

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202293393 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.07.04

(51) Int. Cl. C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.06.05

(54) ПОЛИМОРФ ИНГИБИТОРА CDK9, СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПОЛИМОРФА И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 201910489946.1

(32) 2019.06.06

(33) CN

(86) PCT/CN2020/094527

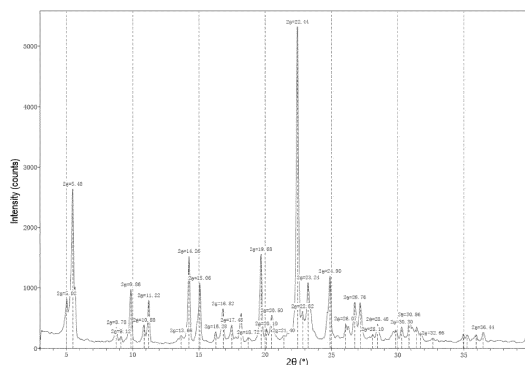
(87) WO 2020/244612 2020.12.10

(71) Заявитель:
ДЖЕНФЛИТ ТЕРАПЬЮТИКС
(ШАНХАЙ) ИНК.; ЧЖЭЦЗЯН
ДЖЕНФЛИТ ТЕРАПЬЮТИКС КО.,
ЛТД. (CN)

(72) Изобретатель:
Чжоу Фушэн, Чжао Цзиньчжу, Лань
Цзюн (CN)

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

(57) В изобретении представлены полиморф ингибитора CDK9, способ получения полиморфа и его применение. Конкретно раскрыты малеат или фумарат 4-(((4-(5-хлор-2-(((1R,4r)-4-(((R)-1-метоксипропил-2-ил)амино)циклогексил)амино)пиридин-4-ил)тиазол-2-ил)амино)метил)тетрагидро-2H-пирано-4-метилнитрила или их полиморфы и их применение. Кроме того, раскрыты фармацевтическая композиция, содержащая вещество, и применение фармацевтической композиции.



A1

202293393

202293393

A1

ПОЛИМОРФ ИНГИБИТОРА CDK9 И СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПОЛИМОРФА И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ

Область техники

Настоящее изобретение относится к медицинской области техники, и конкретно относится к полиморфу ингибитора CDK9 и способу его получения и его применения.

Предшествующий уровень техники

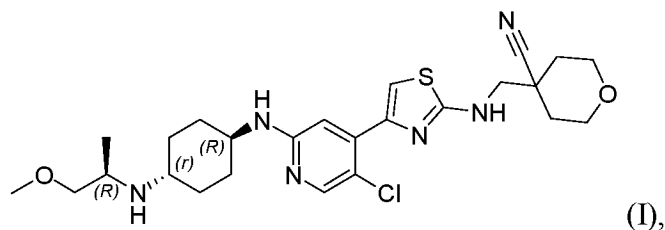
Пролиферация и деление эукариотических клеток представляет собой точный и сложный процесс регуляции. Процесс пролиферации завершается клеточным циклом, а упорядоченное развитие клеточного цикла завершается строгими механизмами регуляции. В настоящее время обнаружено, что в регуляции клеточного цикла участвуют три основных вида молекул: циклинзависимые киназы (CDK – cyclin-dependent kinases), циклины и ингибиторы циклинзависимых киназ (CKI – cyclin-dependent kinase inhibitors), в которых CDK играют важную роль. Установлено, что семейство CDK насчитывает 13 членов (CDK1-CDK13), которые делятся на две категории в соответствии с их внутриклеточными функциями: CDK, контролирующие клеточный цикл, и CDK, контролирующие клеточную транскрипцию. CDK9 относится к серинкиназам. Комплекс, образованный при ее соединении с соответствующим циклином, называется положительным фактором элонгации транскрипции b (P-TEFb), который может фосфорилировать РНК-полимеразу II (РНК-полимераза II), и некоторые отрицательные факторы элонгации транскрипции (NELF и N-TEF), которые удлиняют транскрипцию от начального сайта, и являются ключевыми молекулами, которые удлиняют транскрипцию (Sims RJ 3rd et al. Genes Dev, 2004, 18: 2437-68; Yamaguchi Y et al. Mol Cell Biol, 2002, 22: 2918-27). Исследования показали, что аномалии уровня экспрессии CDK9 и/или активности киназы могут вызывать аномалии в экспрессии множества белков или/и уровней их мРНК (матричная РНК) в клетках. Доказано, что опухоли тесно связаны с антиапоптотическими белками (такими как Bcl-2), регуляторными белками, связанными с клеточным циклом (такими как циклин D1), белками, связанными с путем p53, некоторыми белками NF-κB пути, белками, связанными с микроокружением опухоли (такие как VEGF (Vascular endothelial growth factor – фактор роста эндотелия сосудов)) и т.д. Очевидно, что CDK9 является одной из наиболее важных молекул при развитии опухолей.

Таким образом, разработка лекарственного средства для регулирования CDK9 необходима для предотвращения и лечения заболеваний, связанных с CDK9.

Краткое описание изобретения

Целью настоящего изобретения является создание класса CDK9 ингибиторов, являющихся более стабильными и более подходящими для лекарственного средства. Конкретно, целью настоящего изобретения является создание солей соединения 4-(((4-(5-хлор-2-(((1R,4r)-4-(((R)-1-метоксипропил-2-ил)амино)циклогексил)амино)пиридин-4-ил)триазол-2-ил)амино)methyl)тетрагидро-2H-пиран-4-карбонитрила и серии их стабильных полиморфов, способов получения полиморфов и применений полиморфов, указанных выше.

Первым аспектом настоящего изобретения является создание фармацевтически приемлемой соли соединения формулы (I) или ее полиморфа:



фармацевтически приемлемая соль представляет собой малеат или фумарат.

В другом предпочтительном варианте осуществления фармацевтически приемлемая соль соединения формулы (I) представляет собой малеат соединения формулы (I).

В другом предпочтительном варианте осуществления фармацевтически приемлемая соль соединения формулы (I) представляет собой фумарат соединения формулы (I).

В другом предпочтительном варианте осуществления в малеате соединения формулы (I) молярное соотношение соединения формулы (I) и малеиновой кислоты составляет 1:2.

В другом предпочтительном варианте осуществления в фумарате соединения формулы (I) молярное соотношение соединения формулы (I) и фумаровой кислоты составляет 2:1.

В другом предпочтительном варианте осуществления полиморф представляет собой кристаллическую форму 1 малеата соединения формулы (I), а порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы 1 включает значения дифракционного угла 2θ ($^\circ$), выбранные из следующей группы: $5,48 \pm 0,2^\circ$, $14,26 \pm 0,2^\circ$, $19,68 \pm 0,2^\circ$, $22,44 \pm 0,2^\circ$.

В другом предпочтительном варианте осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы 1 дополнительно включает одно или несколько (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или все) значений дифракционного угла 2θ ($^{\circ}$), выбранные из следующей группы: $5,02 \pm 0,2^{\circ}$, $9,86 \pm 0,2^{\circ}$, $10,88 \pm 0,2^{\circ}$, $11,22 \pm 0,2^{\circ}$, $15,06 \pm 0,2^{\circ}$, $16,82 \pm 0,2^{\circ}$, $17,48 \pm 0,2^{\circ}$, $18,18 \pm 0,2^{\circ}$, $20,50 \pm 0,2^{\circ}$, $23,24 \pm 0,2^{\circ}$, $24,90 \pm 0,2^{\circ}$, $26,76 \pm 0,2^{\circ}$, $27,16 \pm 0,2^{\circ}$, $28,48 \pm 0,2^{\circ}$, $30,86 \pm 0,2^{\circ}$.

В другом предпочтительном варианте осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы 1 дополнительно включает значения дифракционного угла 2θ ($^{\circ}$), выбранные из следующей группы: $9,86 \pm 0,2^{\circ}$, $11,22 \pm 0,2^{\circ}$, $15,06 \pm 0,2^{\circ}$, $23,24 \pm 0,2^{\circ}$, $24,90 \pm 0,2^{\circ}$.

В другом предпочтительном варианте осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы 1 дополнительно включает значения дифракционного угла 2θ ($^{\circ}$), выбранные из следующей группы: $5,02 \pm 0,2^{\circ}$, $16,82 \pm 0,2^{\circ}$, $26,76 \pm 0,2^{\circ}$, $27,16 \pm 0,2^{\circ}$.

В другом предпочтительном варианте осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы 1 дополнительно включает значения дифракционного угла 2θ ($^{\circ}$), выбранные из следующей группы: $18,18 \pm 0,2^{\circ}$, $20,50 \pm 0,2^{\circ}$.

В другом предпочтительном варианте осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы 1 дополнительно включает одно или несколько (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, более или все) значений дифракционного угла 2θ ($^{\circ}$), выбранные из таблицы 2.

В другом предпочтительном варианте осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы 1 является практически такой, как показано на Фиг. 1.

В другом предпочтительном варианте осуществления кривая анализа дифференциальной сканирующей калориметрии кристаллической формы 1 имеет характеристический пик на $162,45 \pm 5^{\circ}\text{C}$.

В другом предпочтительном варианте осуществления кривая анализа дифференциальной сканирующей калориметрии кристаллической формы 1 имеет характеристический пик на $162,45 \pm 2^{\circ}\text{C}$ (или $162,45 \pm 1^{\circ}\text{C}$).

В другом предпочтительном варианте осуществления кривая анализа дифференциальной сканирующей калориметрии кристаллической формы 1 является практически такой, как показано на Фиг. 2.

В другом предпочтительном варианте осуществления кривая термогравиметрического анализа кристаллической формы 1 имеет характеристический пик на $179,19 \pm 5^\circ\text{C}$ и $366,44 \pm 5^\circ\text{C}$.

В другом предпочтительном варианте осуществления кривая термогравиметрического анализа кристаллической формы 1 имеет характеристические пики на $179,19 \pm 2^\circ\text{C}$ и $366,44 \pm 2^\circ\text{C}$.

В другом предпочтительном варианте осуществления кривая термогравиметрического анализа кристаллической формы 1 является практически такой, как показано на Фиг. 3.

В другом предпочтительном варианте осуществления инфракрасный спектр кристаллической формы 1 имеет характеристические пики в следующих положениях: $3423,90 \pm 5\text{cm}^{-1}$, $2956,16 \pm 5\text{cm}^{-1}$, $2854,93 \pm 5\text{cm}^{-1}$, $1647,45 \pm 5\text{cm}^{-1}$, $1565,70 \pm 5\text{cm}^{-1}$, $1491,36 \pm 5\text{cm}^{-1}$, $1384,83 \pm 5\text{cm}^{-1}$, $1365,96 \pm 5\text{cm}^{-1}$, $1179,36 \pm 5\text{cm}^{-1}$, $1105,37 \pm 5\text{cm}^{-1}$, $1013,09 \pm 5\text{cm}^{-1}$, $875,53 \pm 5\text{cm}^{-1}$, $865,08 \pm 5\text{cm}^{-1}$, $177,45 \pm 5\text{cm}^{-1}$, $568,10 \pm 5\text{cm}^{-1}$.

В другом предпочтительном варианте осуществления инфракрасный спектр кристаллической формы 1 является практически таким, как показано на Фиг. 4.

В другом предпочтительном варианте осуществления полиморф представляет собой кристаллическую форму 2 малеата соединения формулы (I), и порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы 2 включает значения дифракционного угла 2θ ($^\circ$), выбранные из следующей группы: $5,02 \pm 0,2^\circ$, $5,36 \pm 0,2^\circ$, $14,04 \pm 0,2^\circ$, $20,96 \pm 0,2^\circ$, $21,42 \pm 0,2^\circ$, $23,00 \pm 0,2^\circ$.

В другом предпочтительном варианте осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы 2 дополнительно включает одно или несколько (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или все) значений дифракционного угла 2θ ($^\circ$), выбранные из следующей группы: $8,56 \pm 0,2^\circ$, $9,00 \pm 0,2^\circ$, $15,16 \pm 0,2^\circ$, $17,40 \pm 0,2^\circ$, $18,10 \pm 0,2^\circ$, $19,22 \pm 0,2^\circ$, $21,96 \pm 0,2^\circ$, $24,46 \pm 0,2^\circ$, $26,90 \pm 0,2^\circ$, $27,34 \pm 0,2^\circ$, $28,02 \pm 0,2^\circ$, $31,40 \pm 0,2^\circ$, $32,08 \pm 0,2^\circ$.

В другом предпочтительном варианте осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы 2 дополнительно включает значения дифракционного угла 2θ ($^\circ$), выбранные из следующей группы: $8,56 \pm 0,2^\circ$, $9,00 \pm 0,2^\circ$, $17,40 \pm 0,2^\circ$, $19,22 \pm 0,2^\circ$, $24,46 \pm 0,2^\circ$, $27,34 \pm 0,2^\circ$, $28,02 \pm 0,2^\circ$, $32,08 \pm 0,2^\circ$.

В другом предпочтительном варианте осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы 2 дополнительно включает значения дифракционного угла 2θ ($^\circ$), выбранные из следующей группы: $15,16 \pm 0,2^\circ$, $18,10 \pm 0,2^\circ$.

В другом предпочтительном варианте осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы 2 дополнительно включает одно или несколько (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, более или все) значений дифракционного угла 2θ (°), выбранные из таблицы 3.

В другом предпочтительном варианте осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы 2 является практически такой, как показано на Фиг. 5.

В другом предпочтительном варианте осуществления кривая анализа дифференциальной сканирующей калориметрии кристаллической формы 2 имеет характеристический пик на $159,25 \pm 5^\circ\text{C}$.

В другом предпочтительном варианте осуществления кривая анализа дифференциальной сканирующей калориметрии кристаллической формы 2 имеет характеристический пик на $159,25 \pm 2^\circ\text{C}$ (или $159,25 \pm 1^\circ\text{C}$).

В другом предпочтительном варианте осуществления кривая анализа дифференциальной сканирующей калориметрии кристаллической формы 2 является практически такой, как показано на Фиг. 6.

В другом предпочтительном варианте осуществления кривая термогравиметрического анализа кристаллической формы 2 имеет характеристические пики на $174,38 \pm 5^\circ\text{C}$ и $366,44 \pm 5^\circ\text{C}$.

В другом предпочтительном варианте осуществления кривая термогравиметрического анализа кристаллической формы 2 имеет характеристические пики на $174,38 \pm 2^\circ\text{C}$ и $366,44 \pm 2^\circ\text{C}$.

В другом предпочтительном варианте осуществления инфракрасный спектр кристаллической формы 2 имеет характеристические пики в следующих положениях: $3382,52 \pm 5\text{cm}^{-1}$, $2960,69 \pm 5\text{cm}^{-1}$, $2850,44 \pm 5\text{cm}^{-1}$, $1647,70 \pm 5\text{cm}^{-1}$, $1560,25 \pm 5\text{cm}^{-1}$, $1474,41 \pm 5\text{cm}^{-1}$, $1354,95 \pm 5\text{cm}^{-1}$, $1202,41 \pm 5\text{cm}^{-1}$, $1178,29 \pm 5\text{cm}^{-1}$, $1106,85 \pm 5\text{cm}^{-1}$, $1012,71 \pm 5\text{cm}^{-1}$, $867,82 \pm 5\text{cm}^{-1}$, $712,49 \pm 5\text{cm}^{-1}$, $663,08 \pm 5\text{cm}^{-1}$, $570,85 \pm 5\text{cm}^{-1}$.

В другом предпочтительном варианте осуществления кривая термогравиметрического анализа кристаллической формы 2 является практически такой, как показано на Фиг. 7.

В другом предпочтительном варианте осуществления инфракрасный спектр кристаллической формы 2 является практически таким, как показано на Фиг. 8.

В другом предпочтительном варианте осуществления полиморф представляет собой кристаллическую форму 3 малеата соединения формулы (I), и порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы 3 включает значения

дифракционного угла 2θ ($^{\circ}$), выбранные из следующей группы: $5,64\pm 0,2^{\circ}$, $11,28\pm 0,2^{\circ}$, $16,96\pm 0,2^{\circ}$, $24,92\pm 0,2^{\circ}$.

В другом предпочтительном варианте осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы 3 дополнительно включает одно или несколько (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или все) значений дифракционного угла 2θ ($^{\circ}$), выбранные из следующей группы: $8,26\pm 0,2^{\circ}$, $12,21\pm 0,2^{\circ}$, $16,22\pm 0,2^{\circ}$, $18,52\pm 0,2^{\circ}$, $19,18\pm 0,2^{\circ}$, $21,28\pm 0,2^{\circ}$, $22,40\pm 0,2^{\circ}$, $22,98\pm 0,2^{\circ}$, $23,54\pm 0,2^{\circ}$, $24,50\pm 0,2^{\circ}$, $26,62\pm 0,2^{\circ}$, $29,42\pm 0,2^{\circ}$, $37,48\pm 0,2^{\circ}$.

В другом предпочтительном варианте осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы 3 дополнительно включает значения дифракционного угла 2θ ($^{\circ}$), выбранные из следующей группы: $19,18\pm 0,2^{\circ}$, $26,62\pm 0,2^{\circ}$, $29,42\pm 0,2^{\circ}$.

В другом предпочтительном варианте осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы 3 дополнительно включает значения дифракционного угла 2θ ($^{\circ}$), выбранные из следующей группы: $8,26\pm 0,2^{\circ}$, $16,22\pm 0,2^{\circ}$, $18,52\pm 0,2^{\circ}$, $23,54\pm 0,2^{\circ}$, $24,50\pm 0,2^{\circ}$.

В другом предпочтительном варианте осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы 3 включает одно или несколько (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, более или все) значений дифракционного угла 2θ ($^{\circ}$), выбранные из таблицы 4.

В другом предпочтительном варианте осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы 3 является практически такой, как показано на Фиг. 9.

В другом предпочтительном варианте осуществления кривая анализа дифференциальной сканирующей калориметрии кристаллической формы 3 имеет характеристический пик на $114,72\pm 5^{\circ}\text{C}$.

В другом предпочтительном варианте осуществления кривая анализа дифференциальной сканирующей калориметрии кристаллической формы 3 имеет характеристический пик на $114,72\pm 2^{\circ}\text{C}$ (или $114,72\pm 1^{\circ}\text{C}$).

В другом предпочтительном варианте осуществления кривая анализа дифференциальной сканирующей калориметрии кристаллической формы 3 является практически такой, как показано на Фиг. 10.

В другом предпочтительном варианте осуществления полиморф представляет собой кристаллическую форму 4 малеата соединения формулы (I), и порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы 4 включает значения

дифракционного угла 2θ ($^{\circ}$), выбранные из следующей группы: $5,08 \pm 0,2^{\circ}$, $5,62 \pm 0,2^{\circ}$, $13,98 \pm 0,2^{\circ}$, $22,72 \pm 0,2^{\circ}$.

В другом предпочтительном варианте осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы 4 дополнительно включает одно или несколько (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или все) значений дифракционного угла 2θ ($^{\circ}$), выбранные из следующей группы: $8,54 \pm 0,2^{\circ}$, $11,32 \pm 0,2^{\circ}$, $15,78 \pm 0,2^{\circ}$, $17,08 \pm 0,2^{\circ}$, $18,10 \pm 0,2^{\circ}$, $20,66 \pm 0,2^{\circ}$, $21,56 \pm 0,2^{\circ}$, $23,50 \pm 0,2^{\circ}$, $25,76 \pm 0,2^{\circ}$, $27,08 \pm 0,2^{\circ}$, $28,02 \pm 0,2^{\circ}$, $28,45 \pm 0,2^{\circ}$, $28,55 \pm 0,2^{\circ}$, $32,16 \pm 0,2^{\circ}$, $34,48 \pm 0,2^{\circ}$.

В другом предпочтительном варианте осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы 4 дополнительно включает значения дифракционного угла 2θ ($^{\circ}$), выбранные из следующей группы: $8,54 \pm 0,2^{\circ}$, $11,32 \pm 0,2^{\circ}$, $17,08 \pm 0,2^{\circ}$, $18,10 \pm 0,2^{\circ}$, $20,66 \pm 0,2^{\circ}$, $25,76 \pm 0,2^{\circ}$.

В другом предпочтительном варианте осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы 4 включает одно или несколько (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, более или все) значений дифракционного угла 2θ ($^{\circ}$), выбранные из таблицы 5.

В другом предпочтительном варианте осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы 4 является практически такой, как показано на Фиг. 11.

В другом предпочтительном варианте осуществления кривая анализа дифференциальной сканирующей калориметрии кристаллической формы 4 имеет характеристический пик на $175,74 \pm 5^{\circ}\text{C}$.

В другом предпочтительном варианте осуществления кривая анализа дифференциальной сканирующей калориметрии кристаллической формы 4 имеет характеристический пик на $175,74 \pm 2^{\circ}\text{C}$ (или $175,74 \pm 1^{\circ}\text{C}$).

В другом предпочтительном варианте осуществления кривая анализа дифференциальной сканирующей калориметрии кристаллической формы 4 является практически такой, как показано на Фиг. 12.

В другом предпочтительном варианте осуществления полиморф представляет собой кристаллическую форму I малеата соединения формулы (I), и порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы I включает значения дифракционного угла 2θ ($^{\circ}$), выбранные из следующей группы: $5,00 \pm 0,2^{\circ}$, $5,40 \pm 0,2^{\circ}$, $14,23 \pm 0,2^{\circ}$, $22,40 \pm 0,2^{\circ}$, $23,28 \pm 0,2^{\circ}$.

В другом предпочтительном варианте осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы I дополнительно включает значения

дифракционного угла 2θ ($^{\circ}$), выбранные из следующей группы: $8,64\pm0,2^{\circ}$, $9,80\pm0,2^{\circ}$, $15,04\pm0,2^{\circ}$, $16,60\pm0,2^{\circ}$, $17,40\pm0,2^{\circ}$, $18,13\pm0,2^{\circ}$, $19,64\pm0,2^{\circ}$, $20,41\pm0,2^{\circ}$, $24,72\pm0,2^{\circ}$, $27,09\pm0,2^{\circ}$, $28,40\pm0,2^{\circ}$.

В другом предпочтительном варианте осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы I дополнительно включает значения дифракционного угла 2θ ($^{\circ}$), выбранные из следующей группы: $11,16\pm0,2^{\circ}$, $31,00\pm0,2^{\circ}$.

В другом предпочтительном варианте осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы I включает одно или несколько (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, более или все) значений дифракционного угла 2θ ($^{\circ}$), выбранные из таблицы 1.

В другом предпочтительном варианте осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы I является практически такой, как показано на Фиг. 17.

В другом предпочтительном варианте осуществления кривая анализа дифференциальной сканирующей калориметрии кристаллической формы I имеет характеристический пик на $159,91\pm5^{\circ}\text{C}$.

В другом предпочтительном варианте осуществления кривая анализа дифференциальной сканирующей калориметрии кристаллической формы I имеет характеристический пик на $159,91\pm2^{\circ}\text{C}$ (или $159,91\pm1^{\circ}\text{C}$).

В другом предпочтительном варианте осуществления кривая анализа дифференциальной сканирующей калориметрии кристаллической формы I является практически такой, как показано на Фиг. 18.

В другом предпочтительном варианте осуществления в fumarate соединения формулы (I) молярное соотношение соединения формулы (I) и fumarовой кислоты составляет 2:1.

В другом предпочтительном варианте осуществления полиморф представляет собой кристаллическую форму A fumarата соединения формулы (I), и порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы A включает значения дифракционного угла 2θ ($^{\circ}$), выбранные из следующей группы: $14,24\pm0,2^{\circ}$, $19,44\pm0,2^{\circ}$, $21,24\pm0,2^{\circ}$, $23,77\pm0,2^{\circ}$, $24,57\pm0,2^{\circ}$.

В другом предпочтительном варианте осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы A дополнительно включает одно или несколько (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26 или все) значений дифракционного угла 2θ ($^{\circ}$), выбранные из следующей группы: $10,60\pm0,2^{\circ}$, $12,95\pm0,2^{\circ}$, $14,72\pm0,2^{\circ}$, $15,88\pm0,2^{\circ}$, $16,79\pm0,2^{\circ}$, $17,93\pm0,2^{\circ}$, $18,41\pm0,2^{\circ}$,

18,93±0,2°, 20,67±0,2°, 22,16±0,2°, 22,80±0,2°, 24,88±0,2°, 25,32±0,2°, 26,13±0,2°, 27,24±0,2°, 27,64±0,2°, 28,15±0,2°, 28,64±0,2°, 29,33±0,2°, 29,64±0,2°, 32,08±0,2°, 32,73±0,2°, 33,36±0,2°, 35,36±0,2°, 35,96±0,2°, 38,28±0,2°, 38,64±0,2°.

В другом предпочтительном варианте осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы А дополнительно включает значения дифракционного угла 2θ (°), выбранные из следующей группы: 10,60±0,2°, 12,95±0,2°, 15,88±0,2°, 16,79±0,2°, 17,93±0,2°, 18,41±0,2°, 20,67±0,2°, 22,80±0,2°, 29,64±0,2°, 33,36±0,2°.

В другом предпочтительном варианте осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы А дополнительно включает значения дифракционного угла 2θ (°), выбранные из следующей группы: 14,72±0,2°, 22,16±0,2°, 24,88±0,2°, 28,15±0,2°, 28,64±0,2°, 29,33±0,2°, 32,08±0,2°, 35,36±0,2°.

В другом предпочтительном варианте осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы А включает одно или несколько (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, более или все) значений дифракционного угла 2θ (°), выбранные из таблицы 6.

В другом предпочтительном варианте осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы А является практически такой, как показано на Фиг. 13.

В другом предпочтительном варианте осуществления кривая анализа дифференциальной сканирующей калориметрии кристаллической формы А имеет характеристический пик на 218,67±5°C.

В другом предпочтительном варианте осуществления кривая анализа дифференциальной сканирующей калориметрии кристаллической формы А имеет характеристический пик на 218,67±2°C (или 218,67±1°C).

В другом предпочтительном варианте осуществления кривая анализа дифференциальной сканирующей калориметрии кристаллической формы А является практически такой, как показано на Фиг. 14.

Вторым аспектом настоящего изобретения является создание фармацевтической композиции, содержащей фармацевтически приемлемую соль соединения формулы (I) или ее полиморф, которые описаны в первом аспекте, и фармацевтически приемлемый носитель.

Третьим аспектом настоящего изобретения является применение фармацевтически приемлемой соли соединения формулы (I) или ее полиморфа, которые описаны в первом аспекте, или фармацевтической композиции, описанной во втором аспекте, для получения

лекарственного средства для предотвращения или лечения заболеваний, связанных с CDK19.

В другом предпочтительном варианте осуществления заболеваниями, связанными с CDK19, являются раковые заболевания.

В другом предпочтительном варианте осуществления раковые заболевания представляют собой один или несколько видов раков, выбранных из следующей группы: немелкоклеточный рак легкого, мелкоклеточный рак легкого, аденокарцинома легкого, плоскоклеточный рак легкого, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, рак мочевого пузыря, рак печени, рак кожи, глиома, рак молочной железы, меланома, злокачественная глиома, рабдомиосаркома, рак яичников, астроцитомы, саркома Юинга, ретинобластома, эпителиально-клеточная карцинома, рак толстой кишки, рак почки, стромальная опухоль желудочно-кишечного тракта, лейкемия, гистиоцитарная лимфома и карцинома носоглотки.

Четвертым аспектом настоящего изобретения является создание способа получения фармацевтически приемлемой соли соединения формулы (I) или ее полиморфа, которые описаны в первом аспекте, где полиморф представляет собой кристаллическую форму I малеата соединения формулы (I), и способ включает стадию:

(1) соединение формулы (I) и малеиновую кислоту перемешивают в органическом растворителе с образованием кристаллической формы I малеата соединения формулы (I); где молярное соотношение соединения формулы (I) и малеиновой кислоты составляет 1:2.

В другом предпочтительном варианте осуществления на стадии (1) термин “перемешивают” означает, что: сначала перемешивают при 50-85 °C (предпочтительно 70-85 °C или 75-80 °C) (например, в течение 1-4 ч или 1-2 ч); потом указанную перемешанную систему охлаждают до 0-35 °C (предпочтительно 10-25 °C) и дополнительно перемешивают (например, 1-4 ч или 2-3 ч).

В другом предпочтительном варианте осуществления на стадии (1) органический растворитель представляет собой ацетонитрил, этанол или их комбинацию.

В другом предпочтительном варианте осуществления стадия (1) включает стадии:

(1-1) соединение формулы (I) растворяют в органическом растворителе с получением раствора 1 соединения формулы (I);

(1-2) малеиновую кислоту растворяют в органическом растворителе с получением раствора 2 малеиновой кислоты;

(1-3) раствор 1 соединения формулы (I) по каплям добавляют к раствору 2 малеиновой кислоты при 50-85 °C (предпочтительно 70-85 °C или 75-80 °C) и перемешивают (например, 1-4 ч или 1-2 ч); потом указанную перемешанную систему

охлаждают до 0-35 °C (предпочтительно 10-25 °C), дополнительно перемешивают (например, 1-4 ч или 2-3 ч) и отфильтровывают, а твердое вещество собирают для получения кристаллической формы I малеата соединения формулы (I).

В другом предпочтительном варианте осуществления на стадии (1) молярное соотношение соединения формулы (I) и малеиновой кислоты составляет 1:(1,5-3).

В другом предпочтительном варианте осуществления на стадии (1) молярное соотношение соединения формулы (I) и малеиновой кислоты составляет 1:(2-3), предпочтительно 1:(2,1-2,2).

В другом предпочтительном варианте осуществления на стадии (1-3) собранное после фильтрации твердое вещество промывают ацетонитрилом и высушивают для получения кристаллической формы I малеата соединения формулы (I).

Пятым аспектом настоящего изобретения является создание способа получения фармацевтически приемлемой соли соединения формулы (I) или ее полиморфа, которые описаны в первом аспекте, где полиморф представляет собой кристаллическую форму 1 малеата соединения формулы (I), и способ включает стадии:

(1) соединение формулы (I) и малеиновую кислоту перемешивают в органическом растворителе с образованием малеата соединения формулы (I); где молярное соотношение соединения формулы (I) и малеиновой кислоты составляет 1:2;

(2a) полученный на стадии (1) малеат соединения формулы (I) растворяют в первом кристаллизационном растворителе с получением раствора, содержащего малеат соединения формулы (I);

(3a) полученный на стадии (2a) раствор кристаллизуют и после кристаллизации отфильтровывают, а твердое вещество собирают для получения кристаллической формы 1 малеата соединения формулы (I).

В другом предпочтительном варианте осуществления стадия (3a) представляет собой стадию, где: полученный на стадии (2a) раствор кристаллизуют при 0-25 °C и после кристаллизации отфильтровывают, а твердое вещество собирают, таким образом получая кристаллическую форму 1 малеата соединения формулы (I).

В другом предпочтительном варианте осуществления стадия (3a) представляет собой стадию, где: полученный на стадии (2a) раствор кристаллизуют при 70-80 °C (предпочтительно 75 °C); после кристаллизации смесь охлаждают и отфильтровывают, а твердое вещество собирают для получения кристаллической формы 1 малеата соединения формулы (I).

В другом предпочтительном варианте осуществления стадия (3a) представляет собой стадию, где: полученный на стадии (2a) раствор кристаллизуют при 70-80 °C

(предпочтительно 75 °C); после кристаллизации смесь охлаждают до 0-30 °C (предпочтительно 0-15 °C или 2-10 °C) и отфильтровывают, а твердое вещество собирают для получения кристаллической формы 1 малеата соединения формулы (I).

В другом предпочтительном варианте осуществления на стадии (3a) собранное после фильтрации твердое вещество высушивают при 55-65 °C (предпочтительно 60 °C) для получения кристаллической формы 1 малеата соединения формулы (I).

В другом предпочтительном варианте осуществления на стадии (3a) собранное после фильтрации твердое вещество также могут перекристаллизовывать один или два раза для получения кристаллической формы 1. Необязательно в ходе процесса перекристаллизации могут добавлять затравочные кристаллы кристаллической формы 1.

В другом предпочтительном варианте осуществления полученный на стадии (1) малеат соединения формулы (I) представляет собой кристаллическую форму I малеата соединения формулы (I), полученную на стадии (1).

В другом предпочтительном варианте осуществления на стадии (1) термин “перемешивают” означает, что: сначала перемешивают при 50-85 °C (предпочтительно 70-85 °C или 75-80 °C) (например, в течение 1-4 ч или 1-2 ч); потом указанную перемешанную систему охлаждают до 0-35 °C (предпочтительно 10-25 °C) и дополнительно перемешивают (например, 1-4 ч или 2-3 ч).

В другом предпочтительном варианте осуществления на стадии (1) органический растворитель представляет собой ацетонитрил, этанол или их комбинацию.

В другом предпочтительном варианте осуществления первый кристаллизационный растворитель представляет собой ацетонитрил или смешанный растворитель из ацетонитрила и воды.

В другом предпочтительном варианте осуществления первый кристаллизационный растворитель представляет собой смешанный растворитель из ацетонитрила и воды.

В другом предпочтительном варианте осуществления первый кристаллизационный растворитель представляет собой смешанный растворитель из ацетонитрила и воды; где объемное соотношение ацетонитрила и воды составляет от 50:1 до 1:1 (предпочтительно от 50:1 до 10:1); предпочтительно от 40:1 до 1:1 (предпочтительно от 40:1 до 10:1); более предпочтительно от 30:1 до 1:1 (предпочтительно от 30:1 до 10:1) или от 25:1 до 1:1 (предпочтительно от 25:1 до 4:1 или от 25:1 до 15:1).

В другом предпочтительном варианте осуществления стадия (2a) включает стадию: в атмосфере азота малеат соединения формулы (I) смешивают с первым кристаллизационным растворителем и потом растворяют при температуре рефлюкса с получением раствора, содержащего малеат соединения формулы (I).

В другом предпочтительном варианте осуществления стадию (3a) проводят в атмосфере азота.

В другом предпочтительном варианте осуществления стадия (1) включает стадии:

(1-1) соединение формулы (I) растворяют в органическом растворителе с получением раствора 1 соединения формулы (I);

(1-2) малеиновую кислоту растворяют в органическом растворителе с получением раствора 2 малеиновой кислоты;

(1-3) сначала раствор 1 соединения формулы (I) по каплям добавляют к раствору 2 малеиновой кислоты при 50-85 °C (предпочтительно 70-85 °C или 75-80 °C) и перемешивают (например, в течение 1-4 ч или 1-2 ч); потом указанную перемешанную систему охлаждают до 0-35 °C (предпочтительно 10-25 °C), дополнительно перемешивают (например, 1-4 ч или 2-3 ч) и потом отфильтровывают, а твердое вещество собирают для получения кристаллической формы I малеата соединения формулы (I).

В другом предпочтительном варианте осуществления на стадии (1) молярное соотношение соединения формулы (I) и малеиновой кислоты составляет 1:(1,5-3).

В другом предпочтительном варианте осуществления на стадии (1) молярное соотношение соединения формулы (I) и малеиновой кислоты составляет 1:(2-3), предпочтительно 1:(2,1-2,2).

В другом предпочтительном варианте осуществления на стадии (1-3) собранное после фильтрации твердое вещество промывают ацетонитрилом и высушивают для получения кристаллической формы I малеата соединения формулы (I).

Шестым аспектом настоящего изобретения является создание способа получения фармацевтически приемлемой соли соединения формулы (I) или ее полиморфа, которые описаны в первом аспекте, где полиморф представляет собой кристаллическую форму 2 малеата соединения формулы (I), и способ включает стадии:

(1) соединение формулы (I) и малеиновую кислоту перемешивают в органическом растворителе с образованием малеата соединения формулы (I); где молярное соотношение соединения формулы (I) и малеиновой кислоты составляет 1:2;

(2b) полученный на стадии (1) малеат соединения формулы (I) перемешивают во втором кристаллизационном растворителе при 0-50 °C (предпочтительно 10-30 °C или 20-25 °C) (например, в течение 6-36 ч или 8-24 ч) и потом отфильтровывают, а твердое вещество собирают для получения кристаллической формы 2 малеата соединения формулы (I).

В другом предпочтительном варианте осуществления на стадии (2b) собранное после фильтрации твердое вещество высушивают при 35-55 °C (предпочтительно 40-50 °C) для получения кристаллической формы 2 малеата соединения формулы (I).

В другом предпочтительном варианте осуществления полученный на стадии (1) малеат соединения формулы (I) представляет собой кристаллическую форму I малеата соединения формулы (I), полученную на стадии (1).

В другом предпочтительном варианте осуществления на стадии (1) термин “перемешивают” означает, что: сначала перемешивают при 50-85 °C (предпочтительно 70-85 °C или 75-80 °C) (например, в течение 1-4 ч или 1-2 ч); потом указанную перемешанную систему охлаждают до 0-35 °C (предпочтительно 10-25 °C) и дополнительно перемешивают (например, 1-4 ч или 2-3 ч).

В другом предпочтительном варианте осуществления на стадии (1) органический растворитель представляет собой ацетонитрил, этанол или их комбинацию.

В другом предпочтительном варианте осуществления второй кристаллизационный растворитель представляет собой метил-трет-бутиловый эфир (МТБЭ), этилацетат или их комбинацию.

В другом предпочтительном варианте осуществления стадия (1) включает стадии:

(1-1) соединение формулы (I) растворяют в органическом растворителе с получением раствора 1 соединения формулы (I);

(1-2) малеиновую кислоту растворяют в органическом растворителе с получением раствора 2 малеиновой кислоты;

(1-3) сначала раствор 1 соединения формулы (I) по каплям добавляют к раствору 2 малеиновой кислоты при 50-85 °C (предпочтительно 70-85 °C или 75-80 °C) и перемешивают (например, в течение 1-4 ч или 1-2 ч); потом указанную перемешанную систему охлаждают до 0-35 °C (предпочтительно 10-25 °C), дополнительно перемешивают (например, 1-4 ч или 2-3 ч) и потом отфильтровывают, а твердое вещество собирают для получения кристаллической формы I малеата соединения формулы (I).

В другом предпочтительном варианте осуществления на стадии (1) молярное соотношение соединения формулы (I) и малеиновой кислоты составляет 1:(1,5-3).

В другом предпочтительном варианте осуществления на стадии (1) молярное соотношение соединения формулы (I) и малеиновой кислоты составляет 1:(2-3), предпочтительно 1:(2,1-2,2).

В другом предпочтительном варианте осуществления на стадии (1-3) собранное после фильтрации твердое вещество промывают ацетонитрилом и высушивают для получения кристаллической формы I малеата соединения формулы (I).

Седьмым аспектом настоящего изобретения является создание способа получения фармацевтически приемлемой соли соединения формулы (I) или ее полиморфа, которые описаны в первом аспекте, где полиморф представляет собой кристаллическую форму 3 малеата соединения формулы (I), и способ включает стадии:

(1) соединение формулы (I) и малеиновую кислоту перемешивают в органическом растворителе с образованием малеата соединения формулы (I); где молярное соотношение соединения формулы (I) и малеиновой кислоты составляет 1:2;

(2с) полученный на стадии (1) малеат соединения формулы (I) перемешивают в третьем кристаллизационном растворителе при 45-55 °C (предпочтительно 50 °C) (например, в течение 6-48 ч или 12-36 ч) и потом отфильтровывают, а твердое вещество собирают для получения кристаллической формы 3 малеата соединения формулы (I).

В другом предпочтительном варианте осуществления на стадии (2с) собранное после фильтрации твердое вещество высушивают для получения кристаллической формы 3 малеата соединения формулы (I).

В другом предпочтительном варианте осуществления полученный на стадии (1) малеат соединения формулы (I) представляет собой кристаллическую форму I малеата соединения формулы (I), полученную на стадии (1).

В другом предпочтительном варианте осуществления на стадии (1) термин “перемешивают” означает, что: сначала перемешивают при 50-85 °C (предпочтительно 70-85 °C или 75-80 °C) (например, в течение 1-4 ч или 1-2 ч); потом указанную перемешанную систему охлаждают до 0-35 °C (предпочтительно 10-25 °C) и дополнительно перемешивают (например, 1-4 ч или 2-3 ч).

В другом предпочтительном варианте осуществления на стадии (1) органический растворитель представляет собой ацетонитрил, этанол или их комбинацию.

В другом предпочтительном варианте осуществления третий кристаллизационный растворитель представляет собой смешанный растворитель из ацетона и воды.

В другом предпочтительном варианте осуществления третий кристаллизационный растворитель представляет собой смешанный растворитель из ацетона и воды; где объемное соотношение ацетона и воды составляет от 20:1 до 5:1, предпочтительно от 15:1 до 10:1.

В другом предпочтительном варианте осуществления стадия (1) включает стадии:

(1-1) соединение формулы (I) растворяют в органическом растворителе с получением раствора 1 соединения формулы (I);

(1-2) малеиновую кислоту растворяют в органическом растворителе с получением раствора 2 малеиновой кислоты;

(1-3) сначала раствор 1 соединения формулы (I) по каплям добавляют к раствору 2 малеиновой кислоты при 50-85 °C (предпочтительно 70-85 °C или 75-80 °C) и перемешивают (например, в течение 1-4 ч или 1-2 ч); потом указанную перемешанную систему охлаждают до 0-35 °C (предпочтительно 10-25 °C), дополнительно перемешивают (например, 1-4 ч или 2-3 ч) и потом отфильтровывают, а твердое вещество собирают для получения кристаллической формы I малеата соединения формулы (I).

В другом предпочтительном варианте осуществления на стадии (1) молярное соотношение соединения формулы (I) и малеиновой кислоты составляет 1:(1,5-3).

В другом предпочтительном варианте осуществления на стадии (1) молярное соотношение соединения формулы (I) и малеиновой кислоты составляет 1:(2-3), предпочтительно 1:(2,1-2,2).

В другом предпочтительном варианте осуществления на стадии (1-3) собранное после фильтрации твердое вещество промывают ацетонитрилом и высушивают для получения кристаллической формы I малеата соединения формулы (I).

Восьмым аспектом настоящего изобретения является создание способа получения фармацевтически приемлемой соли соединения формулы (I) или ее полиморфа, которые описаны в первом аспекте, где полиморф представляет собой кристаллическую форму 4 малеата соединения формулы (I), и способ включает стадии:

(1) соединение формулы (I) и малеиновую кислоту перемешивают в органическом растворителе с образованием малеата соединения формулы (I); где молярное соотношение соединения формулы (I) и малеиновой кислоты составляет 1:2;

(2d) полученный на стадии (1) малеат соединения формулы (I) перемешивают в четвертом кристаллизационном растворителе при 20-60 °C (предпочтительно 25-50 °C) (например, в течение 6-48 ч или 12-36 ч) и потом отфильтровывают, а твердое вещество собирают для получения кристаллической формы 4 малеата соединения формулы (I).

В другом предпочтительном варианте осуществления на стадии (2d) собранное после фильтрации твердое вещество высушивают для получения кристаллической формы 4 малеата соединения формулы (I).

В другом предпочтительном варианте осуществления полученный на стадии (1) малеат соединения формулы (I) представляет собой кристаллическую форму I малеата соединения формулы (I), полученную на стадии (1).

В другом предпочтительном варианте осуществления на стадии (1) термин “перемешивают” означает, что: сначала перемешивают при 50-85 °C (предпочтительно 70-85 °C или 75-80 °C) (например, в течение 1-4 ч или 1-2 ч); потом указанную

перемешанную систему охлаждают до 0-35 °С (предпочтительно 10-25 °С) и дополнительно перемешивают (например, 1-4 ч или 2-3 ч).

В другом предпочтительном варианте осуществления на стадии (1) органический растворитель представляет собой ацетонитрил, этанол или их комбинацию.

В другом предпочтительном варианте осуществления четвертый кристаллизационный растворитель представляет собой этанол, изопропанол, смешанный растворитель из этанола и воды или смешанный растворитель из изопропанола и воды.

В другом предпочтительном варианте осуществления четвертый кристаллизационный растворитель представляет собой смешанный растворитель из этанола и воды; где объемное соотношение этанола и воды составляет от 20:1 до 5:1, предпочтительно от 15:1 до 10:1.

В другом предпочтительном варианте осуществления четвертый кристаллизационный растворитель представляет собой смешанный растворитель из изопропанола и воды; где объемное соотношение изопропанола и воды составляет от 20:1 до 5:1, предпочтительно от 15:1 до 10:1.

В другом предпочтительном варианте осуществления стадия (1) включает стадии:

(1-1) соединение формулы (I) растворяют в органическом растворителе с получением раствора 1 соединения формулы (I);

(1-2) малеиновую кислоту растворяют в органическом растворителе с получением раствора 2 малеиновой кислоты;

(1-3) сначала раствор 1 соединения формулы (I) по каплям добавляют к раствору 2 малеиновой кислоты при 50-85 °С (предпочтительно 70-85 °С или 75-80 °С) и перемешивают (например, в течение 1-4 ч или 1-2 ч); потом указанную перемешанную систему охлаждают до 0-35 °С (предпочтительно до 10-25 °С), дополнительно перемешивают (например, 1-4 ч или 2-3 ч) и потом отфильтровывают, а твердое вещество собирают для получения кристаллической формы I малеата соединения формулы (I).

В другом предпочтительном варианте осуществления на стадии (1) молярное соотношение соединения формулы (I) и малеиновой кислоты составляет 1:(1,5-3).

В другом предпочтительном варианте осуществления на стадии (1) молярное соотношение соединения формулы (I) и малеиновой кислоты составляет 1:(2-3), предпочтительно 1:(2,1-2,2).

В другом предпочтительном варианте осуществления на стадии (1-3) собранное после фильтрации твердое вещество промывают ацетонитрилом и высушивают для получения кристаллической формы I малеата соединения формулы (I).

Девятым аспектом настоящего изобретения является создание способа получения фармацевтически приемлемой соли соединения формулы (I) или ее полиморфа, которые описаны в первом аспекте, где полиморф представляет собой кристаллическую форму А фумарата соединения формулы (I), и способ включает стадии:

(a) соединение формулы (I) и фумаровую кислоту перемешивают в органическом растворителе при 40-60 °C (предпочтительно 45-55 °C) (например, в течение 0,1-2 ч или 0,5-1 ч);

(b) потом указанную перемешанную систему охлаждают до 10-30 °C (предпочтительно 20-25 °C) и дополнительно перемешивают (например, в течение 0,5-3 ч или 1-2 ч), и потом отфильтровывают, а твердое вещество собирают для получения кристаллической формы А фумарата соединения формулы (I).

В другом предпочтительном варианте осуществления метод включает стадии:

(i) соединение формулы (I) растворяют в органическом растворителе (таком как ацетонитрил) с получением раствора 1' соединения формулы (I);

(ii) фумаровую кислоту растворяют в органическом растворителе (например, этанол) с получением раствора 2' фумаровой кислоты;

(iii) раствор 1' соединения формулы (I) по каплям добавляют к раствору 2' фумаровой кислоты при 40-60 °C (предпочтительно 45-55 °C) и перемешивают (например, в течение 1-4 ч или 1-2 ч), потом указанную перемешанную систему охлаждают до 10-30 °C (предпочтительно 20-25 °C) и дополнительно перемешивают (например, 1-4 ч или 2-3 ч), и отфильтровывают, а твердое вещество собирают для получения кристаллической формы А фумарата соединения формулы (I).

В другом предпочтительном варианте осуществления на каждой стадии органический растворитель представляет собой независимо ацетонитрил, этанол или их комбинацию.

В другом предпочтительном варианте осуществления молярное соотношение соединения формулы (I) и фумаровой кислоты составляет 1:(0,5-0,7), предпочтительно 1:(0,5-0,6).

В другом предпочтительном варианте осуществления собранное после фильтрации твердое вещество промывают ацетонитрилом и высушивают (например, при 45-55 °C или 50 °C) для получения кристаллической формы А фумарата соединения формулы (I).

Главные преимущества настоящего изобретения включают:

После долгого и глубокого исследования авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что из многих видов солей малеат или фумарат соединения формулы (I) обладает хорошими физическими и химическими свойствами. Поэтому в

настоящем изобретении создают множественные полиморфы малеата или фумарата соединения формулы (I), которые, соответственно, представляют собой кристаллическую форму I, кристаллическую форму 1, кристаллическую форму 2, кристаллическую форму 3, кристаллическую форму 4 малеата соединения формулы (I) и кристаллическую форму A малеата соединения формулы (I). Полиморфы по настоящему изобретению обладают высокой стабильностью, высокой растворимостью, но плохо впитывают влагу, и устраняют дефекты свободного основания, такие как низкая растворимость, высокая гигроскопичность и низкая стабильность. Кроме того полиморфы по настоящему изобретению сохраняют способность к хорошему ингибированию CDK9, благодаря чему их могут дополнительно разрабатывать в качестве лекарственного средства для предотвращения и лечения заболеваний, связанных с CDK9.

Следует понимать, что в объеме настоящего изобретения вышеупомянутые технические признаки настоящего изобретения и технические признаки, конкретно описанные далее (например, варианты осуществления), могут комбинировать друг с другом для формирования нового или предпочтительного технического решения. Из-за ограничений по размеру, оно здесь не приводится.

Описание фигур

Фиг. 1 представляет собой XRPD дифрактограмму (XRPD – X-Ray Powder Diffraction – порошковая рентгеновская дифракция; дифрактограмма, полученная в результате порошковой рентгеновской дифрактометрии) кристаллической формы 1 малеата соединения формулы (I), полученной в Примере 2.

Фиг. 2 представляет собой кривую ДСК (кривую, полученную в результате дифференциальной сканирующей калориметрии) кристаллической формы 1 малеата соединения формулы (I), полученной в Примере 2.

Фиг. 3 представляет собой кривую ТГА (кривую, полученную в результате термогравиметрического анализа) кристаллической формы 1 малеата соединения формулы (I), полученной в Примере 2.

Фиг. 4 представляет собой ИК (инфракрасный) спектр (спектр, полученный в результате ИК-спектроскопии) кристаллической формы 1 малеата соединения формулы (I), полученной в Примере 2.

Фиг. 5 представляет собой XRPD дифрактограмму кристаллической формы 2 малеата соединения формулы (I), полученной в Примере 3.

Фиг. 6 представляет собой кривую ДСК кристаллической формы 2 малеата соединения формулы (I), полученной в Примере 3.

Фиг. 7 представляет собой кривую ТГА кристаллической формы 2 малеата соединения формулы (I), полученной в Примере 3.

Фиг. 8 представляет собой ИК спектр кристаллической формы 2 малеата соединения формулы (I), полученной в Примере 3.

Фиг. 9 представляет собой XRPD дифрактограмму кристаллической формы 3 малеата соединения формулы (I), полученной в Примере 4.

Фиг. 10 представляет собой кривую ДСК кристаллической формы 3 малеата соединения формулы (I), полученной в Примере 4.

Фиг. 11 представляет собой XRPD дифрактограмму кристаллической формы 4 малеата соединения формулы (I), полученной в Примере 5.

Фиг. 12 представляет собой кривую ДСК кристаллической формы 4 малеата соединения формулы (I), полученной в Примере 5.

Фиг. 13 представляет собой XRPD дифрактограмму кристаллической формы А fumarата соединения формулы (I), полученной в Примере 9.

Фиг. 14 представляет собой кривую ДСК кристаллической формы А fumarата соединения формулы (I), полученной в Примере 9.

Фиг. 15 представляет собой кривую DSV (ДСП – динамическая сорбция паров) кристаллической формы 1 малеата соединения формулы (I), полученного в Примере 2.

Фиг. 16 представляет собой кривую ДСП кристаллической формы А fumarата соединения формулы (I), полученного в Примере 9.

Фиг. 17 представляет собой XRPD дифрактограмму кристаллической формы I малеата соединения формулы (I), полученной в Примере 1.

Фиг. 18 представляет собой кривую ДСК кристаллической формы I малеата соединения формулы (I), полученной в Примере 1.

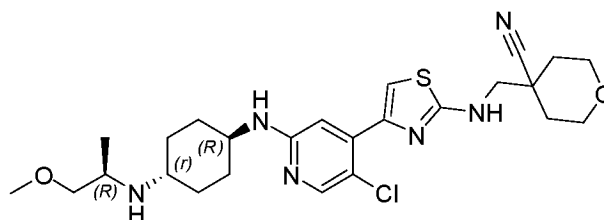
Фиг. 19 представляет собой XRPD дифрактограмму свободного основания соединения формулы (I).

Фиг. 20 представляет собой кривую ДСП свободного основания соединения формулы (I).

ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

Соединение формулы (I) по настоящему изобретению

Соединение формулы (I) по настоящему изобретению представлено в виде следующей формулы:



Название соединения – 4-(((4-(5-хлор-2-(((1R,4r)-4-(((R)-1-метоксипропил-2-ил)амино)циклогексил)амино)пиридин-4-ил)тиазол-2-ил)амино)метил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбонитрил или 4-[[[4-[5-хлор-2-[[транс-4-[[[(1R)-2-метокси-1-метилэтил]амино]циклогексил]амино]-4-пиридил]-2-триазолил]амино]метил]-тетрагидро-2H-пиран-4-циано. Конкретный способ получения соединения может относиться к способу получения в Примере 1 в документе CN108727363A, а соединения могут применять для ингибирования активности циклинзависимых киназ (CDK) и циклинов, особенно активности CDK9.

В настоящем изобретении термины “соединение формулы (I)” и “свободное основание соединения формулы (I)” могут использоваться как взаимозаменяемые.

Полиморфы по настоящему изобретению

Твердые вещества существуют либо в аморфной форме, либо в кристаллической форме. В случае кристаллической формы, молекулы расположены в узлах трехмерной решетки. Когда соединение кристаллизуется из раствора или суспензии, оно может кристаллизоваться в разных пространственных структурных решетках (данное свойство называется “полиморфизм”) с образованием кристаллов с различными кристаллическими формами. Эти различные кристаллические формы известны как “полиморфы”. Разные полиморфы данного вещества могут отличаться друг от друга по одному или нескольким физическим свойствам (таким как растворимость и скорость растворения, истинный удельный вес, форма кристалла, способ упаковки, текучесть и/или стабильность твердой фазы).

Достигнуть “кристаллизации” можно манипулированием раствором таким образом, чтобы превысить предел растворимости интересующего соединения, тем самым завершая кристаллизацию в производственных масштабах. Это можно осуществить различными способами, например, растворяя соединение при относительно высокой температуре, а потом охлаждая раствор ниже предела насыщения, или уменьшая объем жидкости путем кипячения, выпаривания при атмосферном давлении, вакуумной сушкой или некоторыми другими способами. Альтернативно, растворимость интересующего соединения можно уменьшить путем добавления анти-растворителя или растворителя, в котором соединение обладает низкой растворимостью, или смеси таких растворителей.

Другой альтернативой является регулирование pH для снижения растворимости. Подробное описание кристаллизации можно найти в книге Crystallization, Third Edition, J W Mullens, Butterworth-Heinemann Ltd., 1993, ISBN 0750611294 (Дж. Муллин, Кристаллизация, 3-е издание, Изд. Баттерворс-Хейнеман, 1993, ISBN 0750611294).

Достигнуть “кристаллизации” можно смешиванием соединения формулы (I) с соответствующей кислотой или раствором соответствующей кислоты в подходящем растворителе с образованием мутной жидкости, или смешиванием соединения формулы (I) с подходящим растворителем с образованием мутной жидкости, а потом перемешиванием для получения кристаллических форм. Вода или органические растворители могут быть подходящими растворителями.

Достигнуть “кристаллизации” можно помещая раствор соединения формулы (I) или раствор, содержащий соединение формулы (I), и соответствующую кислоту при определенной температуре и медленно выпаривая растворитель для получения кристаллических форм.

В контексте настоящего изобретения термины “добавляя антирастворитель” или “добавляя анти-растворитель” относятся к способу получения кристаллических форм путем добавления другого подходящего растворителя к раствору соединения формулы (I).

Если образование соли и кристаллизация желательны в одно и то же время, если соль хуже растворима в реакционной среде, чем исходный материал, то добавление подходящей кислоты или основания может привести к прямой кристаллизации желаемой соли. Также в среде с меньшей растворимостью в конечной желаемой форме, чем в реактивах, конечный продукт будет непосредственно кристаллизоваться во время завершения реакции синтеза.

Оптимизация кристаллизации может включать внесение в кристаллизационную среду кристаллов желаемых форм в виде затравок. Кроме того, во многих способах кристаллизации применяют комбинации приведенных выше стратегий. Одним из примеров является растворение интересующего соединения в растворителе при высокой температуре, а потом добавление подходящего объема анти-растворителя контролируемым способом, чтобы система находилась как раз ниже уровня насыщения. В этот момент могут добавлять затравочный кристалл желаемой формы (и при этом сохраняется целостность затравочного кристалла), а потом систему охлаждают для завершения кристаллизации.

В контексте настоящего изобретения, термины “кристалл по настоящему изобретению”, “кристаллическая форма по настоящему изобретению”, “полиморф по настоящему изобретению” и т. п. могут использоваться как взаимозаменяемые.

В контексте настоящего изобретения, термин “полиморф по настоящему изобретению” включает полиморфы соединения формулы (I) или фармацевтически приемлемой соли (например, малеат, фумарат), а так же включает разные полиморфы одной и той же соли.

Предпочтительно полиморфы по настоящему изобретению включают (но не ограничиваются ими): кристаллическую форму I, кристаллическую форму 1, кристаллическую форму 2, кристаллическую форму 3 или кристаллическую форму 4 малеата соединения формулы (I), и кристаллическую форму A фумарата соединения формулы (I).

В контексте настоящего изобретения определенные кристаллические формы могут преобразовывать друг в друга, поэтому настоящее изобретение также создает способ преобразования кристаллических форм друг в друга.

Идентификация и свойства полиморфов

В контексте настоящего изобретения после получения полиморфа соединения формулы (I) изучают его свойства следующими способами и инструментами, например, порошковой рентгеновской дифрактометрией (XRD), анализом дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), ТГА, ИК и т. д.

Порошковая рентгеновская дифрактометрия: способ определения порошковой рентгеновской дифракции кристаллической формы известен в области техники. Например, порошковый рентгеновский дифрактометр применяют для получения дифрактограммы на мишени с медным излучением со скоростью сканирования 2° в минуту.

Полиморф соли соединения формулы (I) по настоящему изобретению обладает конкретной кристаллической формой и имеет конкретные характеристические пики на порошковой рентгеновской (XRPD) дифрактограмме.

Дифференциальная сканирующая калориметрия, также известная как “дифференциальный калориметрический сканирующий анализ” (ДСК), представляет собой метод, измеряющий взаимосвязь между разницей энергий и температурой в измеряемом веществе или эталонном веществе в ходе нагревания. Положение пика, форма и число пиков на кривой ДСК относится к природе вещества, поэтому кривую можно использовать для качественной идентификации вещества. Этот метод обычно применяется в данной области техники для определения температуры фазового перехода, температуры стеклования, теплового эффекта реакции и других параметров веществ.

Фармацевтическая композиция и ее применения

Активный ингредиент по настоящему изобретению представляет собой полиморф по настоящему изобретению, например, малеат соединения формулы (I) или ее полиморф или фумарат соединения формулы (I) или ее полиморф.

Активный ингредиент по настоящему изобретению могут применять для ингибирования активности циклинзависимых киназ (CDK) и циклинов, особенно активности CDK9. Таким образом, активный ингредиент по настоящему изобретению и фармацевтическую композицию, содержащую активный ингредиент по настоящему изобретению, могут применять для лечения или предотвращения заболеваний, связанных с CDK9, таких как рак, включая (но не ограничиваясь ими) одно или несколько заболеваний, выбранных из следующей группы: немелкоклеточный рак легкого, мелкоклеточный рак легкого, аденокарцинома легкого, плоскоклеточный рак легкого, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, рак мочевого пузыря, рак печени, рак кожи, глиома, рак молочной железы, меланома, злокачественная глиома, рабдомиосаркома, рак яичников, астроцитомы, саркома Юинга, ретинобластома, эпителиально-клеточная карцинома, рак толстой кишки, рак почки, стромальная опухоль желудочно-кишечного тракта, лейкемия, гистиоцитарная лимфома и карцинома носоглотки.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит активный ингредиент по настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению также может содержать другие необязательно терапевтические агенты.

В контексте настоящего изобретения, термин “фармацевтически приемлемый носитель” относится к нетоксичному, инертному, твердому, полутвердому веществу или жидкому наполнителю, разбавителю, упаковочному материалу или вспомогательному средству или любому типу эксципиента, который совместим с пациентом, предпочтительно млекопитающим, более предпочтительно человеком, и подходит для доставки активного агента к цели без прекращения активности агента.

В ходе лечения лекарственное средство по настоящему изобретению могут применять отдельно или в комбинации с одним или несколькими другими терапевтическими агентами в зависимости от ситуации. Комбинирование применения может представлять собой одновременное введение одного или нескольких других терапевтических агентов с применением лекарственного средства по настоящему изобретению или введение одного или нескольких других терапевтических агентов до или после применения лекарственного средства по настоящему изобретению.

Обычно, активный ингредиент по настоящему изобретению могут вводить в подходящей лекарственной форме с одним или несколькими фармацевтическими носителями. Эти лекарственные формы пригодны для перорального, ректального, местного, интраорального или других парентеральных введений (например, подкожного, внутримышечного, внутривенного и т. д.). Вышеупомянутые лекарственные формы могут получать обычными фармацевтическими способами из активного ингредиента по настоящему изобретению и одного или нескольких носителей или эксципиентов. Вышеупомянутый носитель должен быть совместим с активным ингредиентом или другими вспомогательными материалами по настоящему изобретению. Для твердых лекарственных средств обычно применяют нетоксичные носители, включая, но не ограничиваясь ими, маннит, лактозу, крахмал, стеарат магния, целлюлозу, глюкозу, сахарозу и т. п. Носители для жидких лекарственных средств включают воду (предпочтительно стерильную воду для инъекции), физиологический раствор, водный раствор глюкозы, этиленгликоль, полиэтиленгликоль и т. п. Активный ингредиент по настоящему изобретению может образовывать раствор или суспензию с вышеупомянутым носителем.

Фармацевтическую композицию по настоящему изобретению формируют, количественно рассчитывают и вводят способом, соответствующим стандартам медицинской практики. Термин “терапевтически эффективное количество” активного ингредиента по настоящему изобретению определяется факторами, такими как конкретное состояние, подлежащее лечению, индивидуум, подлежащий лечению, причина состояния, цель лекарственного средства и способ введения.

В контексте настоящего изобретения, термин “терапевтически эффективное количество” относится к количеству, которое может вызывать функционирование или активность у пациентов (например, людей и/или животных), и которое могут принимать люди и/или животные.

Терапевтически эффективное количество фармацевтической композиции по настоящему изобретению или активного ингредиента, содержащегося в фармацевтической композиции, составляет предпочтительно 0,1 мг - 5 г/кг (на вес тела). Обычно, что касается дозы, применяемой для лечения взрослых, вводимая доза обычно находится в пределах 0,02-5000 мг/сутки, например, около 1-1500 мг/сутки. Доза может быть одной или дозой с одновременным введением, или отдельными дозами через соответствующие интервалы, например, две, три, четыре или более отдельных доз в сутки. Специалистам в данной области техники понятно, что хотя выше и приведен интервал, но

конкретное эффективное количество могут соответствующим образом отрегулировать в соответствии с состоянием пациента и в связи с диагнозом врача.

В контексте настоящего изобретения, термин “пациент” относится к животным, предпочтительно млекопитающим, более предпочтительно человеку. Термин “млекопитающее” относится к теплокровным позвоночным млекопитающим, включая кошек, собак, кроликов, медведей, лис, волков, обезьян, оленей, крыс, свиней и людей.

В контексте настоящего изобретения, термин “лечение” относится к уменьшению, замедлению прогрессирования, ослаблению, предотвращению или сохранению существующего заболевания или состояния (например, рака). Термин “лечение” также включает излечение одного или нескольких симптомов заболевания или состояния, предотвращающее его развитие или облегчающее его до определенной степени.

Активный ингредиент по настоящему изобретению могут получать различными синтетическими способами, хорошо известными специалистам в данной области техники, включая конкретные варианты осуществления, перечисленные ниже, варианты осуществления, сформированные комбинированием их с другими химическими способами синтеза, и хорошо известные специалистам в данной области техники эквивалентные альтернативы. Предпочтительные варианты реализации включают, но не ограничиваются ими, варианты осуществления настоящего изобретения.

Настоящее изобретение будет дополнительно проиллюстрировано ниже с учетом конкретных вариантов осуществления. Следует понимать, что эти варианты осуществления применяют только для иллюстрации настоящего изобретения, а не для ограничения объема настоящего изобретения. В последующих примерах в экспериментальных способах без указания конкретных условий обычно применяют стандартные условия или условия, рекомендованные производителем. Если не указано иное, проценты и части рассчитывают по массе.

Если не указано иное, термины, используемые в контексте настоящего изобретения, имеют те же самые значения, что и термины, известные специалистам в данной области техники.

Если не указано иное, любые реактивы или инструменты, применяемые в контексте настоящего изобретения, являются коммерчески доступными.

Любой способ или материал, схожий или эквивалентный по содержанию с описанным в контексте настоящего изобретения, могут применять в настоящем изобретении.

В контексте настоящего изобретения, термин “комнатная температура” обычно обозначает 4-30 °C, предпочтительно 25±5 °C.

Сокращения: ACN обозначает ацетонитрил.

Свободное основание соединения формулы (I) с чистотой 99,99% получали согласно способу получения в Примере 1 в документе CN108727363A, которое проверяли с помощью XRPD и обнаружили, что свободное основание соединения формулы (I) аморфно. XRPD дифрактограмма приведена на Фиг. 19.

Пример 1 Получение малеата соединения Формулы (I)

34,4 г свободного основания соединения формулы (I) растворяли в 150 мл ацетонитрила в качестве раствора свободного основания для применения. В реакционную колбу добавляли 300 мл ацетонитрила, а потом добавляли 16,9 г (2,2 экв.) малеиновой кислоты. После того, как смесь нагревали до 75 примерно 80 °C и растворяли, добавляли по каплям вышеуказанный раствор свободного основания. После добавления смесь перемешивали в течение 1 примерно 2 ч, потом охлаждали до комнатной температуры, дополнительно перемешивали в течение 2 ч и отфильтровывали с отсасыванием (при пониженном давлении). Фильтрационный кек промывали 300 мл ацетонитрила и высушивали для получения 44 г кристаллической формы I малеата соединения формулы (I), в которой молярное соотношение соединения формулы (I) и малеиновой кислоты составляет 1:2. Продукт определяли с помощью XRPD и ДСК. Результат XRPD кристаллической формы I показан на Фиг. 17 и в таблице 1. Результат ДСК кристаллической формы I показан на Фиг. 18.

Таблица 1

№ Пика	2 θ [°]	d [Å]	Относительная интенсивность %
1	5,00	17,6641	70,4
2	5,40	16,3505	100,0
3	6,72	13,1432	11,5
4	8,64	10,2211	24,5
5	9,80	9,0189	21,6
6	10,73	8,2394	12,6
7	11,16	7,9191	16,8
8	13,61	6,5019	9,6

9	14,23	6,2192	39,1
10	15,04	5,8860	26,0
11	16,60	5,3358	19,6
12	17,40	5,0919	25,7
13	18,13	4,8898	17,0
14	18,72	4,7372	9,1
15	19,64	4,5170	32,5
16	20,41	4,3486	34,9
17	22,40	3,9658	89,7
18	23,28	3,8186	65,2
19	24,72	3,5983	14,0
20	27,09	3,2892	30,9
21	28,40	3,1398	13,1
22	31,00	2,8826	12,9

Пример 1.1 Получение малеата соединения Формулы (I)

Взвешивали 200 мг свободного основания соединения формулы (I), которые добавляли в реакционную колбу, а 10 мл ацетонитрила добавляли для его растворения. После того, как смесь нагревали до 50 °С, при перемешивании добавляли по каплям 0,33М раствор малеиновой кислоты (2,1 экв.) в ацетонитриле. После перемешивания в течение 1 ч смесь охлаждали до комнатной температуры, дополнительно перемешивали в течение 1 ч и отфильтровывали. Фильтрационный кек промывали небольшим количеством ацетонитрила и высушивали для получения 255 мг беловатого твердого вещества с выходом 88,2%. Продукт определяли с помощью XRPD и ДСК. Установлено, что продукт представляет собой кристаллическую форму I соли малеата соединения формулы (I), в которой молярное соотношение соединения формулы (I) и малеиновой кислоты составляет 1:2. Результат XRPD практически показан на Фиг. 17 и в таблице 1. Результат ДСК практически показан на Фиг. 18. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆ (диметилсульфоксид)) δ 8,35 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,12 (t, J = 6,3 Гц, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,77

(d, $J = 7,4$ Гц, 1H), 6,15 (s, 4H), 3,92 (m, 2H), 3,67 (d, $J = 6,3$ Гц, 2H), 3,60 (s, 1H), 3,57 ~ 3,41 (m, 5H), 3,35 (s, 3H), 3,13 (s, 1H), 2,05 (d, $J = 10,9$ Гц, 4H), 1,87 (d, $J = 13,5$ Гц, 2H), 1,73 ~ 1,66 (m, 2H), 1,50 ~ 1,37 (m, 2H), 1,28 (m, 2H), 1,21 (d, $J = 6,4$ Гц, 3H).

Пример 2 Получение кристаллической формы 1 малеата соединения Формулы (I)

В реакционную колбу добавляли 34 г малеата соединения формулы (I), полученного в Примере 1, и 340 мл смешанного растворителя из ацетонитрила и воды (объемное соотношение составляет 20:1). Реакционную систему нагревали в атмосфере азота до рефлюкса и прозрачности (80-85 °C). Реакционную систему охлаждали до 75 °C и кристаллизовали в течение 1-2 ч. Потом указанную систему естественным образом охлаждали до 2-10 °C и отфильтровывали с отсасыванием. Твердое вещество высушивали при 60 °C под вакуумом для получения кристаллической формы 1 малеата соединения формулы (I) с выходом 80%. Температура плавления составляет 156-160 °C. Чистота составляет 99,91%. Продукт определяли с помощью РПД, ДСК, ТГА и ИК. Результат XRPD кристаллической формы 1 показан на Фиг. 1 и в таблице 2. Результат ДСК кристаллической формы 1 показан на Фиг. 2. Результат ТГА кристаллической формы 1 показан на Фиг. 3. Результат ИК кристаллической формы 1 показан на Фиг. 4. ^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ 8,38 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,12 (t, $J = 6,3$ Гц, 1H), 8,00 (s, 1H), δ 7,37 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,16 (s, 4H), 3,92 (m, 2H), 3,67 (d, $J = 6,1$ Гц, 2H), 3,62 (s, 1H), 3,56 ~ 3,42 (m, 5H), 3,35 (s, 3H), 3,14 (s, 1H), 2,05 (m, 4H), 1,87 (d, $J = 13,8$ Гц, 2H), 1,73 ~ 1,68 (m, 2H), 1,53 ~ 1,39 (m, 2H), 1,28 (m, 2H), 1,22 (d, $J = 6,5$ Гц, 3H).

Таблица 2

№ Пика	2θ [°]	d [Å]	Относительная интенсивность %
1	5,02	17,5866	13,1
2	5,48	16,1183	48,9
3	8,78	10,0656	4,6
4	9,12	9,6905	1,6
5	9,86	8,9624	16,9
6	10,88	8,1283	5,6
7	11,22	7,8797	13,7

8	13,66	6,4772	2,5
9	14,26	6,2063	28,1
10	15,06	5,8778	19,4
11	16,28	5,4411	3,4
12	16,82	5,2672	10,8
13	17,48	5,0701	5,5
14	18,18	4,8759	9,0
15	18,72	4,7362	1,1
16	19,68	4,5073	27,9
17	20,10	4,4141	3,7
18	20,50	4,3289	7,9
19	21,40	4,1487	1,4
20	22,44	3,9590	100,0
21	22,82	3,8941	7,4
22	23,24	3,8244	18,2
23	24,90	3,5733	20,0
24	26,07	3,4159	4,0
25	26,76	3,3287	11,5
26	27,16	3,2805	10,9
27	28,10	3,1727	1,5
28	28,48	3,1315	5,1
29	29,84	2,9915	2,7
30	30,30	2,9475	3,4
31	30,86	2,8950	5,9
32	31,42	2,8447	4,6

33	31,72	2,8186	2,7
34	32,66	2,7396	1,0
35	34,94	2,5657	2,3
36	35,24	2,5447	2,0
37	35,92	2,4980	2,0
38	36,44	2,4636	2,8

Пример 2.1 Получение кристаллической формы 1 малеата соединения Формулы (I)

В реакционную колбу добавляли 200 мг малеата соединения формулы (I), полученного в Примере 1, и 10 мл смешанного растворителя из ацетонитрила и воды (объемное соотношение составляет 4:1), и реакционную систему нагревали в атмосфере азота до рефлюкса и прозрачности (80-85 °C). Указанную реакционную систему охлаждали до 75 °C и кристаллизовали в течение 1-2 ч. Потом систему естественным образом охлаждали до комнатной температуры и отфильтровывали с отсасыванием. Твердое вещество промывали изопропанолом и высушивали при 45 °C под вакуумом для получения продукта с выходом 81%. С помощью XRPD и ДСК определили, что продукт представляет собой кристаллическую форму 1 малеата соединения формулы (I). Результат XRPD практически показан на Фиг. 1 и в таблице 2. Результат ДСК практически показан на Фиг. 2.

Пример 2.2 Получение кристаллической формы 1 малеата соединения Формулы (I)

В 1-2 мл ацетонитрила добавляли 100 мг малеата соединения формулы (I), полученного в Примере 1.1. Смесь выдерживали при температуре 0 °C и перемешивали в течение 24 ч. После этого реакционный раствор отфильтровывали. Твердое вещество собирали и высушивали для получения продукта. Чистота составляет 99,99%. С помощью XRPD и ДСК определяли, что продукт представляет собой кристаллическую форму 1 малеата соединения формулы (I). Результат XRPD практически показан на Фиг. 1 и в таблице 2. Результат ДСК практически показан на Фиг. 2.

Пример 2.3 Получение кристаллической формы 1 малеата соединения Формулы (I)

В 1-2 мл ацетонитрила добавляли 100 мг малеата соединения формулы (I), полученного в Примере 1.1. Смесь выдерживали при температуре 25 °C и перемешивали в течение 24 ч. После этого реакционный раствор отфильтровывали. Твердое вещество

собирали и высушивали для получения продукта. Чистота составляет 99,99%. С помощью XRPD и ДСК определяли, что продукт представляет собой кристаллическую форму 1 малеата соединения формулы (I). Результат XRPD практически показан на Фиг. 1 и в таблице 2. Результат ДСК практически показан на Фиг. 2.

Пример 2.4 Получение кристаллической формы 1 малеата соединения Формулы (I)

В 1-2 мл смешанного растворителя из ацетонитрила и воды (объемное соотношение составляет 10:1) добавляли 100 мг малеата соединения формулы (I), полученного в Примере 1.1. Смесь выдерживали при температуре 0 °С и перемешивали в течение 24 ч. После этого реакционный раствор отфильтровывали. Твердое вещество собирали и высушивали для получения продукта. Чистота составляет 99,91%. С помощью XRPD и ДСК определили, что продукт представляет собой кристаллическую форму 1 малеата соединения формулы (I). Результат XRPD практически показан на Фиг. 1 и в таблице 2. Результат ДСК практически показан на Фиг. 2.

Пример 3 Получение кристаллической формы 2 малеата соединения Формулы (I)

В 100 мл метил-трет-бутилового эфира добавляли 10 г малеата соединения формулы (I), полученного в Примере 1. В атмосфере азота смесь выдерживали при температуре 25 °С и перемешивали в течение ночи. После этого реакционный раствор отфильтровывали. Твердое вещество собирали и высушивали в центрифуге при 40-50 °С для получения кристаллической формы 2 малеата соединения формулы (I) с выходом 70%. Температура плавления составляет 152-156 °С. Чистота составляет 99,13%. Продукт определяли с помощью XRPD, ДСК, ТГА и ИК. Результат XRPD кристаллической формы 2 показан на Фиг. 5 и в таблице 3. Результат ДСК кристаллической формы 2 показан на Фиг. 6. Результат ТГА кристаллической формы 2 показан на Фиг. 7. Результат ИК кристаллической формы 2 показан на Фиг. 8.

Таблица 3

№ Пика	2 θ [°]	d [Å]	Относительная интенсивность %
1	5,02	17,5879	100,0
2	5,36	16,4713	54,5
3	8,56	10,3219	15,7
4	9,00	9,8162	15,7

5	14,04	6,3028	53,6
6	15,16	5,8396	8,5
7	16,36	5,4132	5,3
8	17,40	5,0929	11,8
9	18,10	4,8974	6,9
10	19,22	4,6141	11,8
11	20,96	4,2348	53,4
12	21,42	4,1451	67,1
13	21,96	4,0436	5,3
14	23,00	3,8637	49,1
15	24,46	3,6364	19,9
16	25,68	3,4662	3,8
17	26,05	3,4184	3,7
18	26,90	3,3118	10,7
19	27,34	3,2594	15,5
20	28,02	3,1818	18,7
21	31,40	2,8465	7,3
22	32,08	2,7879	15,6
23	35,24	2,5449	3,3
24	38,95	2,3107	3,0

Пример 3.1 Получение кристаллической формы 2 малеата соединения Формулы (I)

В 1-2 мл метил-трет-бутилового эфира добавляли 100 мг малеата соединения формулы (I), полученного в Примере 1.1. Смесь выдерживали при температуре 0 °С и перемешивали в течение 24 ч. После этого реакционный раствор отфильтровывали. Твердое вещество собирали и высушивали для получения продукта. Чистота составляет 99,99%. С помощью XRPD и ДСК определяли, что продукт представляет собой

кристаллическую форму 2 малеата соединения формулы (I). Результат XRPD практически показан на Фиг. 5 и в таблице 3. Результат ДСК практически показан на Фиг. 6.

Пример 3.2 Получение кристаллической формы 2 малеата соединения Формулы (I)

В 1-2 мл метил-трет-бутилового эфира добавляли 100 мг малеата соединения формулы (I), полученного в Примере 1.1. Смесь выдерживали при температуре 50 °С и перемешивали в течение 24 ч. После этого реакционный раствор отфильтровывали. Твердое вещество собирали и высушивали для получения продукта. Чистота составляет 99,88%. С помощью XRPD и ДСК определяли, что продукт представляет собой кристаллическую форму 2 малеата соединения формулы (I). Результат XRPD практически показан на Фиг. 5 и в таблице 3. Результат ДСК практически показан на Фиг. 6.

Пример 3.3 Получение кристаллической формы 2 малеата соединения Формулы (I)

В 1-2 мл этилацетата добавляли 100 мг малеата соединения формулы (I), полученного в Примере 1.1. Смесь выдерживали при температуре 50 °С и перемешивали в течение 24 ч. После этого реакционный раствор отфильтровывали. Твердое вещество собирали и высушивали для получения продукта. Чистота составляет 99,81%. С помощью XRPD и ДСК определяли, что продукт представляет собой кристаллическую форму 2 малеата соединения формулы (I). Результат XRPD практически показан на Фиг. 5 и в таблице 3. Результат ДСК практически показан на Фиг. 6.

Пример 4 Получение кристаллической формы 3 малеата соединения Формулы (I)

В 1-2 мл смешанного растворителя из ацетона и воды (объемное соотношение ацетона и воды составляет 10:1) добавляли 100 мг малеата соединения формулы (I), полученного в Примере 1.1. Смесь перемешивали при 50 °С в течение 24 ч. После этого реакционный раствор отфильтровывали. Твердое вещество собирали и высушивали для получения кристаллической формы 3 малеата соединения формулы (I) с выходом 50%. Чистота составляет 99,99%. Продукт определяли с помощью XRPD и ДСК. Результат XRPD кристаллической формы 3 показан на Фиг. 9 и в таблице 4. Результат ДСК кристаллической формы 3 показан на Фиг. 10.

Таблица 4

№ Пика	2 θ [°]	d [Å]	Относительная интенсивность %
1	5,64	15,6566	100,0

2	8,26	10,6970	9,6
3	11,28	7,8370	35,4
4	12,21	7,2452	5,8
5	12,50	7,0732	4,4
6	14,56	6,0785	4,6
7	16,22	5,4603	12,1
8	16,96	5,2234	35,5
9	18,52	4,7869	10,1
10	19,18	4,6234	22,5
11	21,28	4,1720	5,7
12	22,40	3,9662	5,5
13	22,98	3,8676	8,8
14	23,54	3,7763	10,5
15	24,50	3,6306	9,9
16	24,92	3,5704	38,4
17	25,93	3,4327	3,4
18	26,62	3,3459	28,9
19	28,79	3,0981	3,6
20	29,42	3,0336	14,0
21	30,02	2,9743	3,2

22	31,56	2,8325	2,4
23	32,38	2,7629	3,1
24	33,32	2,6867	3,9
25	34,96	2,5645	2,3
26	35,58	2,5214	3,4
27	35,88	2,5010	2,3
28	37,48	2,3976	5,0

Пример 5 Получение кристаллической формы 4 малеата соединения Формулы (I)

В 1-2 мл смешанного растворителя из этанола и воды (объемное соотношение этанола и воды составляет 10:1) добавляли 100 мг малеата соединения формулы (I), полученного в Примере 1. Смесь перемешивали при 25 °С в течение 24 ч. После этого реакционный раствор отфильтровывали. Твердое вещество собирали и высушивали для получения кристаллической формы 4 малеата соединения формулы (I) с выходом 45%. Чистота составляет 99,99%. Температура плавления составляет 171-176 °С. Продукт определяли с помощью XRPD и ДСК. Результат XRPD кристаллической формы 4 показан на Фиг. 11 и в таблице 5. Результат ДСК кристаллической формы 4 показан на Фиг. 12.

Таблица 5

№ Пика	2 θ [°]	d [Å]	Относительная интенсивность %
1	5,08	17,3812	95,4
2	5,62	15,7139	100,0
3	8,54	10,3433	18,8
4	11,32	7,8119	17,2
5	13,98	6,3303	39,4
6	15,78	5,6122	6,5

7	17,08	5,1874	29,7
8	18,10	4,8967	19,8
9	19,01	4,6635	7,2
10	20,66	4,2963	18,6
11	21,56	4,1193	6,5
12	22,72	3,9108	87,3
13	23,50	3,7827	12,0
14	25,76	3,4560	14,7
15	27,08	3,2898	9,0
16	28,02	3,1822	9,2
17	28,45	3,1352	7,5
18	28,55	3,1237	9,9
19	32,16	2,7810	7,9
20	34,48	2,5988	7,0
21	34,76	2,5791	4,9
22	38,14	2,3574	4,4

Пример 6 Получение кристаллической формы 4 малеата соединения Формулы (I)

В 1-2 мл смешанного растворителя из изопропанола и воды (объемное соотношение изопропанола и воды составляет 10:1) добавляли 100 мг малеата соединения формулы (I), полученного в Примере 1. Смесь перемешивали при 25 °С в течение 24 ч. После этого реакционный раствор отфильтровывали. Твердое вещество собирали и высушивали для получения кристаллической формы 4 малеата соединения формулы (I) с выходом 38%. Чистота составляет 99,92%. Продукт определяли с помощью XRPD и ДСК. Результат XRPD практически показан на Фиг. 11. Результат ДСК практически показан на Фиг. 12.

Пример 7 Получение кристаллической формы 4 малеата соединения Формулы (I)

В 1-2 мл этанола добавляли 100 мг малеата соединения формулы (I), полученного в Примере 1. Смесь перемешивали при 50 °С в течение 24 ч. После этого реакционный раствор отфильтровывали. Твердое вещество собирали и высушивали для получения кристаллической формы 4 малеата соединения формулы (I) с выходом 42%. Чистота составляет 99,97%. Продукт определяли с помощью XRPD и ДСК. Результат XRPD практически показан на Фиг. 11. Результат ДСК практически показан на Фиг. 12.

Пример 8 Получение кристаллической формы 4 малеата соединения Формулы (I)

В 1-2 мл изопропанола добавляли 100 мг малеата соединения формулы (I), полученного в Примере 1. Смесь перемешивали при 50 °С в течение 24 ч. После этого реакционный раствор отфильтровывали. Твердое вещество собирали и высушивали для получения кристаллической формы 4 малеата соединения формулы (I) с выходом 35%. Чистота составляет 99,99%. Продукт определяли с помощью XRPD и ДСК. Результат XRPD практически показан на Фиг. 11. Результат ДСК практически показан на Фиг. 12.

Пример 9 Получение кристаллической формы А fumarата соединения Формулы (I)

2 г свободного основания соединения формулы (I) растворяли в 30 мл ацетонитрила для получения чистого раствора свободного основания в ацетонитриле. Раствор выдерживали при 50 °С на водяной бане и при перемешивании добавляли по каплям 9,236 мл 0,25М раствора fumarовой кислоты (268 мг, 0,6 экв.) в этаноле. Потом твердое вещество постепенно осаждали, а указанную систему выдерживали при 50 °С и перемешивали в течение 0,5 ч. После прекращения нагревания систему естественным образом охлаждали до комнатной температуры и дополнительно перемешивали в течение 1 ч, а потом отфильтровывали. Фильтрационный кек промывали 40 мл ацетонитрила и высушивали под вакуумом при 50 °С для получения кристаллической формы А fumarата соединения формулы (I) с выходом 94,0%, в которой молярное соотношение соединения формулы (I) и fumarовой кислоты составляет 1:0,5. Температура плавления составляет 217-218 °С. Чистота составляет 99,38%. Продукт определяли с помощью XRPD и ДСК. Результат XRPD кристаллической формы А показан на Фиг. 13 и в таблице 6. Результат ДСК кристаллической формы А показан на Фиг. 14. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,10 (t, J = 6,4 Гц 1H), 7,95 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,65 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,39 (s, 1H), 3,90 (m, 2H), 3,62 (d, J = 6,1 Гц, 2H), 3,55 (s, 1H), 3,47 ~ 3,39 (m, 2H), 3,31 ~ 3,25 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,13 (m, 1H), 2,70 (s, 1H), 1,95 ~ 1,82 (m, 6H), 1,66 ~ 1,62 (m, 2H), 1,26 ~ 1,17 (m, 4H), 1,00 (d, J = 6,4 Гц, 3H).

Таблица 6

№ Пика	2 θ [°]	d [Å]	Относительная интенсивность %
1	10,60	8,3414	34,7
2	12,95	6,8297	20,4
3	14,24	6,2160	100,0
4	14,72	6,0142	14,5
5	15,88	5,5764	19,4
6	16,79	5,2766	41,4
7	17,54	5,0536	6,1
8	17,93	4,9444	30,5
9	18,41	4,8157	19,5
10	18,93	4,6831	7,9
11	19,44	4,5633	78,7
12	20,67	4,2927	6,5
13	21,24	4,1800	57,0
14	22,16	4,0091	13,3
15	22,80	3,8970	44,7
16	23,77	3,7400	46,9
17	24,57	3,6208	45,6
18	24,88	3,5754	12,9
19	25,32	3,5150	5,3
20	26,13	3,4081	7,7
21	27,24	3,2714	8,6
22	27,64	3,2246	5,5
23	28,15	3,1673	11,7

24	28,64	3,1138	11,6
25	29,33	3,0428	11,9
26	29,64	3,0116	27,1
27	30,16	2,9608	2,8
28	30,52	2,9265	3,0
29	31,48	2,8397	3,6
30	32,08	2,7879	9,5
31	32,73	2,7341	5,4
32	33,36	2,6837	29,7
33	34,36	2,6076	3,4
34	35,36	2,5366	12,6
35	35,96	2,4953	7,3
36	36,24	2,4767	3,9
37	37,28	2,4097	3,9
38	38,28	2,3496	7,1
39	38,64	2,3283	6,4

Пример 10 Тест на стабильность

Приготовленную в Примере 9 кристаллическую форму А фумарата соединения формулы (I) и приготовленную в Примере 2 кристаллическую форму 1 малеата соединения формулы (I) помещали в сушильный шкаф при 60 °С на различное количество дней (0 д, 7 д, 21 д). Образцы собирали и проверяли на стабильность кристаллических форм. Результаты приведены ниже в таблице 7.

Таблица 7

Образец	Условие эксперимента	Суммарное содержание примесей, %	Содержание, %
---------	----------------------	----------------------------------	---------------

Кристаллическая форма А фумарата соединения формулы (I), приготовленная в Примере 9	0 д	0,62	99,38
	7 д	0,69	99,31
	21 д	0,78	99,22
Кристаллическая форма 1 малеата соединения формулы (I), приготовленная в Примере 2	0 д	0,09	99,91
	7 д	0,12	99,88
	21 д	0,14	99,86
Свободное основание соединения формулы (I)	0 д	0,50	99,50
	7 д	1,58	98,42
	14 д	2,56	97,44

Результаты показывают, что кристаллическая форма А фумарата соединения формулы (I) и кристаллическая форма 1 малеата соединения формулы (I) практически не имеют изменений в содержании или в характеристических пиках XRPD дифрактограммы после 21 д при высокой температуре, а кристаллические формы очень стабильны.

Аморфную форму свободного основания соединения формулы (I) подвергали такому же исследованию на стабильность, как и вышеуказанный тест. Результаты показывают, что аморфная форма свободного основания соединения формулы (I) обладает низкой стабильностью. Аморфная форма имеет значительные изменения в характеристике на 7 д и 14 д, она изменяется из желтого твердого вещества в густое студенистое вещество с большим количеством видов примесей и повышенным содержанием примесей.

Пример 11 Тест на растворимость

Взвешивали около 50 мг приготовленной в Примере 2 кристаллической формы 1 малеата соединения формулы (I), которые добавляли в разные склянки. Потом готовили PBS (фосфатно-солевой буфер) буферы с разными значениями pH. Каждый из них при комнатной температуре порционно добавляли небольшими количествами в каждую из вышеуказанных склянок до полного растворения кристаллической формы в каждой

склянке. Записывали общее количество растворителя и высчитывали растворимость. Результаты приведены ниже в таблице 8.

Таблица 8

Образец	Условие эксперимента	Растворимость (Р, мг/мл)
Кристаллическая форма 1 малеата соединения формулы (I)	PBS 6,0	41
	PBS 6,5	45
	PBS 7,0	57
	PBS 7,5	62
	вода	31
	физиологический раствор	50

Аморфную форму свободного основания соединения формулы (I) подвергали такому же исследованию на растворимость, как и вышеуказанный тест. Обнаружено, что свободное основание соединения формулы (I) имеет значительно более низкую растворимость при тех же самых условиях эксперимента, особенно очень низкую растворимость в воде, которая приведена в таблице 9.

Таблица 9

Образец	Условие эксперимента	Растворимость (Р, мг/мл)
свободное основание соединения формулы (I)	PBS pH равно 6,5	около 15,10
	PBS pH равно 7,0	около 12,5
	PBS pH равно 7,2	около 10,10
	PBS pH равно 7,5	около 0,44
	вода	около 0,1

Результаты показывают, что растворимость кристаллической формы 1 малеата соединения формулы (I) в каждом из вышеуказанных растворителей значительно улучшается, и растворимость может достигать 30-60 мг/мл, что значительно улучшает растворимость соединения формулы (I).

Пример 12 Тест на гигроскопичность

Экспериментальный способ: данный тест проводили с помощью прибора динамической абсорбции влаги. Взвешивали 10 мг твердого образца, которые помещали на весы. Влажность в помещении с образцом контролировали с помощью программы. Образец помещали в условия одинаковой температуры и разной влажности на 7 д, потом измеряли качественные изменения тестируемого образца при относительной влажности. Способ обнаружения: изменения влажности составляло 0%-95%-0%; температура теста составляла 25 °C.

Экспериментальные результаты показаны на Фиг. 15 (для кристаллической формы 1 малеата соединения формулы (I), полученной в Примере 2) и Фиг. 16 (для кристаллической формы А фумарата соединения формулы (I), полученной в Примере 9). Результаты показывают, что два вида солей обладают схожей гигроскопичностью. При влажности окружающей среды RH (room humidity – влажность в помещении), равной 60%, увеличение массы за счет абсорбции влаги составляет около 1%, а гигроскопичность низкая, что очевидно лучше, чем гигроскопичность в состоянии свободного основания.

Аморфную форму свободного основания соединения формулы (I) подвергали такому же исследованию на гигроскопичность, как и вышеуказанный тест. Обнаружено, что аморфная форма свободного основания соединения формулы (I) имеет низкую стабильность. При влажности окружающей среды выше 60% она демонстрирует достаточно высокую гигроскопичность, а свойства образца после абсорбции влаги значительно изменяются (существующее явление агломерации). Проводили ДСП тест, и его результат показан на Фиг. 20. Можно увидеть, что аморфная форма свободного основания соединения формулы (I) обладает довольно высокой гигроскопичностью и будет постоянно абсорбировать влагу по мере увеличения влажности окружающей среды. Когда относительная влажность составляет 95%, увеличение массы за счет абсорбции влаги может достигать 9,5%, а образец после абсорбции влаги нелегко десорбировать.

Пример 13 Исследование на стабильность

Приготовленную в Примере 3 кристаллическую форму 2 малеата соединения формулы (I) помещали в сушильный шкаф при 60 °C, и образцы отбирали и тестировали разное количество дней (0 д, 7 д, 14 д и 30 д) для исследования стабильности кристаллической формы. Результат приведен в таблице 10.

Таблица 10

Образец	Условие эксперимента	Суммарное содержание примесей, %	Содержание, %
Кристаллическая форма 2	0 д	0,87	99,13
	7 д	1,44	98,56
	14 д	2,27	97,73

Результаты показывают, что характеристические пики XRPD дифрактограммы кристаллической формы 2 малеата соединения формулы (I) практически неизменны после 14 д при высокой температуре, и кристаллическая форма, являющаяся исходной кристаллической формой, очень стабильна.

Пример 14 Биологический эксперимент

Взвешивали 5,61 мг приготовленной в Примере 2 кристаллической формы 1 малеата соединения формулы (I), которые растворяли в 74,7 мкл ДМСО. Раствор имел концентрацию 100 мкМ, и хранился в холодильнике при -20 °C.

Настраивали планшет для хранения соединения на 1000 мест (или называемый 1000× планшет для хранения лекарственных средств): 100 мкМ раствора для хранения соединения разбавляли ДМСО. Начальная концентрация составляла 10 мкМ, и устанавливали 9 градиентов концентрации (концентрация раствора для хранения составляла 10, 3, 1, 0,3, 0,1, 0, 03, 0, 01, 0,001 и 0, 0001 мкМ, соответственно). Планшет для хранения соединения запечатывали герметизирующей лентой и хранили в холодильнике при -20 °C для дальнейшего применения.

Клетки острого миелоидного лейкоза MV-4-11 (приобретенные у ATCC) отбирали и высевали в 96-луночный планшет (140 мкл на лунку) с плотностью 5000/лунка и культивировали в течение ночи в инкубаторе с 5% CO₂ при 37 °C.

1000× планшеты для хранения лекарственного средства вынимали и размораживали при комнатной температуре, избегая света. Потом подготавливали 15× планшеты для промежуточного лекарственного средства (78,8 мкл среды и 1,2 мкл раствора для хранения ДМСО, содержащего лекарственное средство), которые хорошо перемешивали. Добавляли 10 мкл среды (15×), содержащей лекарственное средство, в 96-луночные клеточные планшеты (конечная концентрация составляла 10, 3, 1, 0,3, 0,1, 0,03, 0,01, 0, 001 и 0,0001 мкМ, соответственно, а конечная концентрация ДМСО составляла

0,01%), которые осторожно постукивали до хорошего перемешивания, потом помещали в инкубатор с 5% CO₂ при 37 °C и продолжали инкубировать в течение 24 ч.

Потом способом CellTiter-Glo определяли жизнеспособность клетки в условиях каждой концентрации лекарственного средства, и рассчитывали скорость ингибирования клеточной пролиферации в соответствующих условиях.

Кристаллическая форма 1 малеата соединения формулы (I) на клетках MV-4-11 не оказывала значительных изменений на рост клеток в диапазоне концентраций от 0,0001 до 0,01 мкМ, но оказывала значительный ингибирующий эффект на рост клеток в диапазоне концентраций от 0,03 до 10 мкМ. Абсолютная полуингибирующая концентрация (ABsIC₅₀) кристаллической формы 1 малеата соединения формулы (I) на клетках MV-4-11 составляет 0,032 мкМ.

Сравнительный пример 1

Аналогично, применяя способ, описанный в Примере 1 или Примере 9, соответствующие соли соединения формулы (I) получали с помощью лимонной кислоты, L-винной кислоты, серной кислоты или фосфорной кислоты вместо малеиновой кислоты или фумаровой кислоты. В результате обнаружили, что после высаливания лимонной кислоты, винной кислоты, серной кислоты или фосфорной кислоты с соединением формулы (I) вообще не получается никакого твердого вещества в кристаллической форме.

Сравнительный пример 2

Аналогично, применяя способ, описанный в Примере 1 или Примере 9, соответствующие соли соединения формулы (I) получали с помощью соляной кислоты вместо малеиновой кислоты или фумаровой кислоты. В результате обнаружили, что хотя после высаливания с соляной кислотой получается твердое вещество в кристаллической форме, но гидрохлорид соединения формулы (I) является очень гигроскопичным и не может применяться в последующих применениях.

Сравнительный пример 3

Аморфную форму свободного основания соединения формулы (I) подвергали кристаллизации с помощью таких способов, как испарение, охлаждение и выделение растворителем. В результате не получали хорошей кристаллической морфологии.

Испарение: раствор, полученный путем полного растворения свободного основания соединения формулы (I) растворителем, приведенным в таблице 11, помещали в вакуумную печь при 25 °C и испаряли под вакуумом (0,1 Мпа) в течение 7 д. В

результате обнаружили, что все полученные вещества представляют собой маслянистые смолы. Эти маслянистые смолы повторно растворяли путем добавления соответствующего равного количества того же растворителя, а потом естественным образом испаряли при комнатной температуре (T равна $20 \pm 2^\circ \text{C}$). В результате обнаружили, что хороший твердый образец не получается.

Таблица 11

Растворитель	Первое испарение	Экспериментальная операция	Экспериментальный эффект (23 д)
Метанол	маслянистая смола	повторное растворение и испарение естественным образом при комнатной температуре	маслянистый
Этанол	маслянистая смола	повторное растворение и испарение естественным образом при комнатной температуре	маслянистый
Изопропанол	маслянистая смола	повторное растворение и испарение естественным образом при комнатной температуре	маслянистый
Ацетон	маслянистая смола	повторное растворение и испарение естественным образом при комнатной температуре	маслянистый
2-бутанон	маслянистая смола	повторное растворение и испарение естественным образом при комнатной температуре	маслянистый
Тетрагидрофуран	маслянистая смола	повторное растворение и испарение естественным образом при комнатной	маслянистый

		температуре	
Этилацетат	маслянистая смола	повторное растворение и испарение естественным образом при комнатной температуре	маслянистый
Изопропилацетат	маслянистая смола	повторное растворение и испарение естественным образом при комнатной температуре	маслянистый
Дихлорметан	маслянистая смола	повторное растворение и испарение естественным образом при комнатной температуре	маслянистый
Диметилсульфоксид	маслянистая смола	повторное растворение и испарение естественным образом при комнатной температуре	жидкий
N,N- диметилформамид	маслянистая смола	повторное растворение и испарение естественным образом при комнатной температуре	жидкий
N-метилпирролидон	маслянистая смола	повторное растворение и испарение естественным образом при комнатной температуре	жидкий
Ацетонитрил	маслянистая смола	повторное растворение и испарение естественным образом при комнатной температуре	маслянистый

Охлаждение: Взвешивали около 50 мг свободного основания соединения формулы (I), которое добавляли в каждую склянку и растворяли при комнатной температуре (Т

равна 20 °С) путем добавления 1 мл другого растворителя из таблицы 12. После выдерживания растворов при 0 °С в течение 2 ч регистрировали, выпало ли в осадок твердое вещество, и после дополнительного охлаждения растворов до -20 °С и последующего выдерживания в течение ночи, регистрировали, выпало ли в осадок твердое вещество. Результаты представлены в таблице 12. Обнаружили, что после охлаждения получить хороший твердый образец нельзя.

Таблица 12

Растворитель	Осаждается ли твердое вещество при 0 °С	Осаждается ли твердое вещество при -20 °С
Метанол	Нет	Нет
Этанол	Нет	Нет
Изопропанол	Нет	Нет
Ацетон	Нет	Нет
2-бутанон	Нет	Нет
Тетрагидрофуран	Нет	Нет
Этилацетат	Нет	Очень небольшое количество
Изопропилацетат	Нет	Нет
Дихлорметан	Нет	Нет
Диметилсульфоксид	Нет	Нет
N,N-диметилформамид	Нет	Нет
N-метилпирролидон	Нет	Нет
Ацетонитрил	Нет	Очень небольшое количество

Выделение растворителем: Взвешивали около 50 мг свободного основания соединения формулы (I), которое добавляли в каждую склянку и растворяли при комнатной температуре (Т равна 20 °С) путем добавления 1 мл другого растворителя из таблицы 12. После добавления определенного количества анти-растворителя (медленное

добавление по каплям) наблюдали, осаждается ли твердое вещество. Результаты представлены в таблице 13. Обнаружили, что после добавления анти-растворителя получить хороший твердый образец нельзя.

Таблица 13

Растворитель	Анти-растворитель	Количество растворителя (мл)	Осаждается ли твердое вещество
Метанол	МТБЭ (не растворим с циклогексаном)	3	Нет
Этанол	Циклогексан	3	Нет
Изопропанол	Циклогексан	3	Нет
Ацетон	Вода	2	осаждается масло
2-бутанон	Вода (не растворим с циклогексаном)	3	Нет
Тетрагидрофуран	Циклогексан	3	Нет
Этилацетат	Циклогексан	3	Нет
Изопропилацетат	Циклогексан	3	Нет
Дихлорметан	Циклогексан	2	осаждается масло
Диметилсульфоксид	Вода	2	осаждается масло
N,N-диметилформамид	Вода	2,7	осаждается масло
N-метилпирролидон	Вода	3	осаждается масло
Ацетонитрил	Вода	2,5	осаждается масло

В результате большого количества экспериментальных исследований изобретатели обнаружили кристаллические формы соединения формулы (I), а именно: кристаллическая форма I, кристаллическая форма 1, кристаллическая форма 2, кристаллическая форма 3 и кристаллическая форма 4 его малеата и кристаллическая форма A его фумарата, которые являются очень стабильными и хорошими по нескольким соответствующим свойствам.

Пример 15 Фармацевтическая композиция

Таблетки кристаллической формы 1 получали из следующих компонентов:

Кристаллическая форма 1 малеата соединения формулы (I), полученная в Примере 2	20 г
Крахмал	20 г
Лактоза	20 г
ПВПП (поливинилпирролидон)	3 г
ПВП (поливинилпирролидон)	3 г
Тальк	1,6 г
Лаурилсульфат натрия	5 г

В соответствии с обычным способом кристаллическую форму 1 малеата соединения формулы (I) смешивали с крахмалом, просеивали и потом однородно смешивали с другими компонентами и непосредственно прессовали в таблетки.

Пример 16 Фармацевтическая композиция

Таблетки кристаллической формы А получали из следующих компонентов:

Кристаллическая форма А фумарата соединения формулы (I), полученная в Примере 9	20 г
Крахмал	20 г
Лактоза	20 г
ПВПП	3 г
ПВП	3 г
Тальк	1,6 г
Лаурилсульфат натрия	5 г

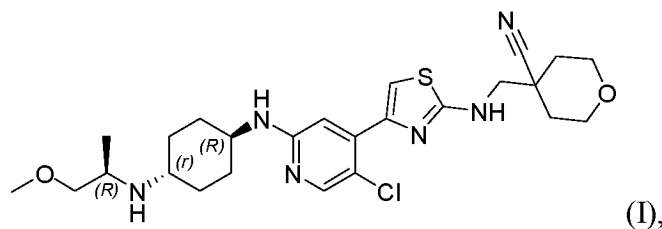
В соответствии с обычным способом кристаллическую форму А малеата соединения формулы (I) смешивали с крахмалом, просеивали и потом равномерно смешивали с другими компонентами и напрямую прессовали в таблетки.

Все документы, упомянутые в настоящем изобретении, приведены в данной заявке в качестве ссылок, как если бы каждый документ был приведен в качестве ссылки по отдельности. Кроме того, следует понимать, что после ознакомления с вышеизложенным содержанием настоящего изобретения, специалисты в данной области техники могут

внести различные изменения или модификации в настоящее изобретение, и эти эквивалентные формы также попадают в объем, определяемый прилагаемой формулой изобретения, настоящей заявки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтически приемлемая соль соединения формулы (I) или ее полиморф:



где фармацевтически приемлемая соль представляет собой малеат или фумарат.

2. Фармацевтически приемлемая соль соединения формулы (I) или ее полиморф по п. 1, где в малеате соединения формулы (I) молярное соотношение соединения формулы (I) и малеиновой кислоты составляет 1:2.

3. Фармацевтически приемлемая соль соединения формулы (I) или ее полиморф по п. 2, где полиморф представляет собой кристаллическую форму 1 малеата соединения формулы (I), и порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы 1 включает значения дифракционного угла 2θ ($^{\circ}$), выбранные из следующей группы: $5,48 \pm 0,2^{\circ}$, $14,26 \pm 0,2^{\circ}$, $19,68 \pm 0,2^{\circ}$, $22,44 \pm 0,2^{\circ}$.

4. Фармацевтически приемлемая соль соединения формулы (I) или ее полиморф по п. 3, где кривая анализа дифференциальной сканирующей калориметрии кристаллической формы 1 имеет характеристический пик на $162,45 \pm 5^{\circ}\text{C}$.

5. Фармацевтически приемлемая соль соединения формулы (I) или ее полиморф по п. 2, где полиморф представляет собой кристаллическую форму 2 малеата соединения формулы (I), и порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы 2 включает значения дифракционного угла 2θ ($^{\circ}$), выбранные из следующей группы: $5,02 \pm 0,2^{\circ}$, $5,36 \pm 0,2^{\circ}$, $14,04 \pm 0,2^{\circ}$, $20,96 \pm 0,2^{\circ}$, $21,42 \pm 0,2^{\circ}$, $23,00 \pm 0,2^{\circ}$.

6. Фармацевтически приемлемая соль соединения формулы (I) или ее полиморф по п. 5, где кривая анализа дифференциальной сканирующей калориметрии кристаллической формы 2 имеет характеристический пик на $159,25 \pm 5^{\circ}\text{C}$.

7. Фармацевтически приемлемая соль соединения формулы (I) или ее полиморф по п. 2, где полиморф представляет собой кристаллическую форму 3 малеата соединения формулы (I), и порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы 3 включает значения дифракционного угла 2θ ($^{\circ}$), выбранные из следующей группы: $5,64 \pm 0,2^{\circ}$, $11,28 \pm 0,2^{\circ}$, $16,96 \pm 0,2^{\circ}$, $24,92 \pm 0,2^{\circ}$.

8. Фармацевтически приемлемая соль соединения формулы (I) или ее полиморф по п. 7, где кривая анализа дифференциальной сканирующей калориметрии

кристаллической формы 3 имеет характеристический пик на $114,72 \pm 5^\circ\text{C}$.

9. Фармацевтически приемлемая соль соединения формулы (I) или ее полиморф по п. 2, где полиморф представляет собой кристаллическую форму 4 малеата соединения формулы (I), и порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы 4 включает значения дифракционного угла 2θ ($^\circ$), выбранные из следующей группы: $5,08 \pm 0,2^\circ$, $5,62 \pm 0,2^\circ$, $13,98 \pm 0,2^\circ$, $22,72 \pm 0,2^\circ$.

10. Фармацевтически приемлемая соль соединения формулы (I) или ее полиморф по п. 9, где кривая анализа дифференциальной сканирующей калориметрии кристаллической формы 4 имеет характеристический пик на $175,74 \pm 5^\circ\text{C}$.

11. Фармацевтически приемлемая соль соединения формулы (I) или ее полиморф по п. 2, где полиморф представляет собой кристаллическую форму I малеата соединения формулы (I), и порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы I включает значения дифракционного угла 2θ ($^\circ$), выбранные из следующей группы: $5,00 \pm 0,2^\circ$, $5,40 \pm 0,2^\circ$, $14,23 \pm 0,2^\circ$, $22,40 \pm 0,2^\circ$, $23,28 \pm 0,2^\circ$.

12. Фармацевтически приемлемая соль соединения формулы (I) или ее полиморф по п. 11, где кривая анализа дифференциальной сканирующей калориметрии кристаллической формы I имеет характеристический пик на $159,91 \pm 5^\circ\text{C}$.

13. Фармацевтически приемлемая соль соединения формулы (I) или ее полиморф по п. 1, где в fumarate соединения формулы (I) молярное соотношение соединения формулы (I) и fumaric кислоты составляет 2:1.

14. Фармацевтически приемлемая соль соединения формулы (I) или ее полиморф по п. 13, где полиморф представляет собой кристаллическую форму A fumarate соединения формулы (I), и порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы A включает значения дифракционного угла 2θ ($^\circ$), выбранные из следующей группы: $14,24 \pm 0,2^\circ$, $19,44 \pm 0,2^\circ$, $21,24 \pm 0,2^\circ$, $23,77 \pm 0,2^\circ$, $24,57 \pm 0,2^\circ$.

15. Фармацевтически приемлемая соль соединения формулы (I) или ее полиморф по п. 14, где кривая анализа дифференциальной сканирующей калориметрии кристаллической формы A имеет характеристический пик на $218,67 \pm 5^\circ\text{C}$.

16. Фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемую соль соединения формулы (I) или ее полиморф по любому из пп. 1-15 и фармацевтически приемлемый носитель.

17. Применение фармацевтически приемлемой соли соединения формулы (I) или ее полиморфа по любому из пп. 1-15 или фармацевтической композиции по п. 16 для получения лекарственного средства для предотвращения или лечения заболеваний, связанных с CDK19.

18. Применение по п. 17, где заболеваниями, связанными с CDK19, являются раковые заболевания.

19. Способ получения фармацевтически приемлемой соли соединения формулы (I) или ее полиморфа по п. 11, где полиморф представляет собой кристаллическую форму I малеата соединения формулы (I), и способ включает стадию: (1) соединение формулы (I) и малеиновую кислоту перемешивают в органическом растворителе с образованием кристаллической формы I малеата соединения формулы (I); где молярное соотношение соединения формулы (I) и малеиновой кислоты составляет 1:2.

20. Способ получения фармацевтически приемлемой соли соединения формулы (I) или ее полиморфа по п. 3, где полиморф представляет собой кристаллическую форму 1 малеата соединения формулы (I), и способ включает стадии:

(1) соединение формулы (I) и малеиновую кислоту перемешивают в органическом растворителе с образованием малеата соединения формулы (I); где молярное соотношение соединения формулы (I) и малеиновой кислоты составляет 1:2;

(2a) полученный на стадии (1) малеат соединения формулы (I) растворяют в первом кристаллизационном растворителе с получением раствора, содержащего малеат соединения формулы (I);

(3a) полученный на стадии (2a) раствор кристаллизуют и после кристаллизации отфильтровывают, а твердое вещество собирают для получения кристаллической формы 1 малеата соединения формулы (I).

21. Способ получения фармацевтически приемлемой соли соединения формулы (I) или ее полиморфа по п. 5, где полиморф представляет собой кристаллическую форму 2 малеата соединения формулы (I), и способ включает стадии:

(1) соединение формулы (I) и малеиновую кислоту перемешивают в органическом растворителе с образованием малеата соединения формулы (I); где молярное соотношение соединения формулы (I) и малеиновой кислоты составляет 1:2;

(2b) полученный на стадии (1) малеат соединения формулы (I) перемешивают во втором кристаллизационном растворителе при 0-50 °C и потом отфильтровывают, а твердое вещество собирают для получения кристаллической формы 2 малеата соединения формулы (I).

22. Способ получения фармацевтически приемлемой соли соединения формулы (I) или ее полиморфа по п. 7, где полиморф представляет собой кристаллическую форму 3 малеата соединения формулы (I), и способ включает стадии:

(1) соединение формулы (I) и малеиновую кислоту перемешивают в органическом растворителе с образованием малеата соединения формулы (I); где молярное соотношение

соединения формулы (I) и малеиновой кислоты составляет 1:2;

(2c) полученный на стадии (1) малеат соединения формулы (I) перемешивают в третьем кристаллизационном растворителе при 45-55 °C и потом отфильтровывают, а твердое вещество собирают для получения кристаллической формы 3 малеата соединения формулы (I).

23. Способ получения фармацевтически приемлемой соли соединения формулы (I) или ее полиморфа по п. 9, где полиморф представляет собой кристаллическую форму 4 малеата соединения формулы (I), и способ включает стадии:

(1) соединение формулы (I) и малеиновую кислоту перемешивают в органическом растворителе с образованием малеата соединения формулы (I); где молярное соотношение соединения формулы (I) и малеиновой кислоты составляет 1:2;

(2d) полученный на стадии (1) малеат соединения формулы (I) перемешивают в четвертом кристаллизационном растворителе при 20-60 °C и потом отфильтровывают, а твердое вещество собирают для получения кристаллической формы 4 малеата соединения формулы (I).

24. Способ получения фармацевтически приемлемой соли соединения формулы (I) или ее полиморфа по п. 14, где полиморф представляет собой кристаллическую форму А фумарата соединения формулы (I), и способ включает стадии:

(a) соединение формулы (I) и фумаровую кислоту перемешивают в органическом растворителе при 40-60 °C;

(b) потом указанную перемешанную систему охлаждают до 10-30 °C и потом отфильтровывают, а твердое вещество собирают для получения кристаллической формы А фумарата соединения формулы (I).

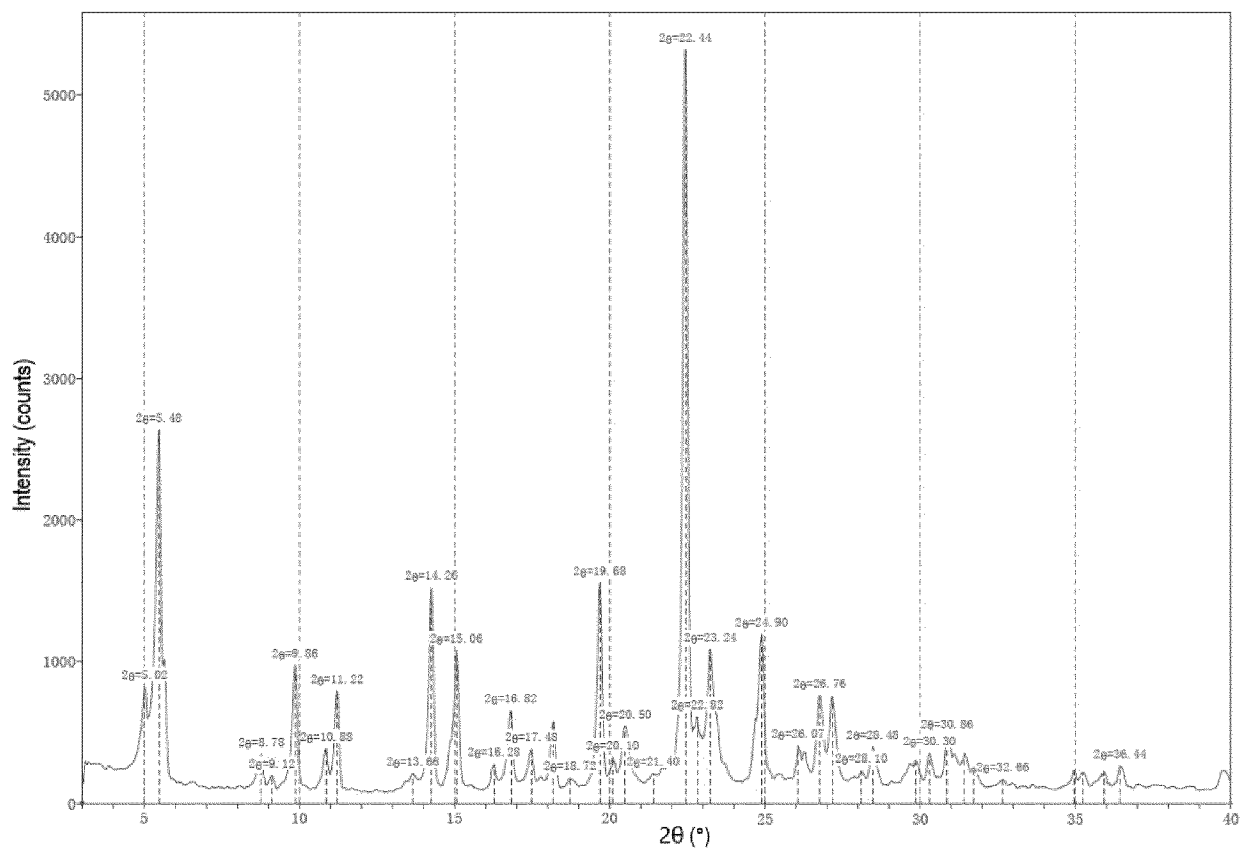


FIG. 1

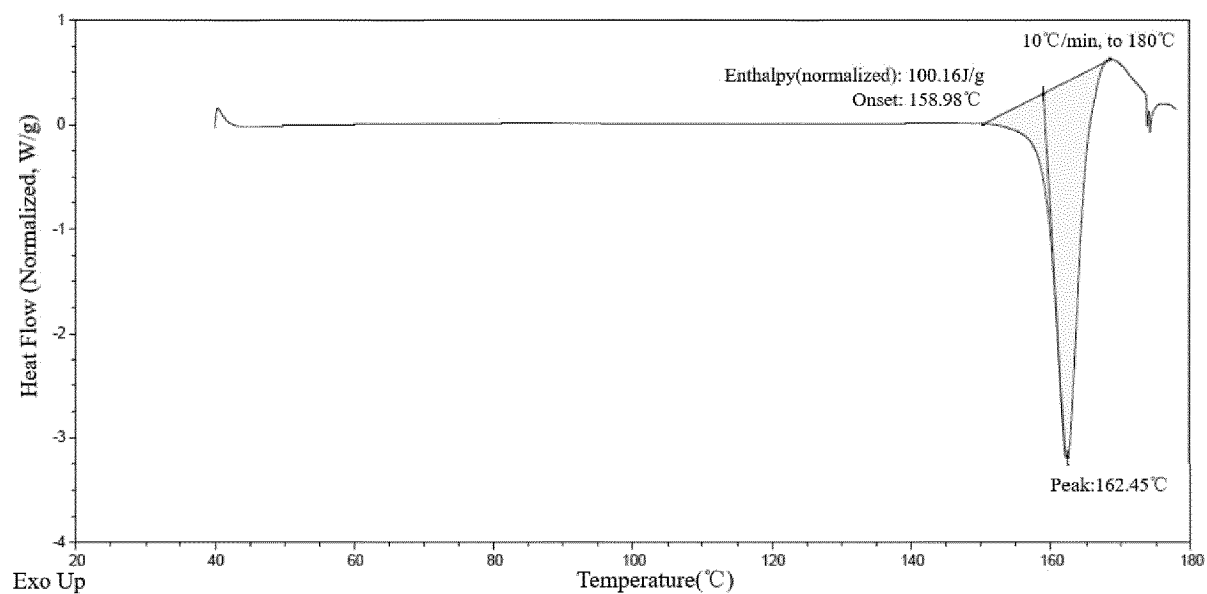


FIG. 2

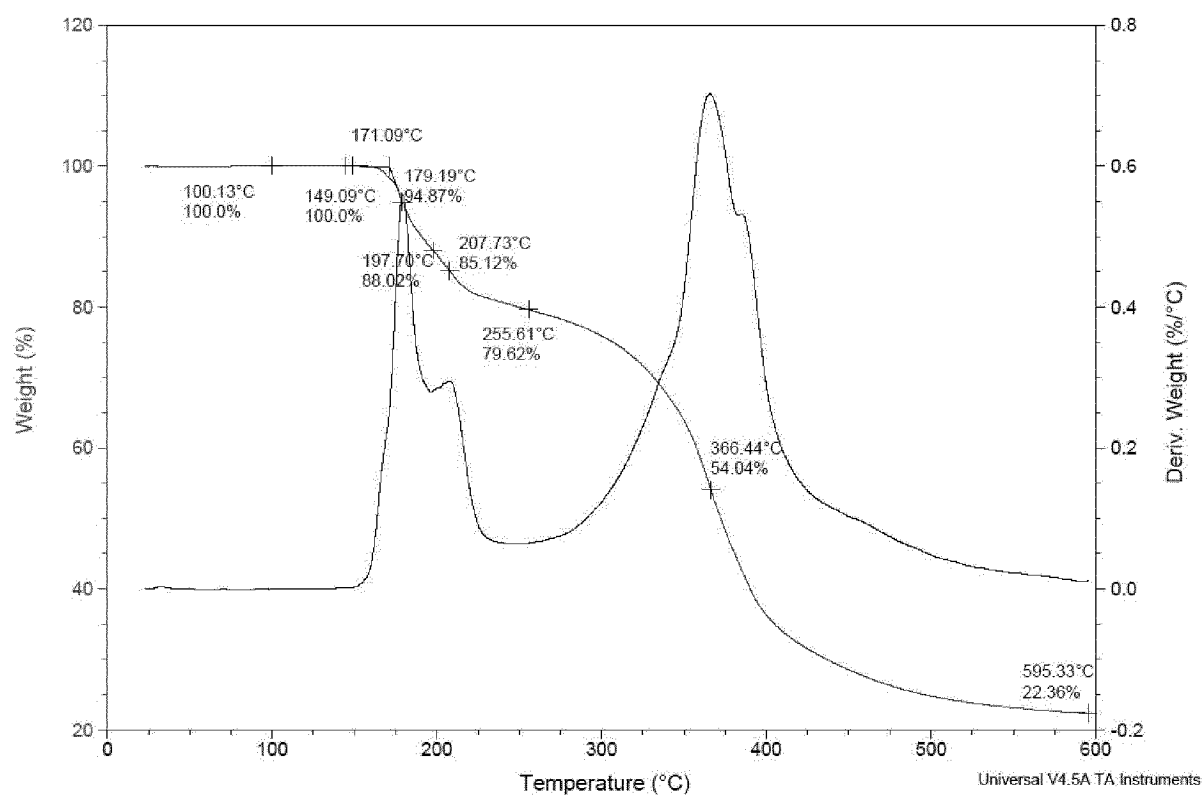


Fig. 3

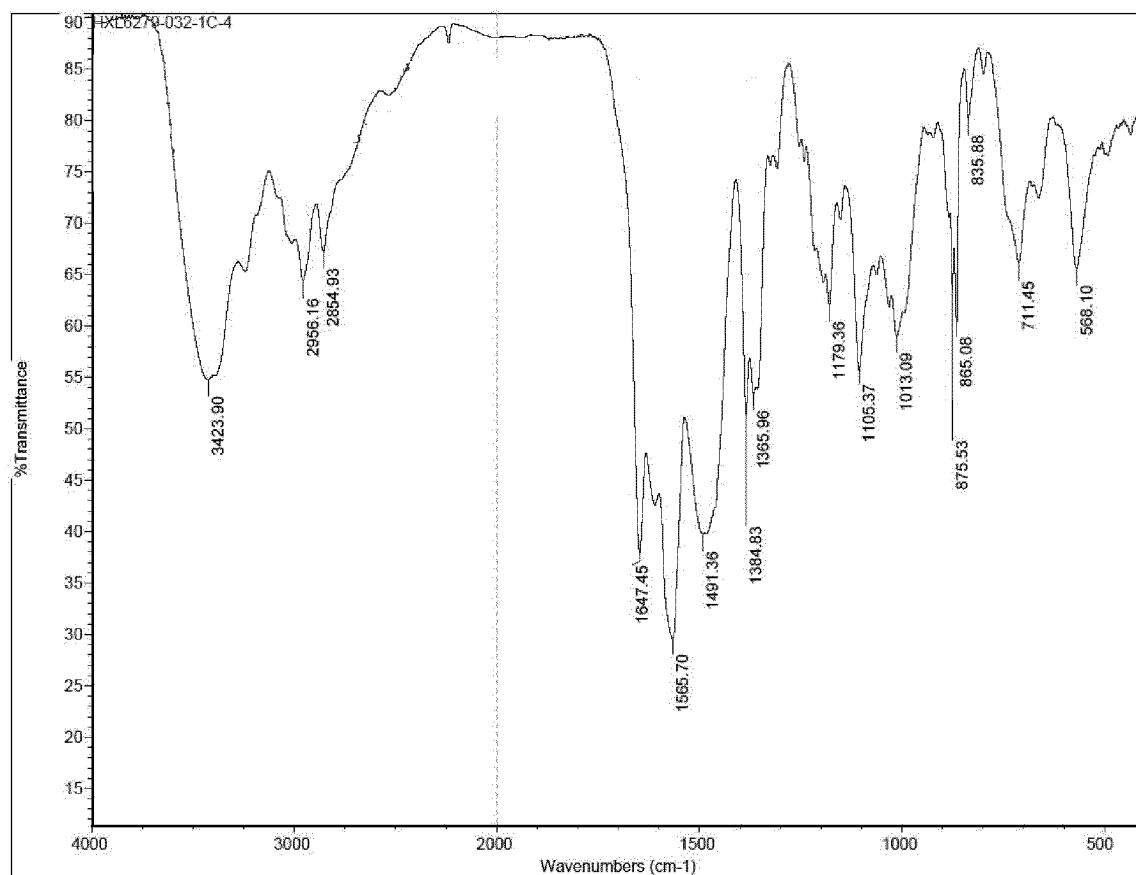


Fig. 4

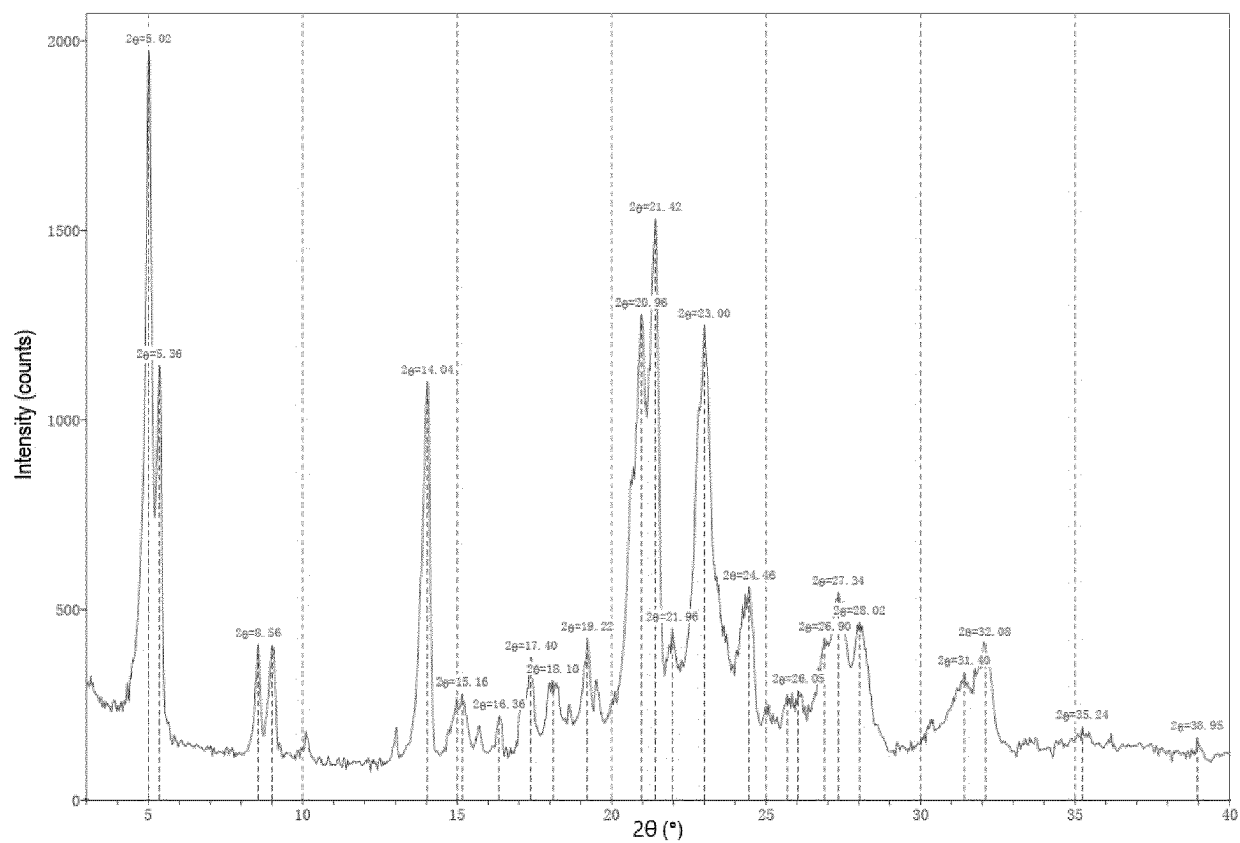


Fig. 5

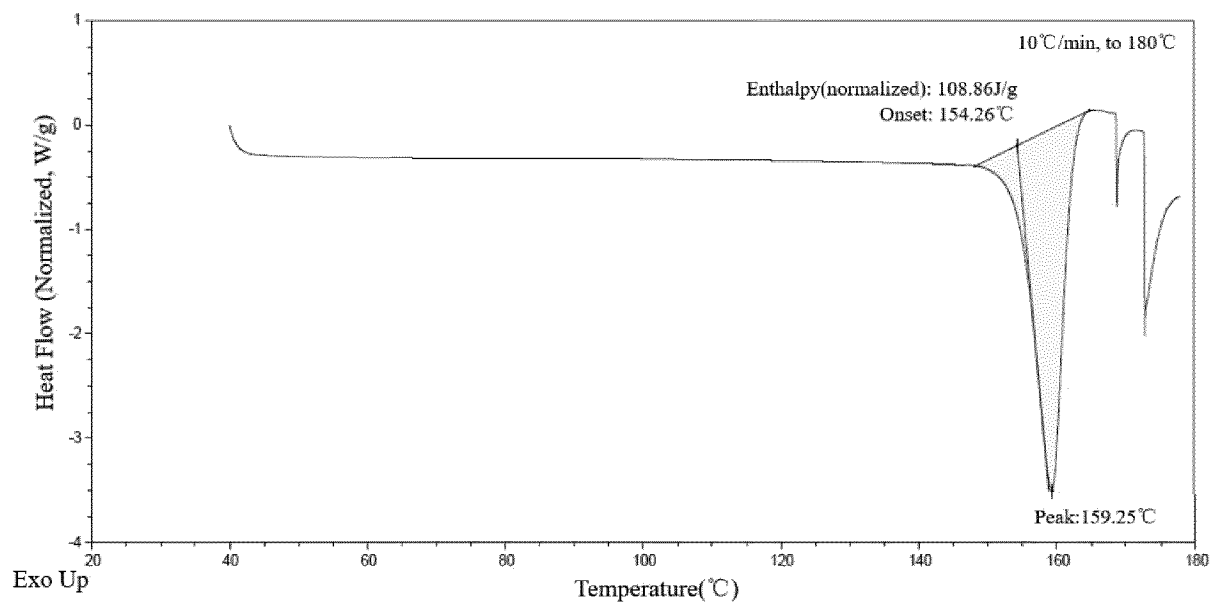


Fig. 6

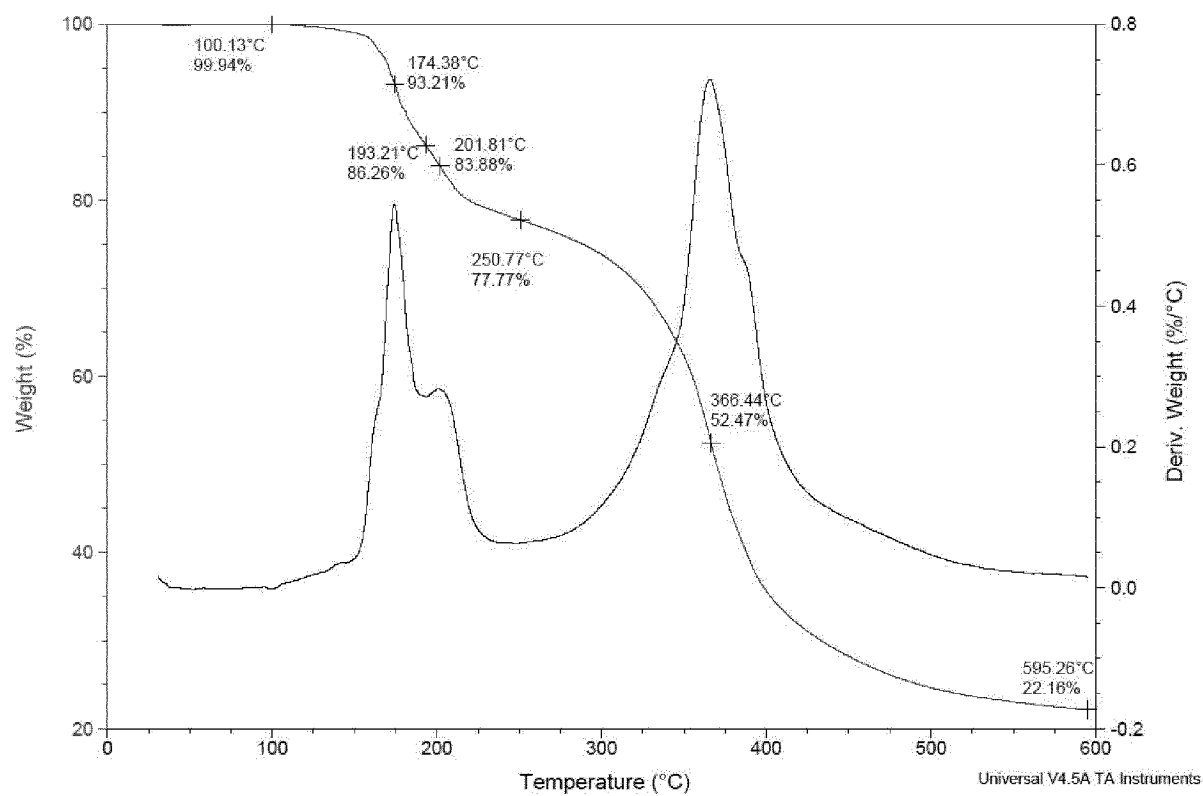


Fig. 7

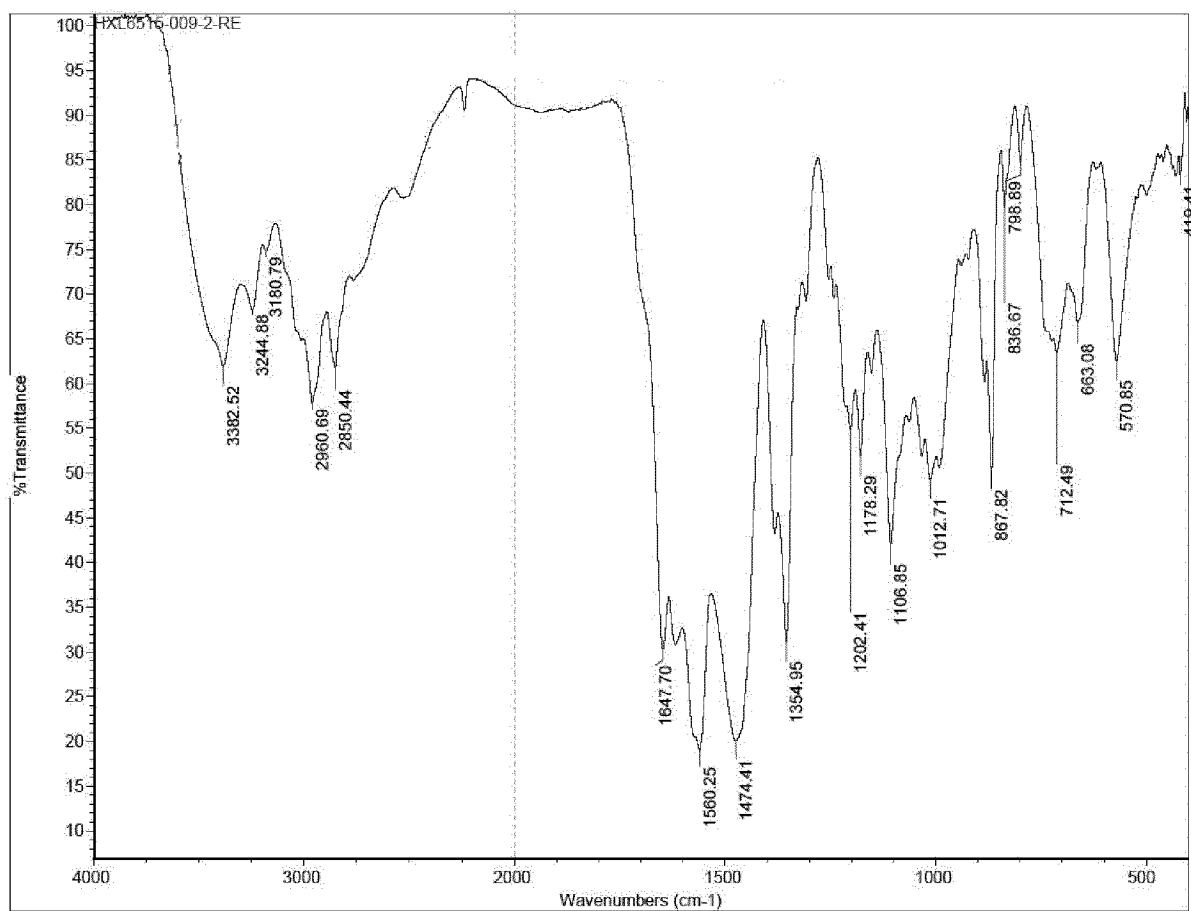


Fig. 8

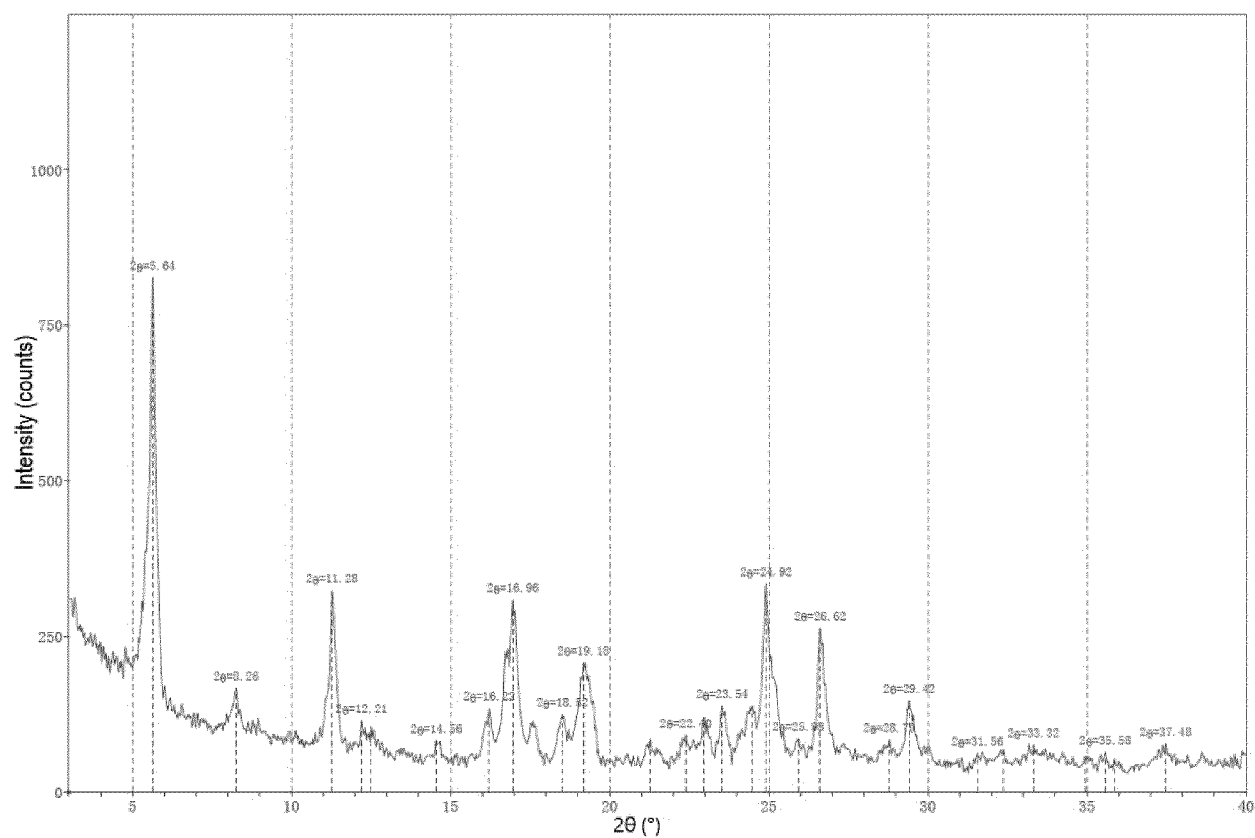


Fig. 9

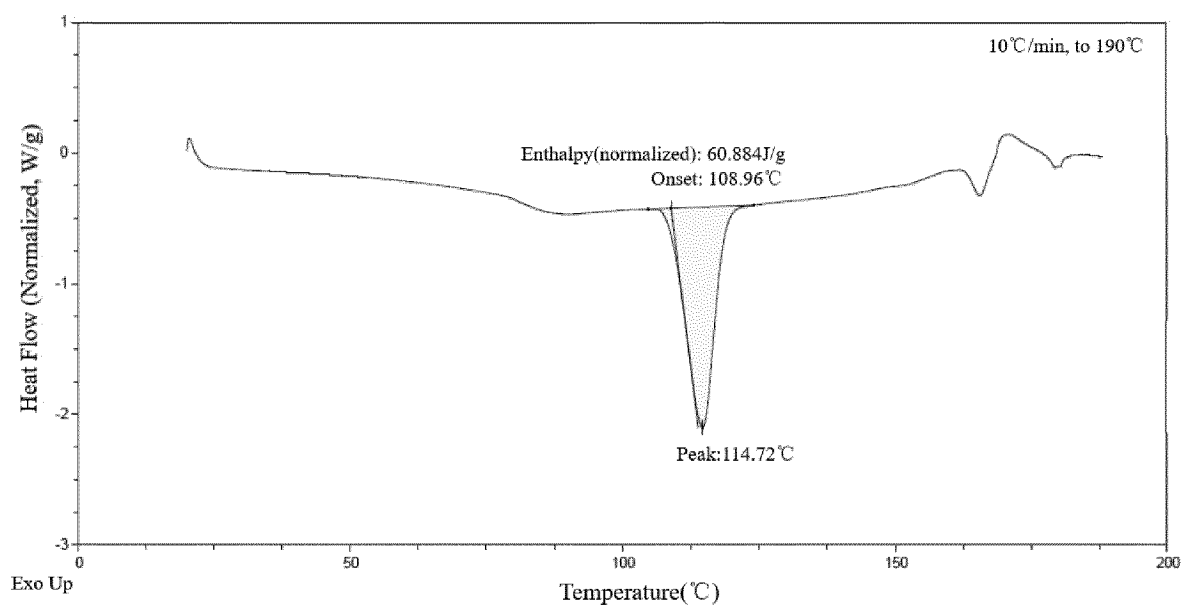


Fig. 10

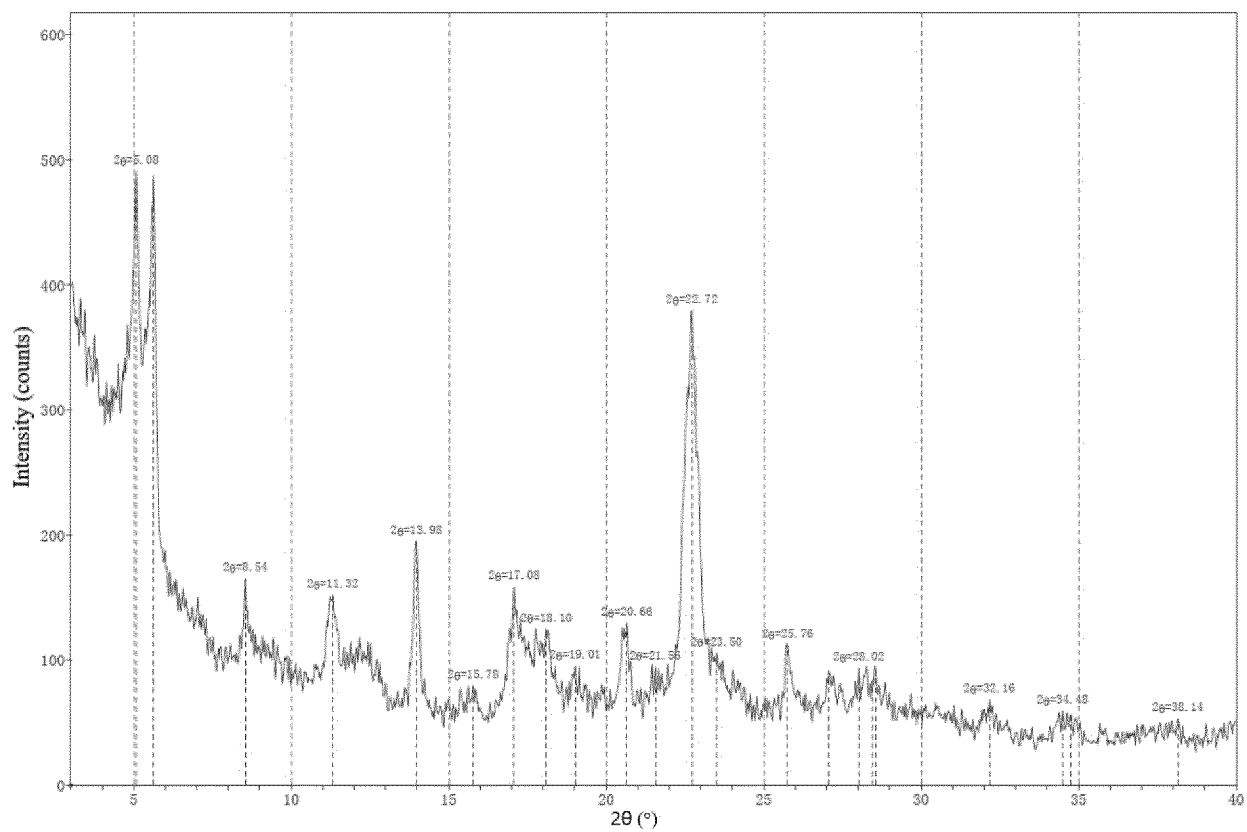


Fig. 11

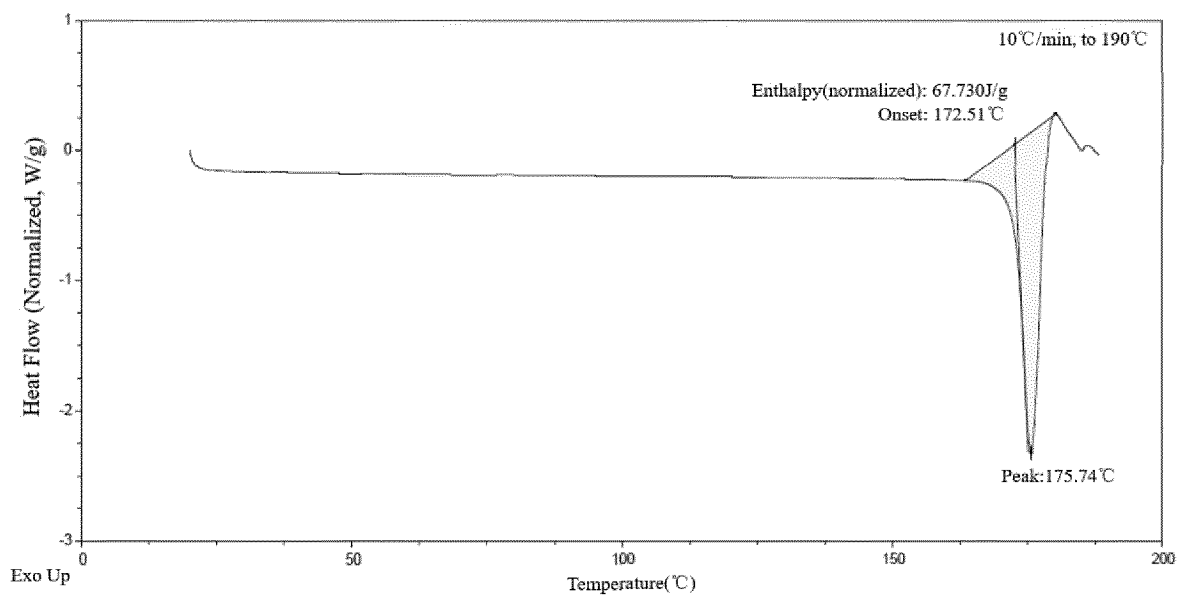


Fig. 12

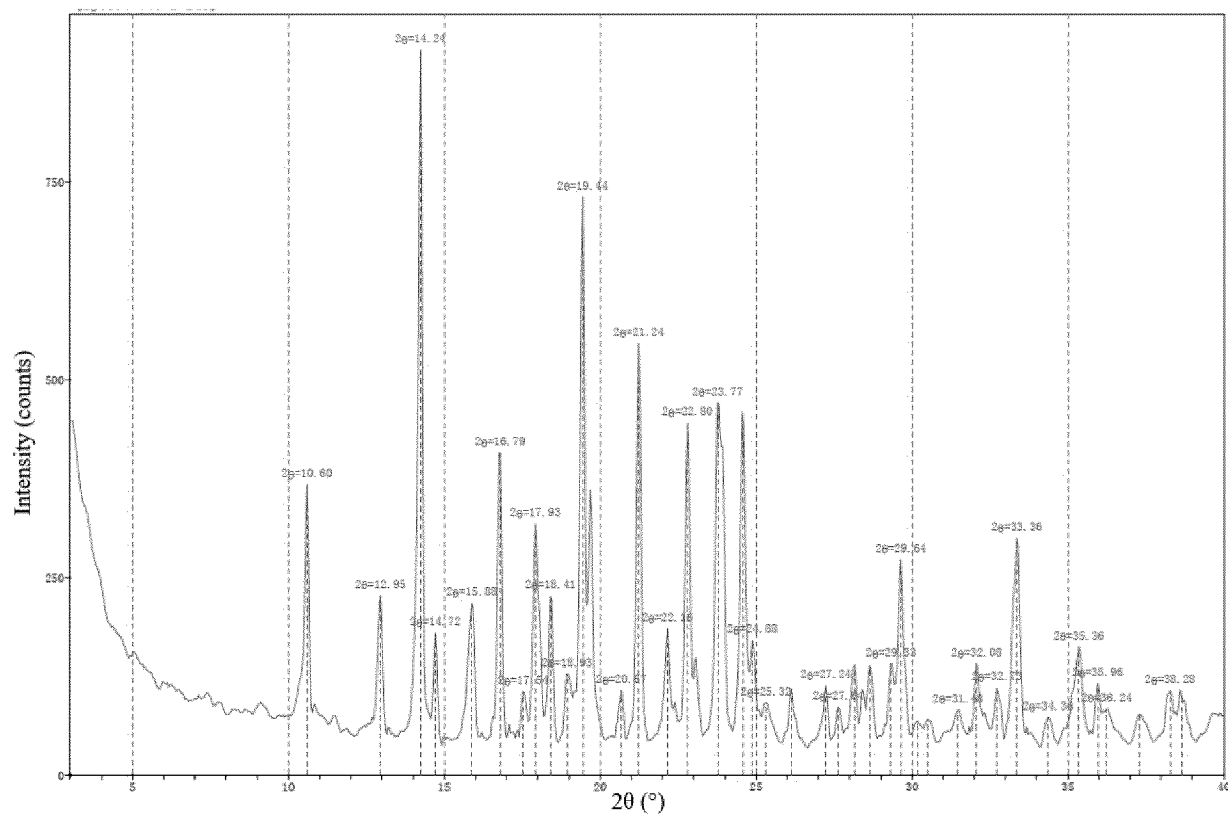


Fig. 13

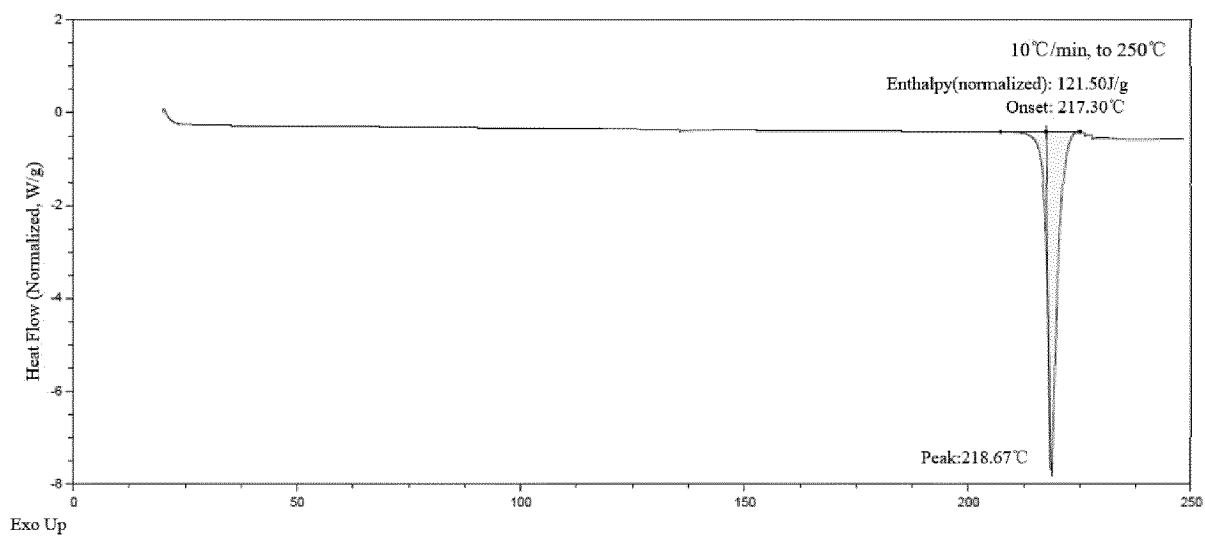


Fig. 14

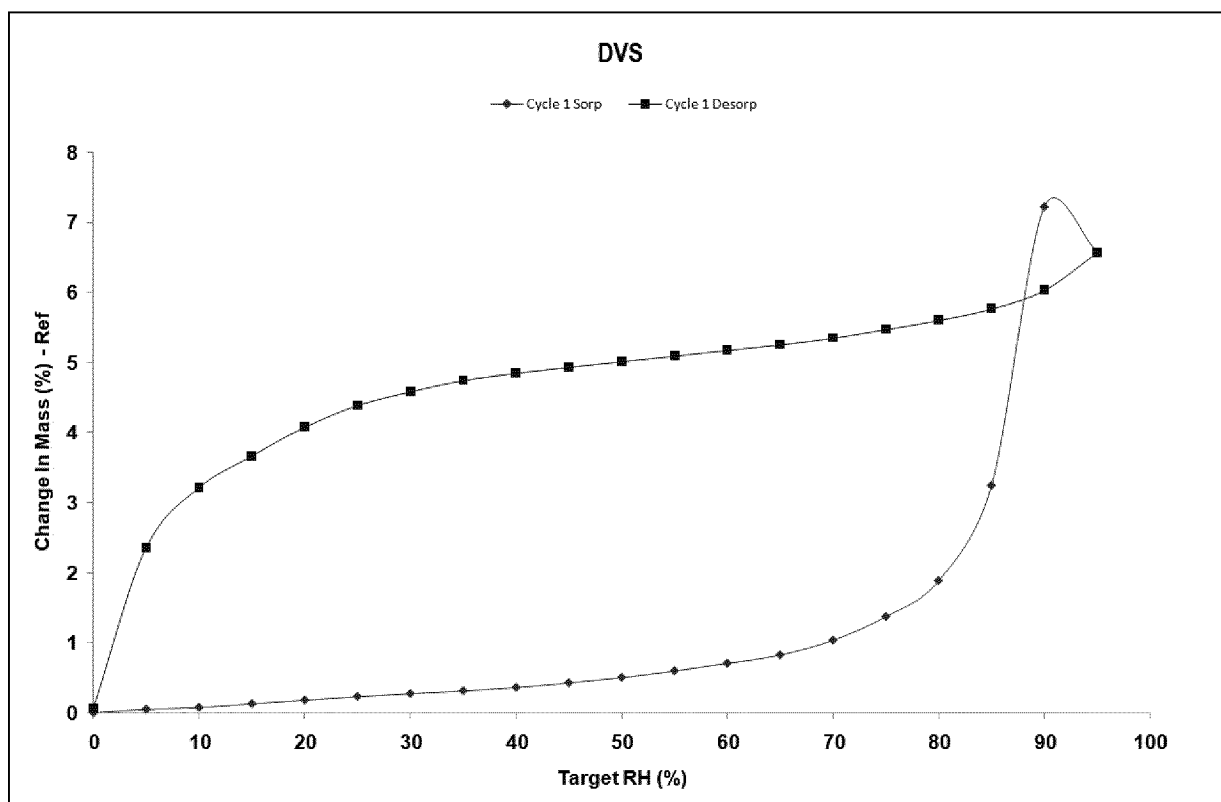


Fig. 15

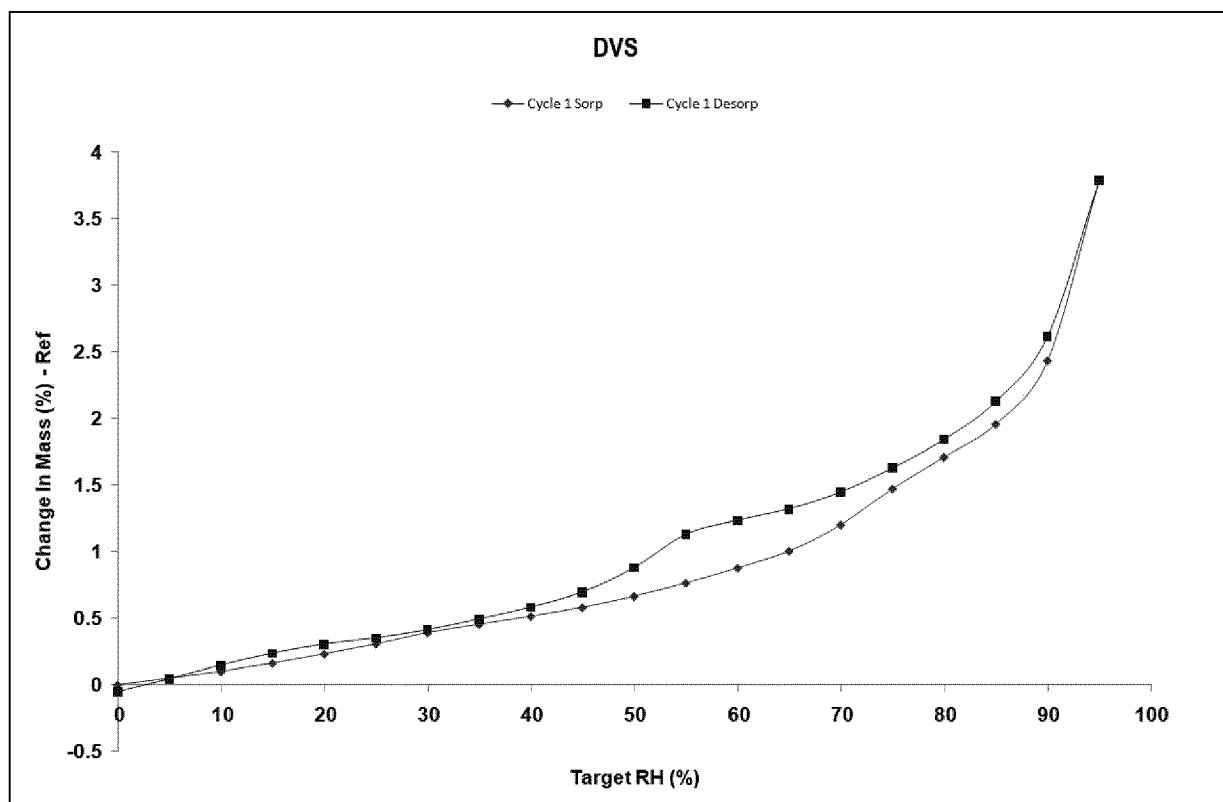


Fig. 16

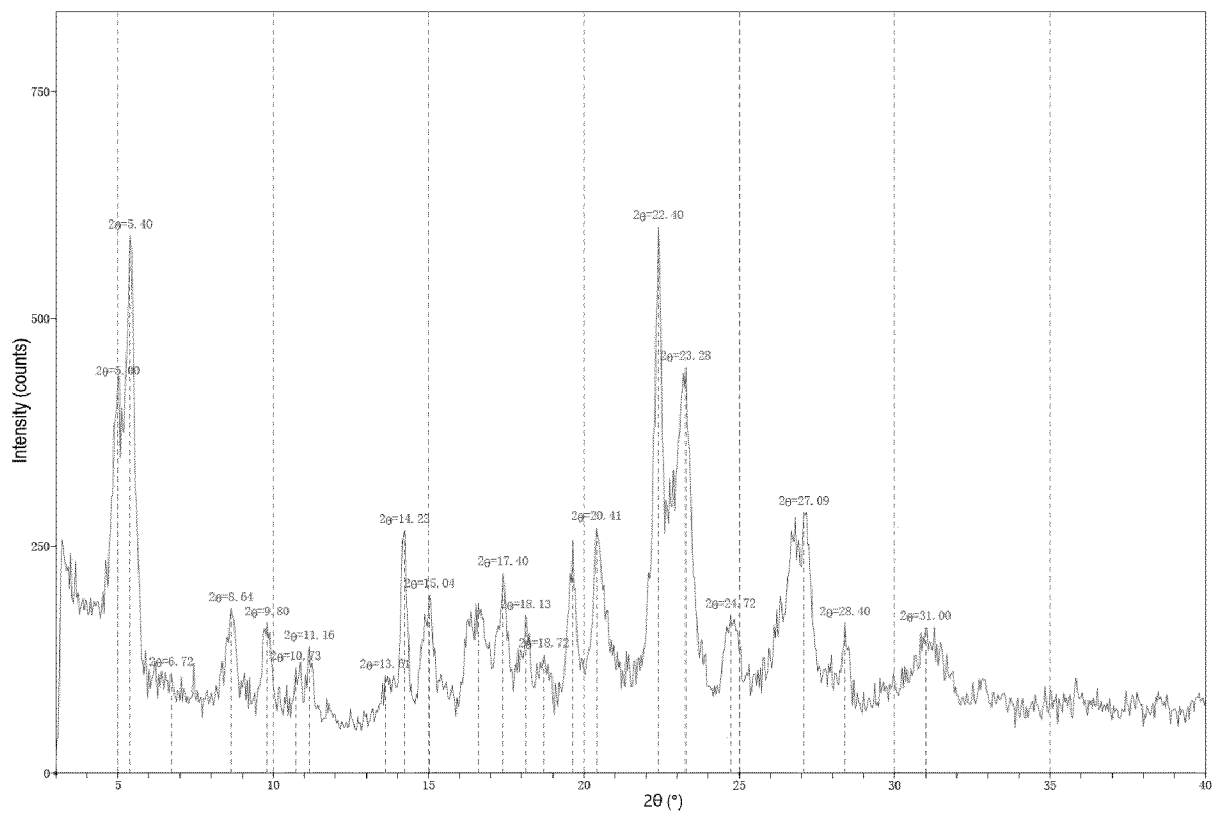


Fig. 17

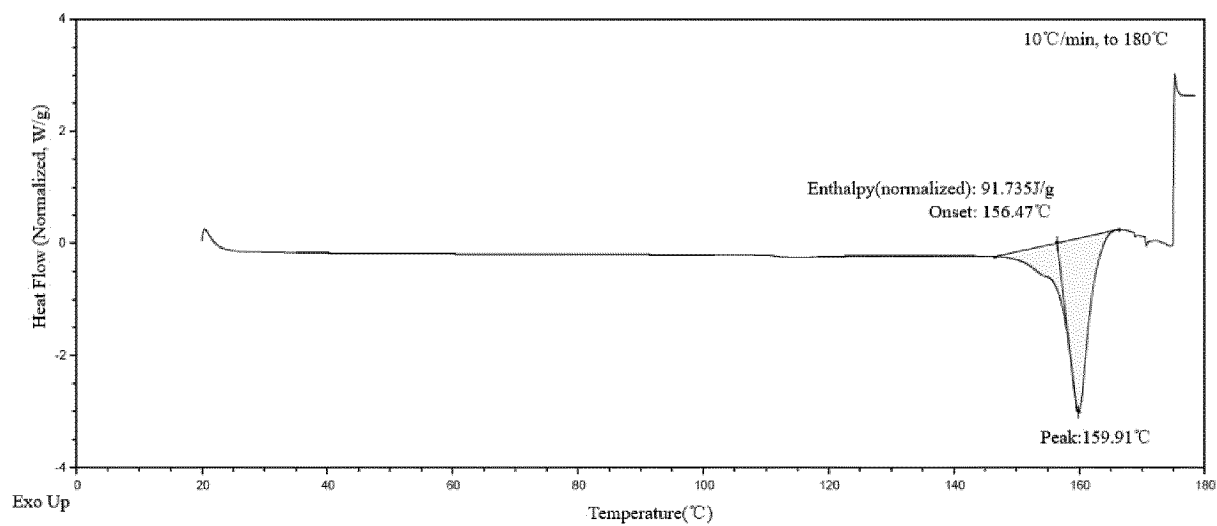


Fig. 18

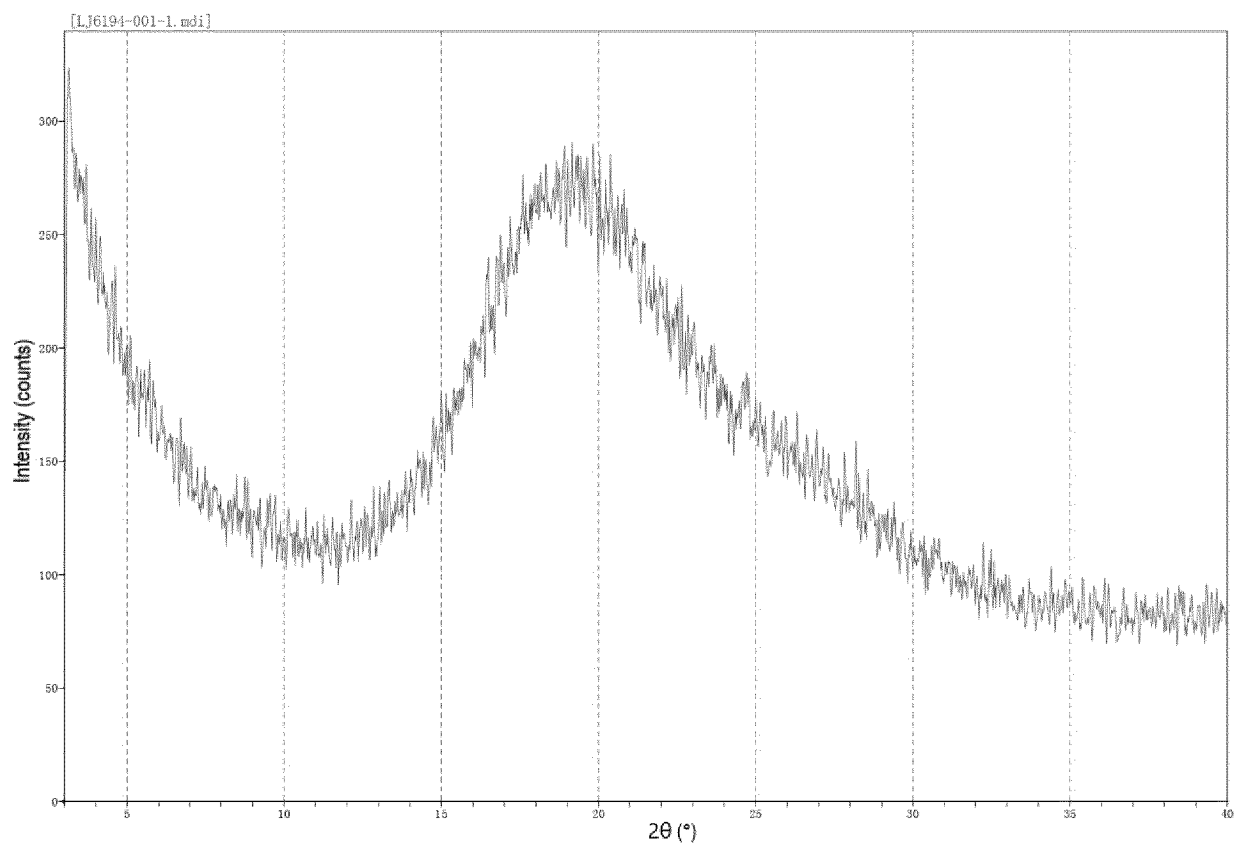


Fig. 19

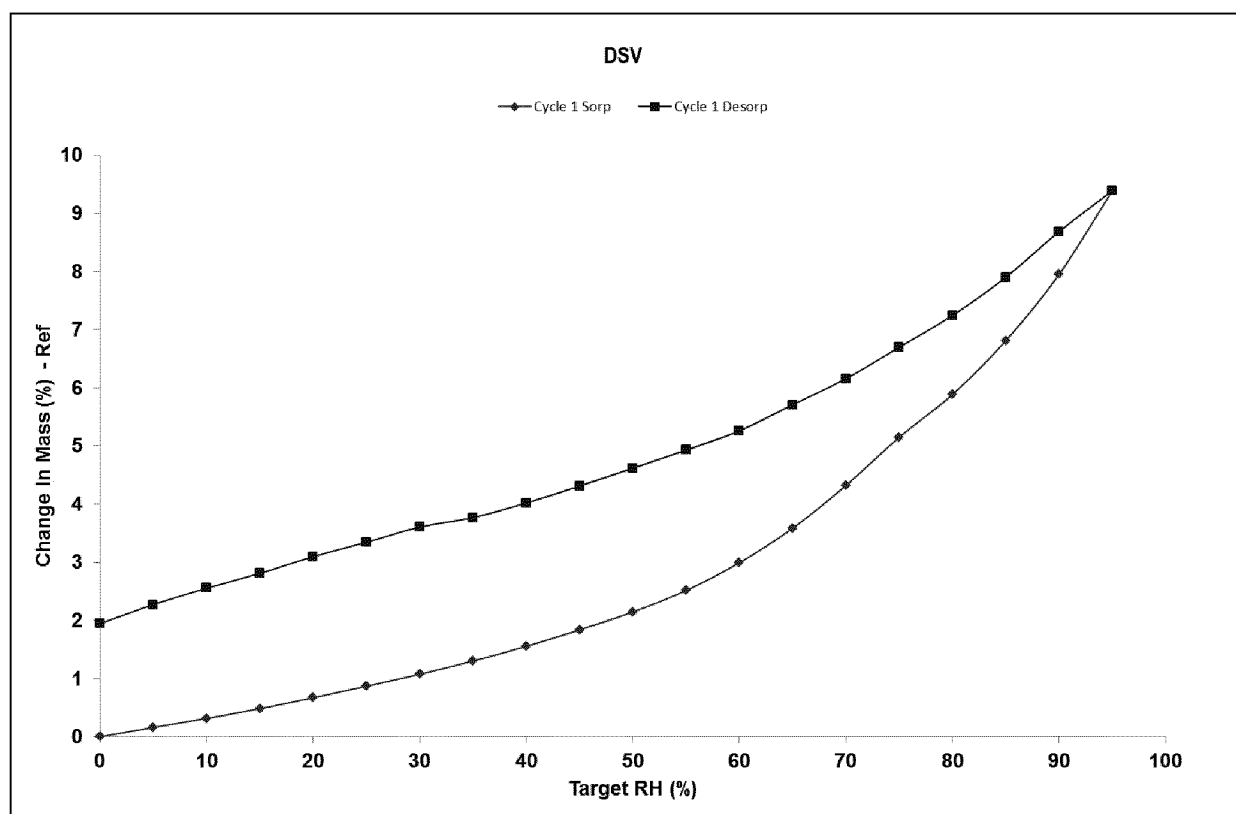


Fig. 20