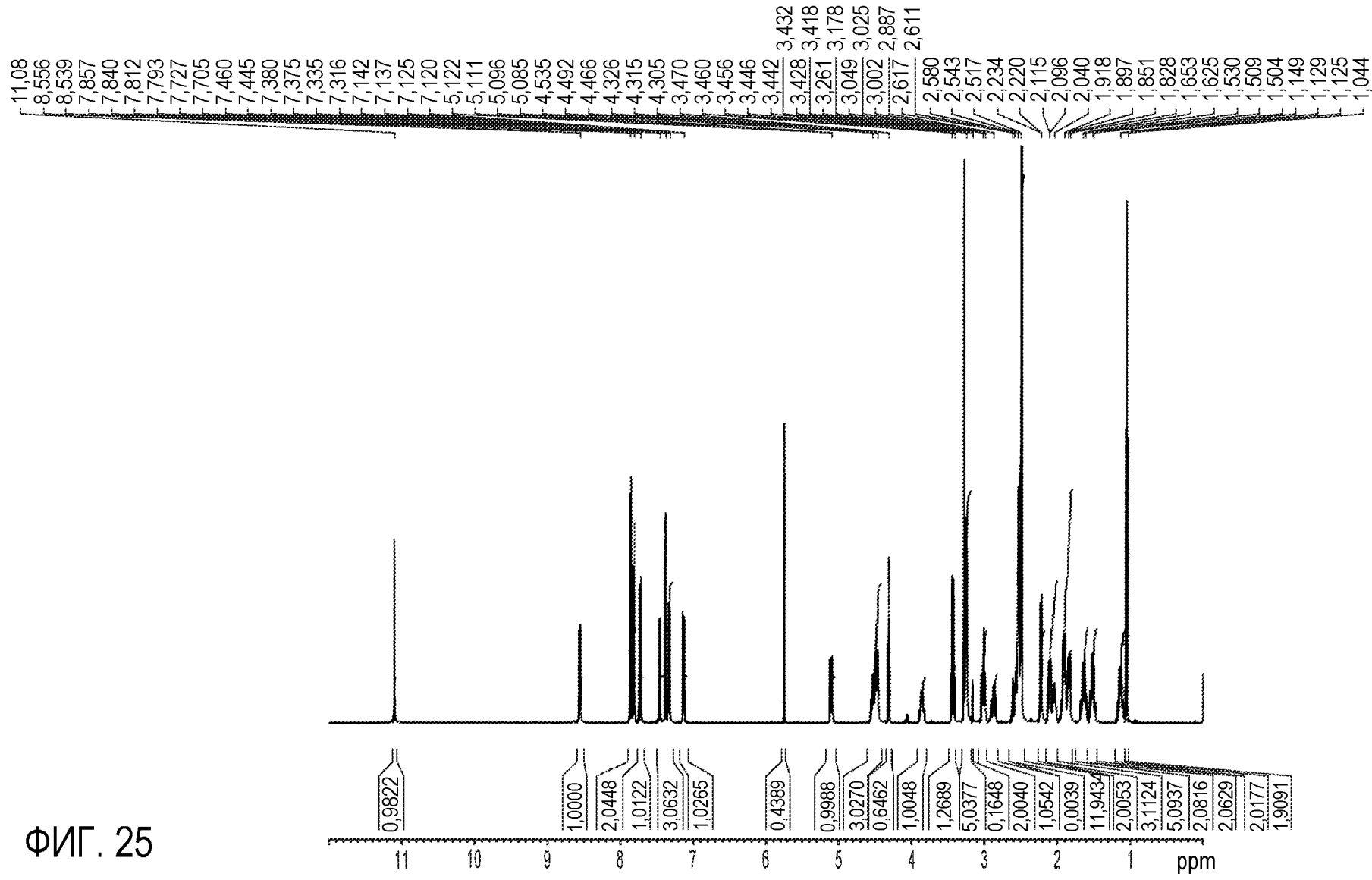
ФИГ. 23

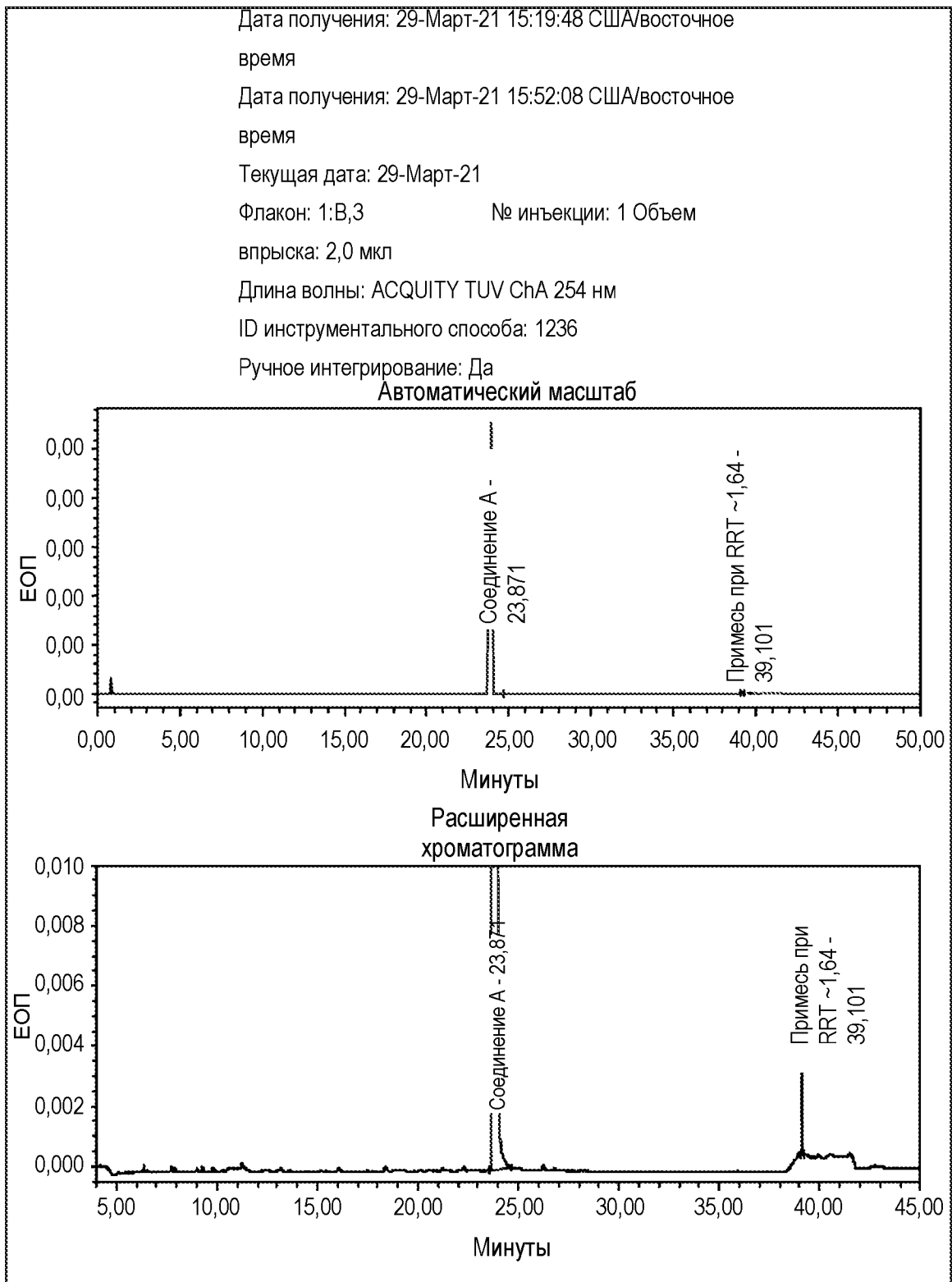


ФИГ. 24



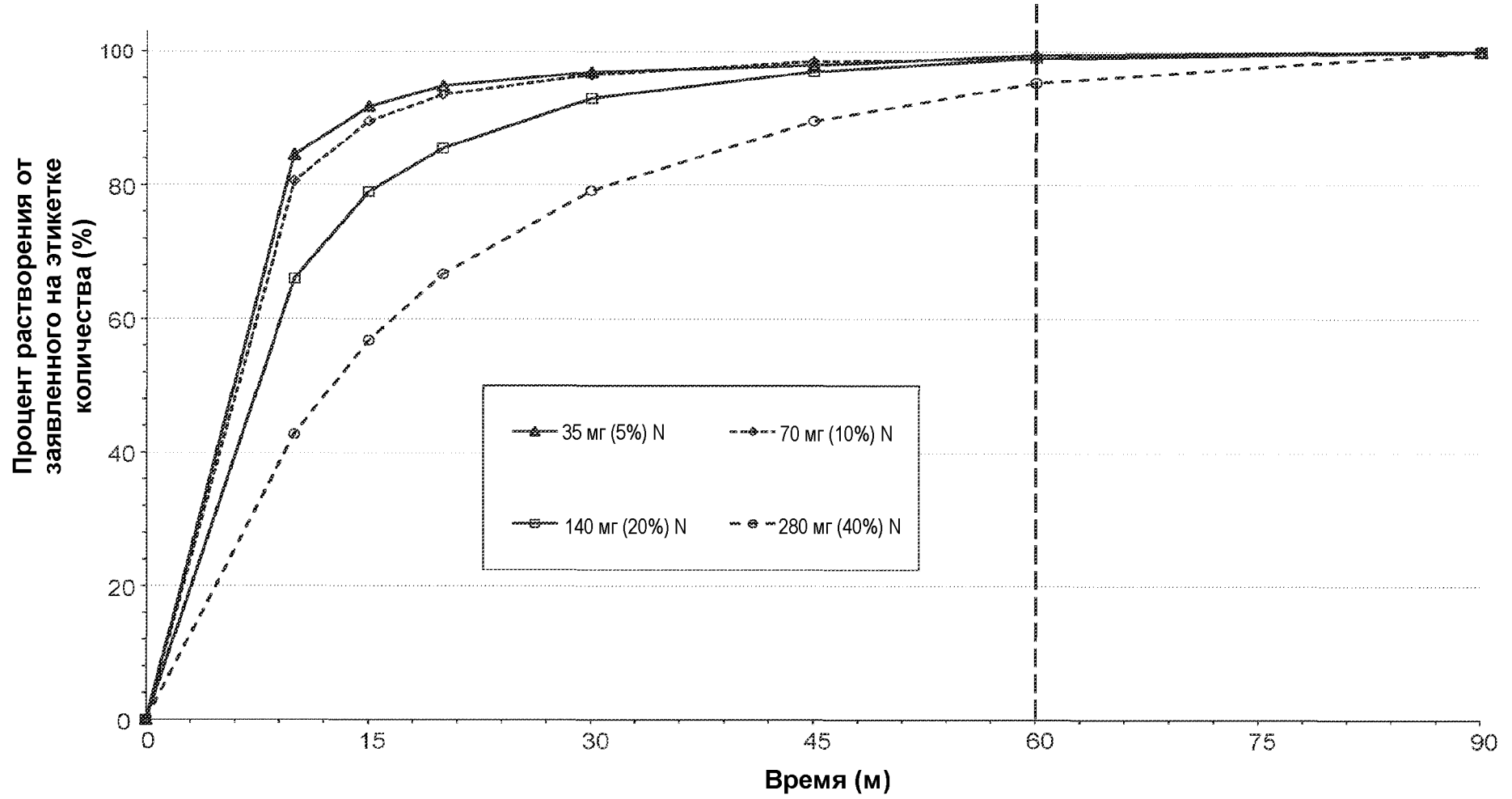
ФИГ. 25



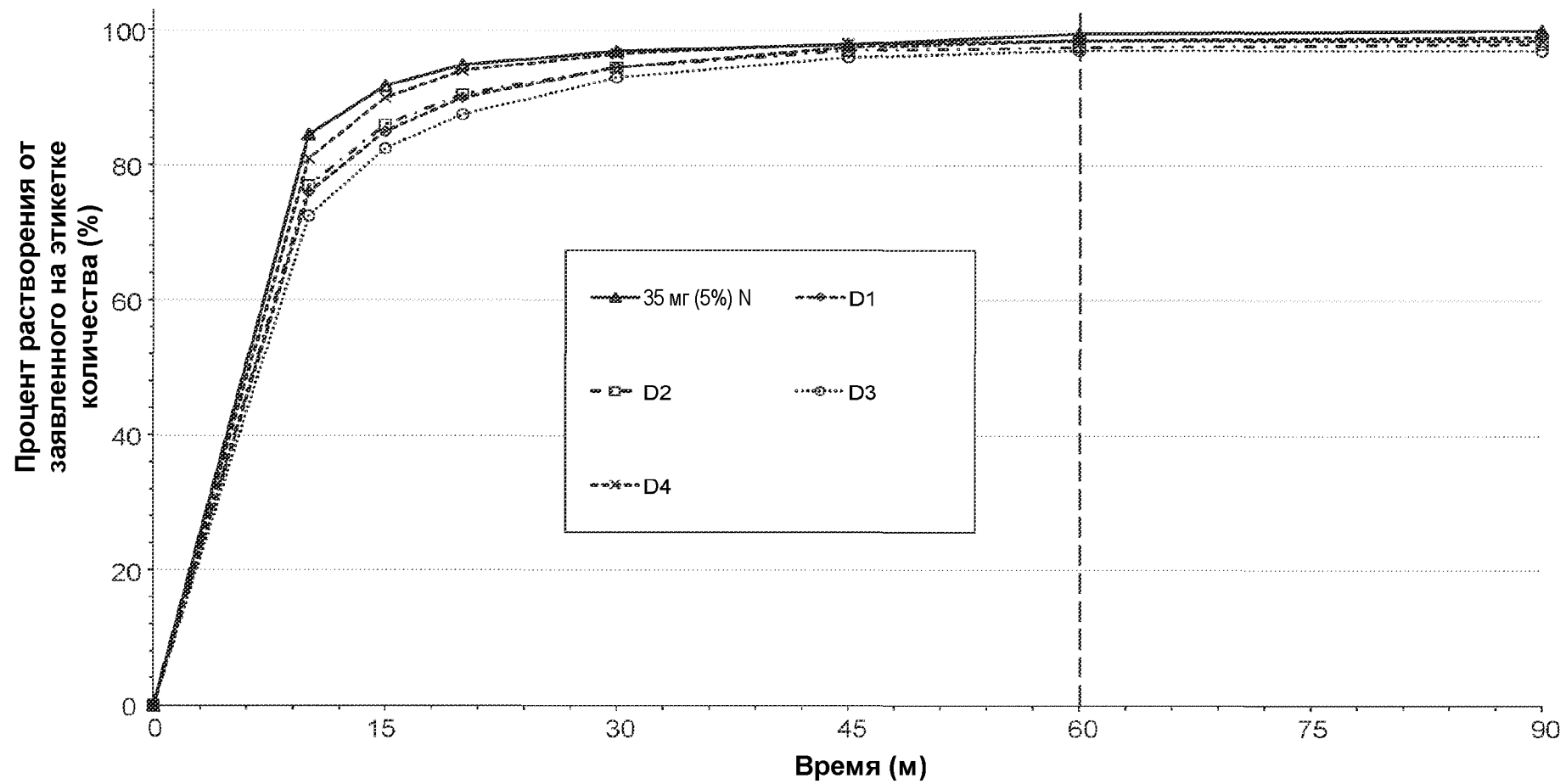


ФИГ. 26

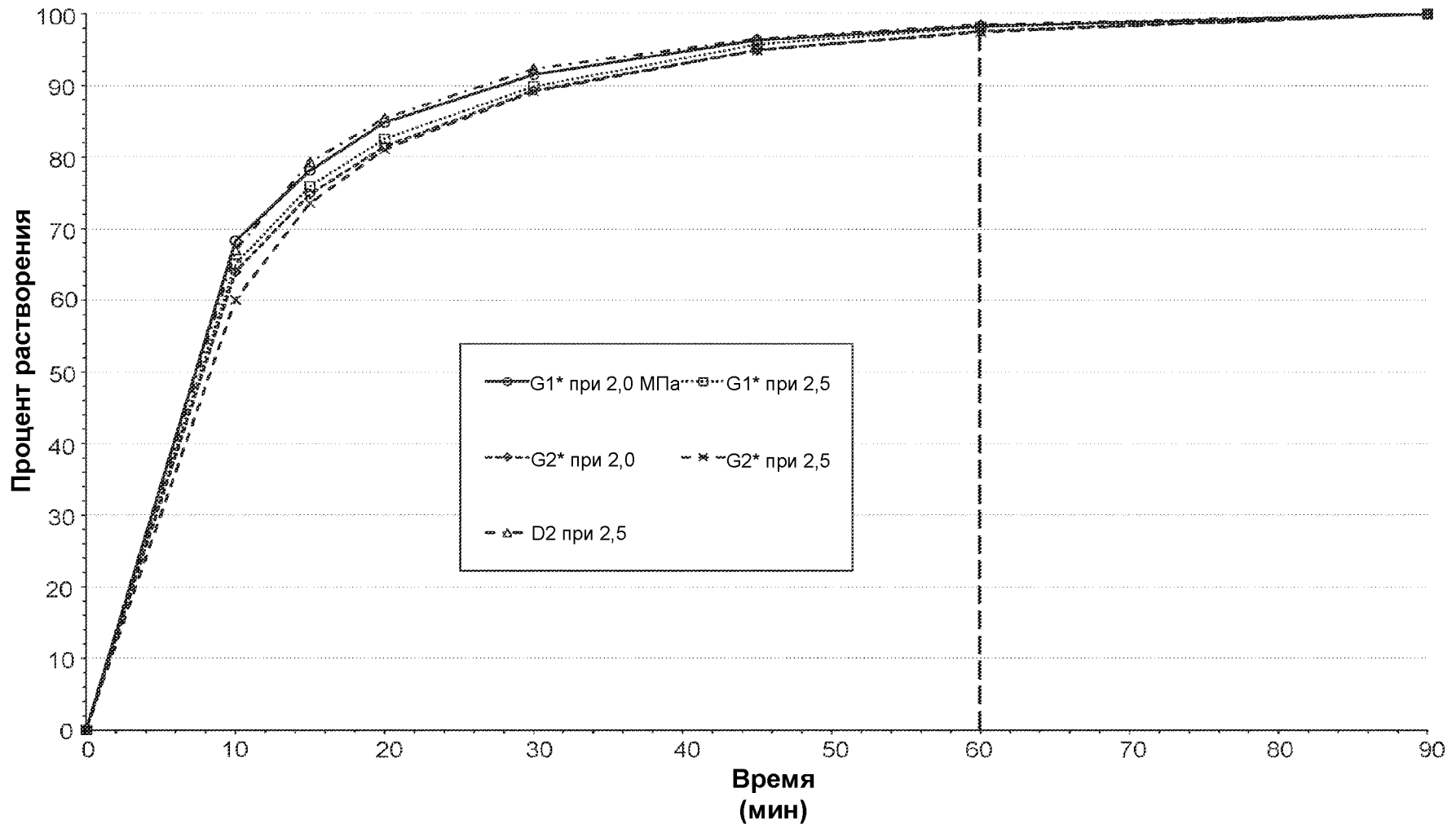
ФИГ. 27



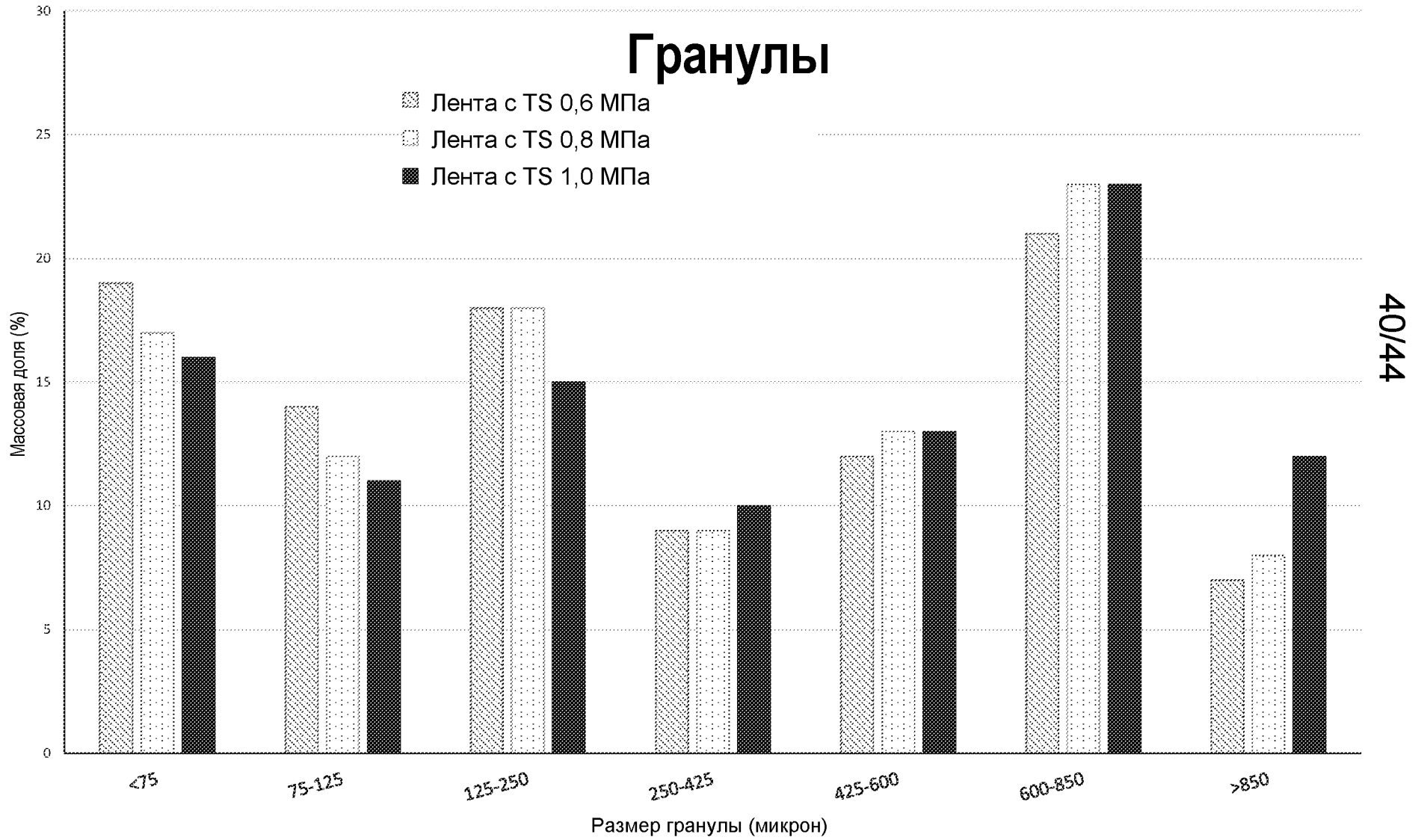
ФИГ. 28



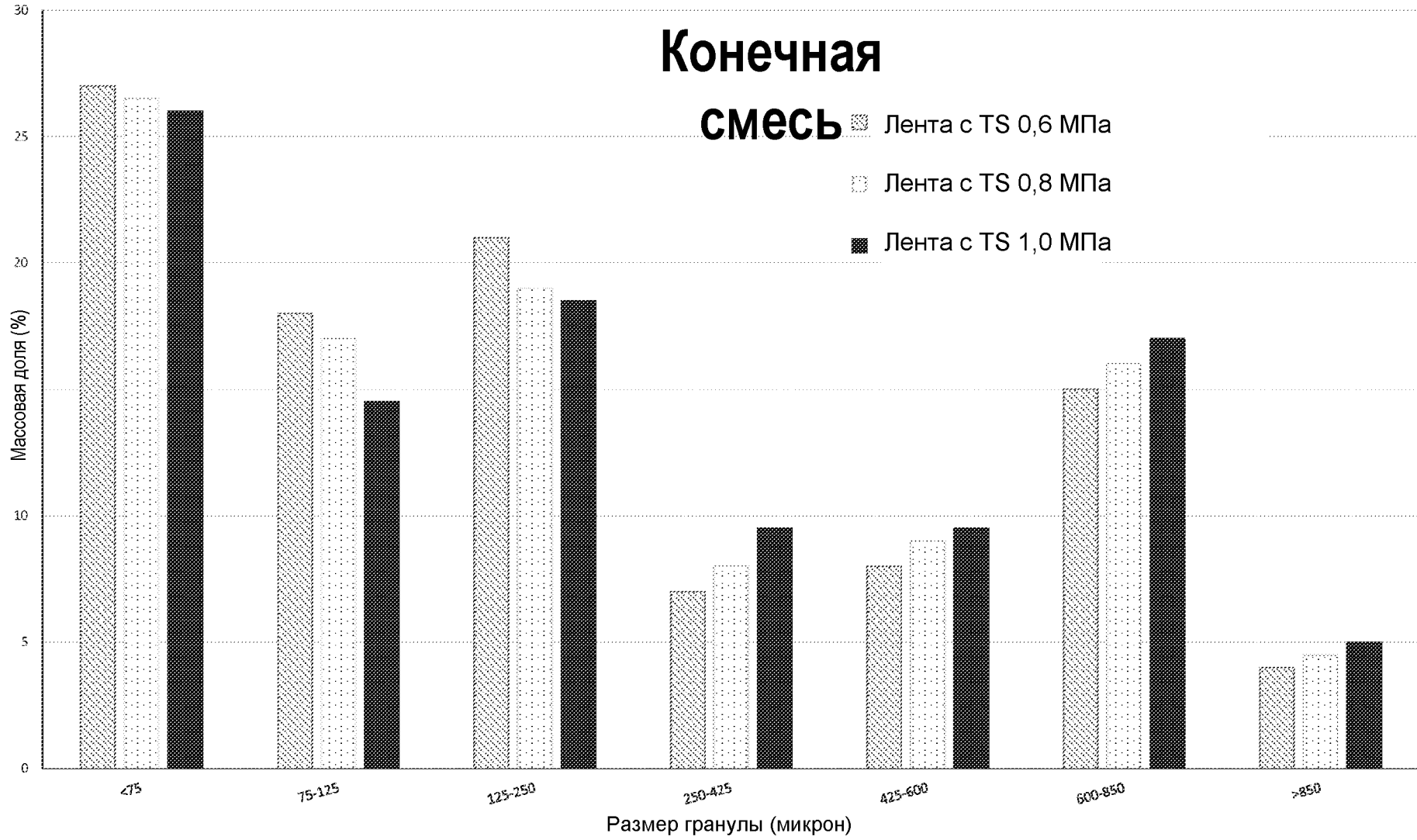
ФИГ. 29



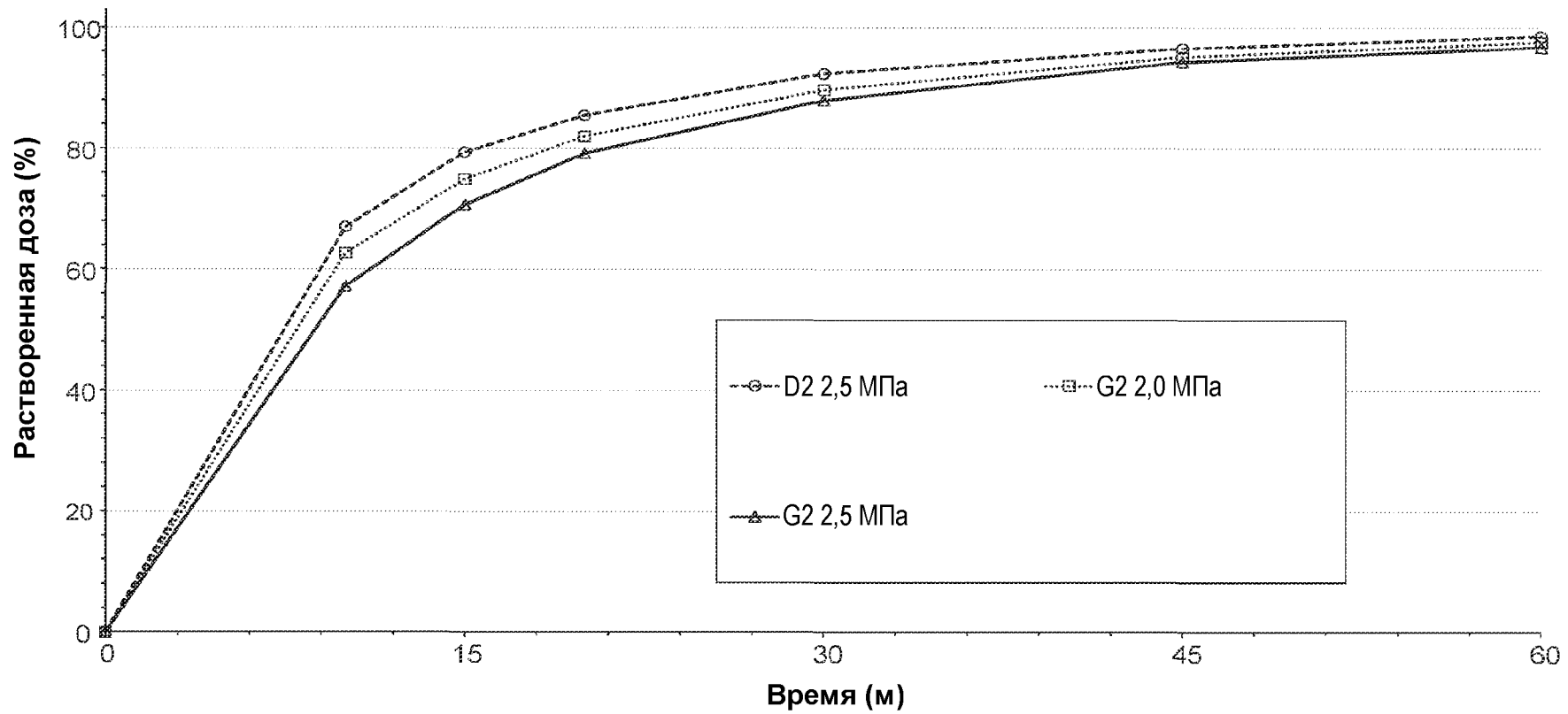
ФИГ. 30А



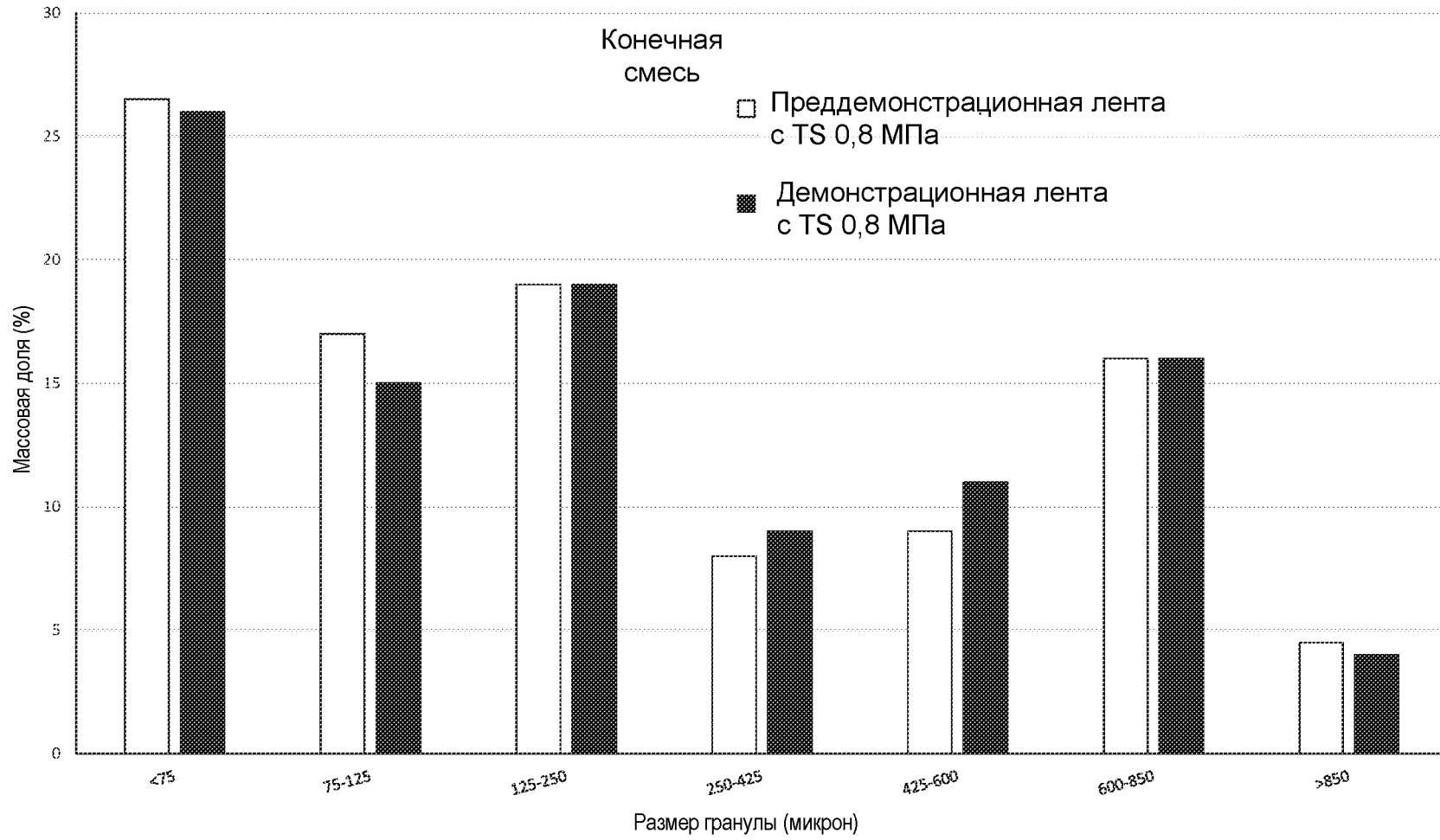
ФИГ. 30В



ФИГ. 31



ФИГ. 32



ФИГ. 33

