

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202390869** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.05.31

(51) Int. Cl. *A61K 31/4155* (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.04.30

**(54) СПОСОБ СИНТЕЗА ФУРОИМИДАЗОПИРИДИНОВОГО СОЕДИНЕНИЯ,
ПОЛИМОРФНОГО ВЕЩЕСТВА И ПОЛИМОРФА СОЛИ**

(31) **201910490711.4**

(72) Изобретатель:

(32) **2019.06.06**

Лян Цунсинь (US), Ван Лайбао, Лю

(33) **CN**

Хайхуэй (CN)

(62) **202192871; 2020.04.30**

(74) Представитель:

(71) Заявитель:

Нилова М.И. (RU)

**ХАНЧЖОУ ХАЙЛАЙТЛЛ
ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО., ЛТД. (CN)**

(57) Предложен способ синтеза соединения 2-[(2R,5S)-5-[2-метилфуро[3,2-b]имидазо[4,5-d]пиридин-1-ил]тетрагидропиран-2-ил]ацетонитрил, представляющего собой селективный ингибитор киназы JAK1/TYK2. Указанное соединение получают из 7-хлор-6-нитрофуро[3,2-b]пиридина с помощью реакций нуклеофильного замещения, восстановления с применением палладия на угле и циклизации. Указанный способ синтеза осуществляют в мягких условиях реакции, он обеспечивает высокий выход и высокую чистоту продукта, а также подходит для промышленного производства. Также предложены кристаллическая форма соединения, кристаллические формы его солей и способы их получения. Указанные кристаллическая форма соединения и кристаллические формы его солей обладают хорошими физическими и химическими свойствами и подходят для разработки лекарственных средств.

202390869

A1

A1

202390869

СПОСОБ СИНТЕЗА ФУРОИМИДАЗОПИРИДИНОВОГО СОЕДИНЕНИЯ, ПОЛИМОРФНОГО ВЕЩЕСТВА И ПОЛИМОРФА СОЛИ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

5 Настоящее изобретение относится к области синтеза лекарственных веществ, а именно к способу синтеза следующего соединения 2-[(2R,5S)-5-[2-метилфуро[3,2-b]имидазо[4,5-d]пиридин)-1-ил]тетрагидропиран-2-ил]ацетонитрил (далее - соединение I или соединение формулы I) в качестве селективного ингибитора киназы JAK1/ТYK2. Настоящее изобретение также относится к кристаллическим формам соединения I и его
10 солей, а также способам их получения. Кроме того, настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции и фармацевтическому составу, содержащим кристаллическую форму соединения I и/или кристаллическую форму его солей, а также к применению кристаллических форм соединения I и кристаллических форм его солей для лечения заболеваний и состояний, связанных с JAK1/ТYK2.

15 УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

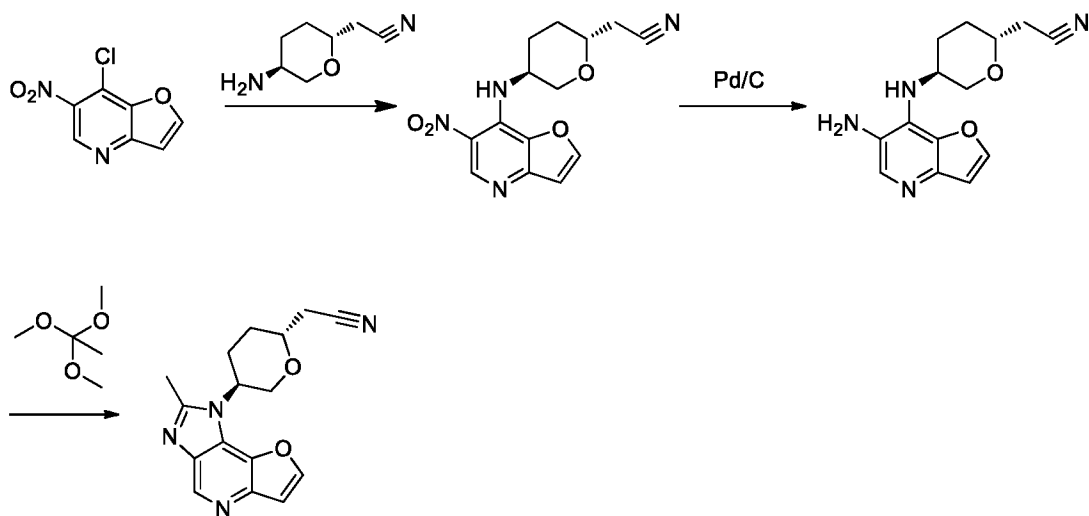
Протеинкиназы представляют собой семейство белков, которые играют важную роль в модуляции множества клеточных процессов и поддержании клеточных функций. Эти киназы по меньшей мере включают нерецепторную тирозинкиназу, такую как семейство Янус-киназ (JAK1, JAK2, JAK3 и ТYK2); рецепторную тирозинкиназу, такую как
20 рецептор тромбоцитарного фактора роста (PDGFR); и серин/треонинкиназу, такую как b-RAF.

Семейство Янус-киназ включает 4 известных представителя: JAK1, JAK2, JAK3 и тирозинкиназу 2 (ТYK2). Эти цитоплазматические тирозинкиназы относятся к цитокиновым мембранным рецепторам (например, к рецепторам с общей γ-цепью и трансмембранным гликопротеиновым белкам 130 (gp130)) (Murray, *J. Immunol.* 178 (5): 2623-2629, **2007**). Почти
25 40 цитокиновых рецепторов передают сигналы посредством комбинации этих четырех Янус-киназ и их 7 нижестоящих субстратов: членов семейства передатчиков сигнала и активаторов транскрипции (STAT) (Ghoreschi et al., *Immunol Rev.* 228 (1): 273-287, **2009**). Цитокин, который связывается со своим рецептором, активирует Янус-киназы путем транс-и/или аутофосфорилирования. В свою очередь, активированный цитокиновый рецептор
30 семейства Янус-киназ фосфорилирует цитокиновый рецептор, генерирует сайты связывания для белков (таких как фактор STAT и другой регулятор), содержащих Src-гомологию 2 (SH2), и фосфорилированные JAK киназы затем активируют их. Активированный STAT проникает в ядро клетки, начинает стимулировать экспрессию
35 факторов выживания, цитокинов, хемокинов и молекул транспорта лейкоцитов (Schindler

et al., *J. Biol. Chem.* 282 (28): 20059-20063, **2007**) . Активация JAK киназ также вызывает пролиферацию клеток путями, опосредованными фосфоинозитид-3-киназой (PI3K) и протеинкиназой В.

JAK3 и JAK1 являются компонентами соединения-цитокининого рецептора с общей γ-цепью, и блокирование любой из них может ингибировать передачу сигнала воспалительных цитокинов (интерлейкин (IL)-2, 4, 7, 9, 15 и 21) (Ghoreschi et al., *Immunol. Rev.* 228 (1): 273-287, **2009**). При этом другие связанные с патологией цитокины (такие как IL-6) зависят только от JAK1. Следовательно, блокирование JAK1 ингибирует передачу сигнала многих провоспалительных цитокинов (Guschin et al., *EMBO J.* 14 (7): 1421-1429, **1995**). Проводились исследования клинической эффективности антитела, нейтрализующего рецептор IL-6 - тоцилизумаба - при ревматоидном артрите (РА) (Maini et al, *Arthritis Rheum.* 54 (9): 2817-2829, **2006**).

В международной заявке WO2018067422A1 описаны производные 1H-фуоро[3,2-b]имидазо[4,5-d]пиридина в качестве селективных ингибиторов JAK1 киназы и способ их получения, включая способ получения соединения I. Схема синтеза выглядит следующим образом:



Соединение I

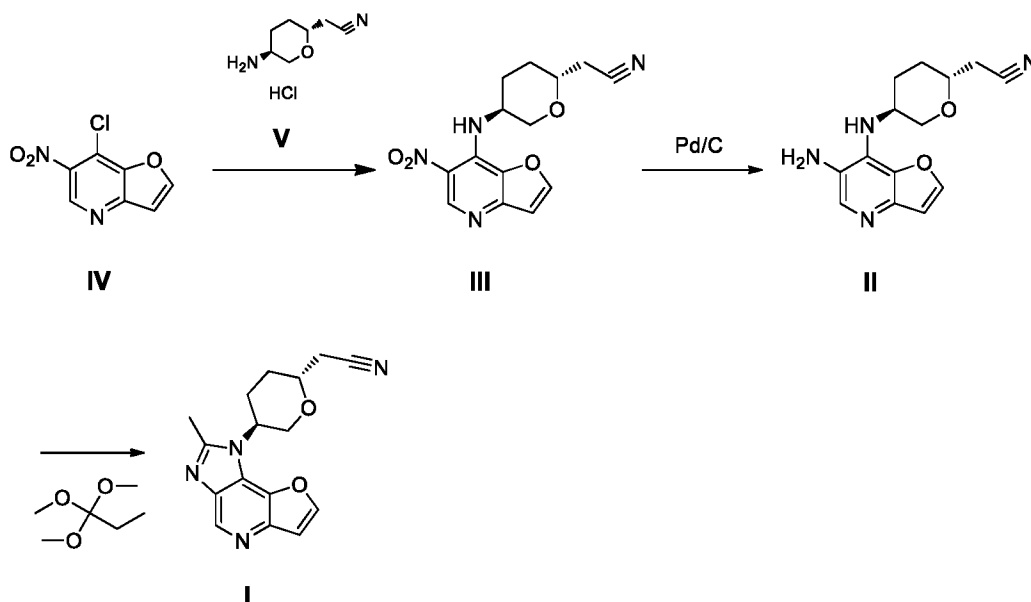
Биологические исследования показывают, что соединение I является мощным и селективным ингибитором JAK1, демонстрирует селективное ингибирование индуцированного IL-6 фосфорилирования STAT3, и не демонстрирует селективного ингибирования индуцированного тромбопоэтином фосфорилирования STAT3. Однако в WO2018067422A1 не раскрыта биологическая активность TYK2. Кроме того, в раскрытом способе получения соединения I используют высокую температуру, при этом образуется слишком много примесей, и указанный способ обеспечивает низкий выход, вследствие чего не подходит для крупномасштабного производства. Следовательно, необходимо

разработать способ получения соединения I с более мягкими условиями реакции, более высоким выходом продукта, более высокой чистотой, и подходящий для крупномасштабного/промышленного производства.

До настоящего времени не сообщалось о кристаллической форме соединения I и его солей. Всесторонний и систематический скрининг полиморфов и выбор кристаллической формы, наиболее подходящей для разработки, являются одной из неперенных и важных составляющих исследования. Соответственно, необходимо провести дальнейший скрининг кристаллических форм соединения I и его солей, разработать кристаллическую форму с хорошей стабильностью и низкой гигроскопичностью, подходящую для крупномасштабного производства и обеспечивающую более широкие и улучшенные возможности для последующей разработки лекарственных средств.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Задачей настоящего изобретения является обеспечение способа получения соединения формулы I (то есть соединения I) с мягкими условиями реакции, высоким выходом продукта и высокой чистотой, подходящего для промышленного производства. Схема синтеза для данного способа выглядит следующим образом:



при этом указанный способ включает следующие стадии:

стадия 1:

добавление этанола, соединения формулы IV, соединения формулы V и диизопропилэтиламин (ДИПЭА) в реакционный сосуд, включение перемешивания;

нагревание до температуры до 65-90 °С, поддержание этой температуры и перемешивание в течение ночи;

прекращение реакции и снижение температуры в системе до 15-30 °С;

добавление воды в систему по каплям, продолжая перемешивание;

5 фильтрование и промывание фильтровального осадка;

сушка фильтровального осадка с получением соединения формулы III;

стадия 2:

добавление тетрагидрофурана, соединения формулы III, полученного на стадии 1, и палладия на угле в реакционный сосуд;

10 продувка системы азотом, а затем водородом;

поддержание температуры в диапазоне 20-35 °С и перемешивание в течение 16-120 часов при давлении водорода 0,1-1,0 МПа;

после завершения реакции фильтрование реакционной жидкости и промывание фильтровального осадка;

15 объединение фильтрата и концентрирование с получением концентрата соединения формулы II;

стадия 3:

добавление концентрата соединения формулы II или соединения формулы II, полученных на стадии 2, триметил-орто-ацетата и тетрагидрофурана в реакционный сосуд;

20 нагревание реакционной системы в реакционном сосуде до температуры кипения тетрагидрофурана; добавление гидрохлорида пиридина в реакционный сосуд, проведение реакции полученной реакционной системы в течение 4-20 часов при температуре от 50 до 90 °С, разделение и очистка с получением соединения формулы I.

25 В некоторых вариантах реализации на вышеуказанной стадии 1 используют следующие условия:

объемно-массовое соотношение (мл/г) этанола и соединения формулы IV составляет от 5:1 до 20:1, предпочтительно 10:1;

молярное соотношение соединения формулы IV, соединения формулы V и ДИПЭА составляет 1:1-1,1:2-3, предпочтительно 1:1,01:2,2;

после начала перемешивания в атмосфере азота реакционную смесь нагревают до 65-90 °С, предпочтительно до 70-90 °С, более предпочтительно до 70-80 °С, поддерживая указанную температуру и перемешивая в течение 5-16 часов, предпочтительно в течение 10-16 часов;

5 после прекращения реакции снижают температуру системы до 15-25 °С;

объемно-массовое соотношение (мл/г) воды, добавляемой в систему, и соединения формулы IV, составляет от 10:1 до 20:1, предпочтительно 15:1;

после добавления воды в систему осуществляют перемешивание в течение 2-6 часов, предпочтительно в течение 4 часов, при температуре 0-30 °С, предпочтительно при 10 5-15 °С, более предпочтительно при 5-10 °С;

фильтровальный осадок промывают водным раствором этанола, при этом объемное соотношение (мл/мл) этанола и воды в водном растворе этанола составляет от 1:1 до 1:2, предпочтительно от 1:1,5 до 1:2; объемно-массовое соотношение (мл/г) водного раствора этанола и соединения формулы IV составляет от 2:1 до 10:1, предпочтительно от 15 2:1 до 5:1, более предпочтительно от 2:1 до 3:1;

сушку фильтровального осадка осуществляют в вакууме или с помощью воздуходувки при температуре 45-55 °С, предпочтительно при 50 °С.

В некоторых вариантах реализации на вышеуказанной стадии 2 используют следующие условия:

20 объемно-массовое соотношение (мл/г) тетрагидрофурана и соединения формулы III составляет от 10:1 до 70:1, предпочтительно от 20:1 до 70:1;

палладий на угле представляет собой 5% Pd/C с влажностью 50 %, массовое соотношение палладия на угле и соединения формулы III составляет от 0,15:1 до 0,16:1, предпочтительно 0,15:1;

25 температуру поддерживают равной 25-35 °С и перемешивают в течение 24-96 часов при давлении водорода 0,5-1,0 МПа;

концентрат соединения формулы II, полученный объединением фильтрата и концентрированием, представляет собой раствор соединения формулы II в тетрагидрофуране, где объемно-массовое соотношение тетрагидрофурана и соединения формулы II составляет от 2:1 до 4:1, предпочтительно от 2:1 до 3:1 (масса соединения формулы II рассчитана в соответствии со 100 %-ным выходом на стадии 2); 30 предпочтительно осуществляют замену тетрагидрофурана, в котором растворено

соединение формулы II, на этанол с получением раствора соединения формулы II в этаноле, где объемно-массовое соотношение этанола и соединения формулы II составляет от 2:1 до 5:1, предпочтительно от 2:1 до 4:1, более предпочтительно от 2:1 до 3:1 (масса соединения формулы II рассчитана в соответствии со 100 %-ным выходом на стадии 2).

В некоторых вариантах реализации на вышеуказанной стадии 3 объемно-массовое соотношение (мл/мг) тетрагидрофурана и соединения формулы II в концентрате составляет от 1,5:1 до 5,0:1; или в некоторых вариантах реализации на вышеуказанной стадии 3 объемно-массовое соотношение (мл/мг) тетрагидрофурана и соединения формулы II составляет от 1,5:1 до 5,0:1.

В некоторых вариантах реализации на вышеуказанной стадии 3 заменяют растворитель в концентрате соединения формулы II на толуол, тетрагидрофуран или метил-трет-бутиловый эфир для последующих стадий; в некоторых вариантах реализации объемно-массовое соотношение (мл/мг) толуола, тетрагидрофурана или метил-трет-бутилового эфира, применяемых для замены растворителя в концентрате соединения формулы II, составляет от 2,0:1 до 4,0:1;

В некоторых вариантах реализации на вышеуказанной стадии 3 молярное соотношение соединения формулы II в концентрате соединения формулы II и триметил-орто-ацетата составляет от 3,0:1 до 3,5:1; или в некоторых вариантах реализации на вышеуказанной стадии 3 молярное соотношение соединения формулы II и триметил-орто-ацетата составляет от 3,0:1 до 3,5:1;

В некоторых вариантах реализации на вышеуказанной стадии 3 молярное соотношение соединения формулы II в концентрате или соединения формулы II и гидрохлорида пиридина составляет от 0,2:1 до 0,3:1; или в некоторых вариантах реализации на вышеуказанной стадии 3 молярное соотношение соединения формулы II и гидрохлорида пиридина составляет от 0,2:1 до 0,3:1;

В некоторых вариантах реализации на вышеуказанной стадии 3 после добавления концентрата соединения формулы II или соединения формулы II и триметил-орто-ацетата и растворителя в реакционный сосуд, в защитой атмосфере азота, реакционную смесь нагревают в реакционном сосуде до температуры кипения растворителя;

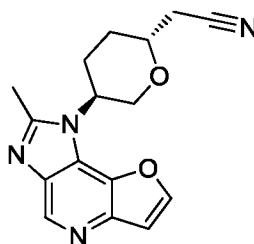
После добавления гидрохлорида пиридина в реактор, в атмосфере азота, проводят реакцию реакционной системы в течение 4-20 часов, предпочтительно 5-15 часов при температуре 50-90 °C, предпочтительно при 65-75 °C;

В некоторых вариантах реализации на вышеуказанной стадии 3 после завершения реакции продукт очищают с помощью растворителя, выбранного из группы, состоящей из воды, метанола, этанола, метил-трет-бутилового эфира и любых их комбинаций.

В некоторых вариантах реализации на вышеуказанной стадии 3 осуществляют
5 разделение и очистку полученного соединения формулы I с помощью колоночной хроматографии, где элюент представляет собой смешанный раствор из этилацетата и н-гептана ($V_{\text{ЭА}}:V_{\text{н-гептан}} = 1:1-1:0$, мл/мл);

В некоторых вариантах реализации на вышеупомянутой стадии 3 полученное
10 соединение формулы I сушат в вакууме или с помощью воздушодувки при температуре от 50 до 55 °С.

Другой задачей настоящего изобретения является обеспечение кристаллической формы соединения формулы I, которая далее именуется кристаллической формой 1 соединения формулы I.



I

15 Кристаллическая форма 1 соединения формулы I характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей характеристические пики при углах 2 тета (2θ), составляющих 13,4° ± 0,2°, 17,6° ± 0,2° и 21,9° ± 0,2°.

В некоторых вариантах реализации дифрактограмма рентгеновской порошковой
20 дифракции кристаллической формы 1 соединения формулы I содержит характеристические пики при углах 2θ, составляющих 9,0° ± 0,2°, 13,4° ± 0,2°, 17,6° ± 0,2°, 18,1° ± 0,2°, 21,9° ± 0,2° и 27,3° ± 0,2°.

В некоторых вариантах реализации дифрактограмма рентгеновской порошковой
25 дифракции кристаллической формы 1 соединения формулы I содержит характеристические пики при углах 2θ, составляющих 9,0° ± 0,2°, 10,4° ± 0,2°, 13,4° ± 0,2°, 17,6° ± 0,2°, 18,1° ± 0,2°, 18,7° ± 0,2°, 21,9° ± 0,2°, 24,1° ± 0,2° и 27,3° ± 0,2°.

Не ограничиваясь чем-либо, данные рентгеновской порошковой дифракции кристаллической формы 1 соединения формулы I по изобретению показаны в таблице 1.

Таблица 1

Дифракционный угол 2θ (°)	d (Å)	Относительная интенсивность дифракции I, % (на основе высоты пика)
9,0	9,84	25,0
10,4	8,51	20,9
13,4	6,60	63,7
17,6	5,02	37,5
18,1	4,91	27,3
18,7	4,74	20,8
21,9	4,05	100,0
24,1	3,69	16,4
27,3	3,26	25,8

5 Не ограничиваясь чем-либо, дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции (XRPD) кристаллической формы 1 соединения формулы I по изобретению показана на Фиг. 1.

Не ограничиваясь чем-либо, термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) кристаллической формы 1 соединения формулы I по изобретению показана на Фиг. 2. Термограммы ДСК показывают, что начальная точка плавления кристаллической формы 1 соединения формулы I по изобретению составляет 173,38 °C.

Не ограничиваясь чем-либо, термограмма термогравиметрического анализа (ТГА) кристаллической формы 1 соединения формулы I по изобретению показана на Фиг. 3. Термограмма ТГА показывает, что потеря массы кристаллической формы 1 соединения формулы I по изобретению составляет только 0,42 % в интервале от 25 до 162 °C. Кристаллическая форма 1 соединения формулы I не содержит кристаллизационную воду или растворитель.

Не ограничиваясь чем-либо, график изотермы динамической сорбции паров (ДСП) кристаллической формы 1 соединения формулы I по изобретению показан на Фиг.4. График изотермы ДСП показывает, что увеличение массы кристаллической формы 1 соединения формулы I по изобретению составляет 13,86 % за счет абсорбции влаги при относительной влажности от 0 % до 95 %, что указывает на то, что образец является гигроскопичным. Кривая абсорбции влаги во время десорбции демонстрирует гистерезис в сочетании с дифрактограммой XPRD образца до и после исследования ДСП (дифрактограмма XPRD после исследования показана на Фиг. 5), что указывает на то, что происходит абсорбция влаги кристаллической формой 1 соединения формулы I, при этом происходит изменение кристаллической формы.

Настоящее изобретение обеспечивает способ получения кристаллической формы 1 соединения формулы I, в частности, способ описывается следующим образом:

растворяют неочищенный продукт на основе соединения формулы I в метаноле, перемешивают при 40-60 °C в течение 0,5-2 часов, охлаждают до 5-15 °C, перемешивают в течение от 15 минут до 1 часа, фильтруют, промывают фильтровальный осадок МТБЭ и сушат с получением кристаллической формы 1 соединения формулы I.

В некоторых вариантах реализации после растворения неочищенного продукта на основе соединения формулы I в метаноле, раствор перемешивают при 50 °C в течение 1 часа, охлаждают до 10 °C, перемешивают в течение 0,5 часа, фильтруют, промывают фильтровальный осадок МТБЭ и сушат в вакууме при 50 °C в течение 16 часов с получением кристаллической формы 1 соединения формулы I.

В некоторых вариантах реализации объемное соотношение метанола и МТБЭ составляет от 3:1 до 2:1, предпочтительно 8:3;

В некоторых вариантах реализации после растворения неочищенного продукта на основе соединения формулы I в метаноле в систему добавляют средство для удаления металлов на основе кремния и активированный уголь.

Другой задачей настоящего изобретения является обеспечение кристаллических форм соединения формулы I, в частности, кристаллической формы гидрохлорида, кристаллической формы сульфата, кристаллической формы фосфата, кристаллической формы мезилата, кристаллической формы гидробромида, кристаллической формы фумарата, кристаллической формы бензолсульфоната, кристаллической формы цитрата, кристаллической формы L-(+)-тартрата (которую в настоящей заявке сокращенно называют тартратом) соединения формулы I, их называют в дальнейшем следующим образом: кристаллическая форма А гидрохлорида, кристаллическая форма В

гидрохлорида, кристаллическая форма С гидрохлорида, кристаллическая форма D сульфата, кристаллическая форма Е фосфата, кристаллическая форма F фосфата, кристаллическая форма G мезилата, кристаллическая форма Н гидробромида, кристаллическая форма J гидробромида, кристаллическая форма К гидробромида, кристаллическая форма L фумарата, кристаллическая форма М бензолсульфоната, кристаллическая форма N цитрата, кристаллическая форма О тартрата соединения формулы I, соответственно.

Дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции кристаллической формы А гидрохлорида соединения формулы I согласно настоящему изобретению содержит
 10 характеристические пики при углах 2θ , составляющих $7,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $12,1^\circ \pm 0,2^\circ$ и $20,9^\circ \pm 0,2^\circ$.

В некоторых вариантах реализации дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции кристаллической формы А гидрохлорида соединения формулы I содержит характеристические пики при углах 2θ , составляющих $7,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $12,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $18,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $20,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $23,5^\circ \pm 0,2^\circ$ и $24,0^\circ \pm 0,2^\circ$.

15 В некоторых вариантах реализации дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции кристаллической формы А гидрохлорида соединения формулы I содержит характеристические пики при углах 2θ , составляющих $7,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $10,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $12,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $12,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $14,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $18,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $20,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $23,5^\circ \pm 0,2^\circ$ и $24,0^\circ \pm 0,2^\circ$.

20 Не ограничиваясь чем-либо, данные рентгеновской порошковой дифракции кристаллической формы А гидрохлорида соединения формулы I согласно настоящему изобретению показаны в таблице 2.

Таблица 2

Дифракционный угол 2θ ($^\circ$)	d (Å)	Относительная интенсивность дифракции I, % (на основе высоты пика)
7,3	12,12	91,5
10,6	8,30	30,4
12,1	7,29	91,2
12,8	6,92	31,1
14,0	6,32	22,5

18,7	4,73	41,0
20,9	4,24	100,0
23,5	3,79	40,9
24,0	3,70	42,3

Не ограничиваясь чем-либо, дифрактограмма XPRD кристаллической формы А гидрохлорида соединения формулы I по изобретению показана на Фиг. 6.

Не ограничиваясь чем-либо, термограмма ДСК кристаллической формы А гидрохлорида соединения формулы I по изобретению показана на Фиг. 7.

Настоящее изобретение обеспечивает способ получения кристаллической формы А гидрохлорида соединения формулы I, в частности, способ описывается следующим образом:

растворяют соединение формулы I в ацетоне с получением раствора соединения формулы I в ацетоне и добавляют соляную кислоту в ацетоне к соединению формулы I в ацетоне при перемешивании, продолжают перемешивание, собирают твердое вещество и сушат с получением кристаллической формы А гидрохлорида соединения формулы I.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы I подвергают обработке ультразвуком, нагревают и затем растворяют в ацетоне;

В некоторых вариантах реализации концентрация соединения формулы I в ацетоне составляет 10-50 мг/мл, предпочтительно 20 мг/мл;

В некоторых вариантах реализации концентрация соляной кислоты в ацетоне составляет 15-35 мг/мл, предпочтительно 25 мг/мл;

В некоторых вариантах реализации после добавления соляной кислоты в ацетоне продолжают перемешивание при комнатной температуре в течение 4-48 часов, предпочтительно в течение 24 часов;

В некоторых вариантах реализации собирают твердое вещество центрифугированием и сушат в течение ночи в вакууме при 30-60 °С.

Дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции кристаллической формы В гидрохлорида соединения формулы I согласно настоящему изобретению содержит характеристические пики при углах 2θ , составляющих $7,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $20,0^\circ \pm 0,2^\circ$ и $22,6^\circ \pm 0,2^\circ$.

В некоторых вариантах реализации дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции кристаллической формы В гидрохлорида соединения формулы I содержит характеристические пики при углах 2θ , составляющих $7,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $10,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $11,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $18,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $20,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $22,6^\circ \pm 0,2^\circ$ и $25,9^\circ \pm 0,2^\circ$.

5 В некоторых вариантах реализации дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции кристаллической формы В гидрохлорида соединения формулы I содержит характеристические пики при углах 2θ , составляющих $7,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $10,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $11,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $14,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $14,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $18,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $20,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $22,6^\circ \pm 0,2^\circ$ и $25,9^\circ \pm 0,2^\circ$.

10 Не ограничиваясь чем-либо, данные рентгеновской порошковой дифракции кристаллической формы В гидрохлорида соединения формулы I согласно настоящему изобретению показаны в таблице 3:

Таблица 3

Дифракционный угол 2θ ($^\circ$)	d (Å)	Относительная интенсивность дифракции I, % (на основе высоты пика)
7,2	12,26	100,0
10,2	8,62	41,7
11,5	7,72	41,5
14,1	6,29	35,3
14,5	6,09	25,6
18,0	4,93	48,9
20,0	4,44	69,9
22,6	3,93	62,3
25,9	3,43	41,8

15 Не ограничиваясь чем-либо, диаграмма ДПР кристаллической формы В гидрохлорида соединения формулы I по изобретению показана на Фиг. 8.

Не ограничиваясь чем-либо, термограмма ДСК кристаллической формы В гидрохлорида соединения формулы I по изобретению показана на Фиг. 9.

Настоящее изобретение обеспечивает способ получения кристаллической формы В гидрохлорида соединения формулы I, в частности, способ описывается следующим образом:

5 растворяют соединение формулы I в этилацетате с получением раствора соединения формулы I в этилацетате и добавляют соляную кислоту в этилацетате к соединению формулы I в этилацетате при перемешивании, продолжают перемешивание, собирают твердое вещество и высушивают его с получением кристаллической формы В гидрохлорида соединения формулы I.

10 В некоторых вариантах реализации соединение формулы I подвергают обработке ультразвуком, нагревают и затем растворяют в этилацетате;

В некоторых вариантах реализации концентрация соединения формулы I в этилацетате составляет 10-30 мг/мл, предпочтительно 20 мг/мл;

В некоторых вариантах реализации концентрация соляной кислоты в этилацетате составляет 15-35 мг/мл, предпочтительно 25 мг/мл;

15 В некоторых вариантах реализации после добавления соляной кислоты в этилацетате продолжают перемешивание при комнатной температуре в течение 4-48 часов, предпочтительно в течение 24 часов;

В некоторых вариантах реализации собирают твердое вещество центрифугированием и сушат в течение ночи в вакууме при 30-60 °С.

20 Дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции кристаллической формы С гидрохлорида соединения формулы I согласно настоящему изобретению содержит характеристические пики при углах 2θ , составляющих $10,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,5^\circ \pm 0,2^\circ$ и $24,3^\circ \pm 0,2^\circ$.

25 В некоторых вариантах реализации дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции кристаллической формы С гидрохлорида соединения формулы I содержит характеристические пики при углах 2θ , составляющих $5,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $10,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $24,3^\circ \pm 0,2^\circ$ и $30,4^\circ \pm 0,2^\circ$.

Не ограничиваясь чем-либо, данные рентгеновской порошковой дифракции кристаллической формы С гидрохлорида соединения формулы I согласно настоящему изобретению показаны в таблице 4:

30 Таблица 4

Дифракционный угол 2θ (°)	d (Å)	Относительная интенсивность дифракции I, % (на основе высоты пика)
5,3	16,5427	10,1
10,7	8,2756	100,0
21,5	4,1379	52,3
24,3	3,6532	20,1
30,4	2,9351	15,8

Не ограничиваясь чем-либо, дифрактограмма XPRD кристаллической формы С гидрохлорида соединения формулы I по изобретению показана на Фиг. 10.

Не ограничиваясь чем-либо, термограмма ДСК кристаллической формы С гидрохлорида соединения формулы I по изобретению показана на Фиг. 11.

Проведение перекристаллизации или кристаллического превращения кристаллической формы А гидрохлорида соединения формулы I осуществляют в растворителе для получения кристаллической формы С гидрохлорида соединения формулы I, при этом растворитель выбран из группы, состоящей из метанола, ацетонитрила, н-гептана, метилэтилкетона и любых их комбинаций.

В некоторых вариантах реализации растворитель смешивают с кристаллической формой А гидрохлорида соединения формулы I с получением суспензии, перемешивают при комнатной температуре, собирают твердое вещество и сушат с получением кристаллической формы С гидрохлорида соединения формулы I.

В некоторых вариантах реализации растворитель добавляют в сосуд с кристаллической формой А гидрохлорида соединения формулы I с получением суспензии, перемешивают при комнатной температуре, собирают твердое вещество и сушат с получением кристаллической формы С гидрохлорида соединения формулы I.

В некоторых вариантах реализации продолжительность перемешивания составляет 4-48 часов, предпочтительно 24 часа.

В некоторых вариантах реализации твердое вещество собирают центрифугированием и сушат в течение ночи в вакууме при 30-60 °С.

Дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции кристаллической формы D сульфата соединения формулы I согласно настоящему изобретению содержит характеристические пики при углах 2θ , составляющих $6,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $22,8^\circ \pm 0,2^\circ$ и $25,2^\circ \pm 0,2^\circ$.

В некоторых вариантах реализации дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции кристаллической формы D сульфата соединения формулы I содержит характеристические пики при углах 2θ , составляющих $6,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $12,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $22,8^\circ \pm 0,2^\circ$ и $25,2^\circ \pm 0,2^\circ$.

Не ограничиваясь чем-либо, данные рентгеновской порошковой дифракции кристаллической формы D сульфата соединения формулы I согласно настоящему изобретению показаны в таблице 5:

Таблица 5

Дифракционный угол 2θ ($^\circ$)	d (Å)	Относительная интенсивность дифракции I, % (на основе высоты пика)
6,0	14,59	100,0
12,3	7,19	12,0
17,5	5,06	9,0
22,8	3,90	36,3
25,0	3,53	17,1

Не ограничиваясь чем-либо, дифрактограмма XPRD кристаллической формы D сульфата соединения формулы I по изобретению показана на Фиг. 12.

Не ограничиваясь чем-либо, термограмма ДСК кристаллической формы D сульфата соединения формулы I по изобретению показана на Фиг. 13.

Настоящее изобретение обеспечивает способ получения кристаллической формы D сульфата соединения формулы I, в частности, способ описывается следующим образом:

растворяют соединение формулы I в ацетоне с получением раствора соединения формулы I в ацетоне и добавляют серную кислоту в ацетоне к соединению формулы I в ацетоне при перемешивании, продолжают перемешивание, собирают твердое вещество и сушат с получением кристаллической формы D сульфата соединения формулы I.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы I подвергают обработке ультразвуком, нагревают и затем растворяют в ацетоне.

В некоторых вариантах реализации концентрация соединения формулы I в ацетоне составляет 10-30 мг/мл, предпочтительно 20 мг/мл.

5 В некоторых вариантах реализации концентрация серной кислоты в ацетоне составляет 15-35 мг/мл, предпочтительно 25 мг/мл.

В некоторых вариантах реализации после добавления серной кислоты в ацетоне продолжают перемешивание при комнатной температуре в течение 4-48 часов, предпочтительно в течение 24 часов.

10 В некоторых вариантах реализации твердое вещество собирают центрифугированием и сушат в течение ночи в вакууме при 30-60 °C.

Дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции кристаллической формы E фосфата соединения формулы I согласно настоящему изобретению содержит характеристические пики при углах 2θ , составляющих $6,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $15,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,4^\circ \pm 0,2^\circ$ и
15 $24,6^\circ \pm 0,2^\circ$.

Не ограничиваясь чем-либо, данные рентгеновской порошковой дифракции кристаллической формы E фосфата соединения формулы I по изобретению показаны в таблице 6:

Таблица 6

Дифракционный угол 2θ (°)	d (Å)	Относительная интенсивность дифракции I, % (на основе высоты пика)
6,2	14,24	100,0
15,5	5,70	22,4
17,4	5,09	16,9
24,6	3,62	16,1

20

Не ограничиваясь чем-либо, дифрактограмма XPRD кристаллической формы E фосфата соединения формулы I по изобретению показана на Фиг. 14.

Не ограничиваясь чем-либо, термограмма ДСК кристаллической формы Е фосфата соединения формулы I изобретения показана на Фиг. 15.

Настоящее изобретение обеспечивает способ получения кристаллической формы Е фосфата соединения формулы I, в частности, способ описывается следующим образом:

5 растворяют соединение формулы I в ацетоне с получением раствора соединения формулы I в ацетоне и добавляют фосфорную кислоту в ацетоне к соединению формулы I в ацетоне при перемешивании, продолжают перемешивание, собирают твердое вещество и сушат с получением кристаллической формы Е фосфата соединения формулы I.

10 В некоторых вариантах реализации соединение формулы I подвергают обработке ультразвуком, нагревают и затем растворяют в ацетоне.

В некоторых вариантах реализации молярное соотношение соединения формулы I и фосфорной кислоты составляет от 1:1,0 до 1:1,5.

В некоторых вариантах реализации концентрация соединения формулы I в ацетоне составляет 10-30 мг/мл, предпочтительно 20 мг/мл.

15 В некоторых вариантах реализации концентрация фосфорной кислоты в ацетоне составляет 15-35 мг/мл, предпочтительно 25 мг/мл.

В некоторых вариантах реализации после добавления фосфорной кислоты в ацетоне продолжают перемешивание при комнатной температуре в течение 4-48 часов, предпочтительно в течение 24 часов.

20 В некоторых вариантах реализации твердое вещество собирают центрифугированием и сушат в течение ночи в вакууме при 30-60 °С.

В некоторых вариантах реализации проводят перекристаллизацию или кристаллическое превращение кристаллической формы Е фосфата соединения формулы I в растворителе, и продукт по-прежнему представляет собой кристаллическую форму Е фосфата соединения формулы I, где указанный растворитель выбран из группы, состоящей из метанола, ацетонитрила, н-гептана, метилэтилкетона и любых их комбинаций.

25

В некоторых вариантах реализации во время перекристаллизации или кристаллического превращения растворитель смешивают с кристаллической формой Е фосфата соединения формулы I с получением суспензии, которую перемешивают при комнатной температуре, собирают твердое вещество и сушат.

30

В некоторых вариантах реализации во время перекристаллизации или кристаллического превращения продолжительность перемешивания составляет от 4 до 48 часов, предпочтительно перемешивают в течение ночи;

В некоторых вариантах реализации во время перекристаллизации или кристаллического превращения твердое вещество собирают центрифугированием и сушат в течение ночи в вакууме при 30-60 °С.

Дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции кристаллической формы F фосфата соединения формулы I согласно настоящему изобретению содержит характеристические пики при углах 2θ , составляющих $16,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,2^\circ \pm 0,2^\circ$ и $22,6^\circ \pm 0,2^\circ$.

В некоторых вариантах реализации дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции кристаллической формы F фосфата соединения формулы I содержит характеристические пики при углах 2θ , составляющих $11,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $14,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $22,6^\circ \pm 0,2^\circ$ и $26,6^\circ \pm 0,2^\circ$.

В некоторых вариантах реализации дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции кристаллической формы F фосфата соединения формулы I содержит характеристические пики при углах 2θ , составляющих $11,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $11,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $14,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $22,6^\circ \pm 0,2^\circ$ и $26,6^\circ \pm 0,2^\circ$.

Не ограничиваясь чем-либо, данные рентгеновской порошковой дифракции кристаллической формы F фосфата соединения формулы I согласно настоящему изобретению показаны в таблице 7:

Таблица 7

Дифракционный угол 2θ (°)	d (Å)	Относительная интенсивность дифракции I, % (на основе высоты пика)
11,1	7,97	15,9
11,6	7,65	35,0
14,8	5,97	32,4
16,6	5,33	69,7
17,2	5,16	49,1
21,2	4,19	25,3

22,6	3,93	100,0
26,6	3,34	31,9

Не ограничиваясь чем-либо, диаграмма ДПР кристаллической формы F фосфата соединения формулы I по изобретению показана на Фиг. 16.

Не ограничиваясь чем-либо, термограмма ДСК кристаллической формы F фосфата соединения формулы I по изобретению показана на Фиг. 17. Термограмма ДСК показывает, что начальная точка плавления кристаллической формы F фосфата соединения формулы I по изобретению составляет 198,78 °C.

Не ограничиваясь чем-либо, график изотермы ДСП кристаллической формы F фосфата соединения формулы I согласно настоящему изобретению показан на Фиг. 18. График изотермы ДСП показывает, что увеличение массы кристаллической формы F фосфата соединения формулы I по изобретению составляет 6,5 % за счет абсорбции влаги при относительной влажности от 0 % до 95 %. При относительной влажности 85 % увеличение массы кристаллической формы F фосфата соединения формулы I составляет 0,72 %; при относительной влажности 70 % увеличение массы кристаллической формы F фосфата соединения формулы I составляет 1,95 %. После поглощения влаги кристаллическая форма F фосфата соединения формулы I не изменяется (см. Фиг. 19 для дифрактограммы XPRD после поглощения влаги).

Настоящее изобретение обеспечивает способ получения кристаллической формы F фосфата соединения формулы I, в частности, способ описывается следующим образом:

растворяют кристаллическую форму E фосфата соединения формулы I в первом растворителе с получением кристаллической формы E фосфата соединения формулы I в первом растворителе, добавляют антирастворитель, перемешивают, собирают твердое вещество и сушат с получением кристаллической формы F фосфата соединения формулы I; или

в некоторых вариантах реализации первый растворитель представляет собой растворитель, который может растворять кристаллическую форму E фосфата соединения формулы I, предпочтительно метанол; антирастворитель представляет собой растворитель, который мало растворяет кристаллическую форму E фосфата соединения формулы I, предпочтительно изопропилацетат.

В некоторых вариантах реализации первый растворитель добавляют в количестве, которое может полностью растворить кристаллическую форму Е фосфата соединения формулы I.

В некоторых вариантах реализации антирастворитель используют для разбавления раствора кристаллической формы Е фосфата соединения формулы I в первом растворителе в 5-15 раз, предпочтительно в 10 раз.

В некоторых вариантах реализации после растворения кристаллической формы Е фосфата соединения формулы I в первом растворителе добавляют небольшое количество затравочных кристаллов кристаллической формы F фосфата соединения формулы I до тех пор, пока система не станет слегка мутной, а затем добавляют антирастворитель.

В некоторых вариантах реализации после добавления антирастворителя продолжают перемешивание при комнатной температуре в течение 4-48 часов, предпочтительно в течение 24 часов.

В некоторых вариантах реализации твердое вещество собирают центрифугированием и сушат в вакууме при температуре от 30 до 60 °C, предпочтительно при 50 °C.

Дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции кристаллической формы G мезилата соединения формулы I согласно настоящему изобретению содержит характеристические пики при углах 2θ , составляющих $8,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $19,9^\circ \pm 0,2^\circ$ и $24,9^\circ \pm 0,2^\circ$.

В некоторых вариантах реализации дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции кристаллической формы G мезилата соединения формулы I содержит характеристические пики при углах 2θ , составляющих $8,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $18,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $18,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $19,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $24,0^\circ \pm 0,2^\circ$ и $24,9^\circ \pm 0,2^\circ$.

Не ограничиваясь чем-либо, данные рентгеновской порошковой дифракции кристаллической формы G мезилата соединения формулы I согласно настоящему изобретению показаны в таблице 8.

Таблица 8

Дифракционный угол 2θ (°)	d (Å)	Относительная интенсивность дифракции I, % (на основе высоты пика)
-------------------------------------	-------	---

8,6	10,32	100,0
18,1	4,88	56,9
18,6	4,76	62,7
19,9	4,456	87,1
24,0	3,71	23,0
25,0	3,57	76,1

Не ограничиваясь чем-либо, диаграмма ДПР кристаллической формы G мезилата соединения формулы I по изобретению показана на Фиг. 20.

Не ограничиваясь чем-либо, термограмма ДСК кристаллической формы G мезилата соединения формулы I по изобретению показана на Фиг. 21. Термограмма ДСК показывает, что начальная точка плавления кристаллической формы G мезилата соединения формулы I по изобретению составляет 218,78 °C.

Не ограничиваясь чем-либо, график изотермы ДСП кристаллической формы G мезилата соединения формулы I по изобретению показан на Фиг. 22.

Настоящее изобретение обеспечивает способ получения кристаллической формы G мезилата соединения формулы I, в частности, способ описывается следующим образом:

растворяют соединение формулы I в ацетоне с получением раствора соединения формулы I в ацетоне и добавляют метансульфоновую кислоту в ацетоне к соединению формулы I в ацетоне при перемешивании, продолжают перемешивание, собирают твердое вещество и сушат с получением кристаллической формы G мезилата соединения формулы I.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы I подвергают обработке ультразвуком, нагревают и затем растворяют в ацетоне.

В некоторых вариантах реализации концентрация соединения формулы I в ацетоне составляет 10-30 мг/мл, предпочтительно 20 мг/мл.

В некоторых вариантах реализации концентрация метансульфоновой кислоты в ацетоне составляет 15-35 мг/мл, предпочтительно 25 мг/мл.

В некоторых вариантах реализации после добавления метансульфоновой кислоты в ацетоне продолжают перемешивание при комнатной температуре в течение 4-48 часов, предпочтительно в течение 24 часов.

В некоторых вариантах реализации твердое вещество собирают центрифугированием и сушат в течение ночи в вакууме при 30-60 °С.

Дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции кристаллической формы Н гидробромида соединения формулы I согласно настоящему изобретению содержит характеристические пики при углах 2θ , составляющих $7,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $20,7^\circ \pm 0,2^\circ$ и $24,0^\circ \pm 0,2^\circ$.

В некоторых вариантах реализации дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции кристаллической формы Н гидробромида соединения формулы I содержит характеристические пики при углах 2θ , составляющих $7,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $18,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $20,7^\circ \pm 0,2^\circ$ и $24,0^\circ \pm 0,2^\circ$.

В некоторых вариантах реализации дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции кристаллической формы Н гидробромида соединения формулы I содержит характеристические пики при углах 2θ , составляющих $7,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $11,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $18,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $20,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $24,0^\circ \pm 0,2^\circ$ и $27,5^\circ \pm 0,2^\circ$.

Не ограничиваясь чем-либо, данные рентгеновской порошковой дифракции кристаллической формы Н гидробромида соединения формулы I по изобретению показаны в таблице 9.

20

Таблица 9

Дифракционный угол 2θ (°)	d (Å)	Относительная интенсивность дифракции I, % (на основе высоты пика)
7,2	12,34	100,0
11,9	7,40	22,1
17,0	5,21	29,1
17,9	4,94	50,0
18,8	4,73	45,7
20,7	4,28	73,1

24,0	3,70	57,3
27,5	3,24	18,9

Не ограничиваясь чем-либо, диаграмма ДПР кристаллической формы Н гидробромида соединения формулы I по изобретению показана на Фиг. 23.

Не ограничиваясь чем-либо, термограмма ДСК кристаллической формы Н гидробромида соединения формулы I по изобретению показана на Фиг. 24.

Настоящее изобретение обеспечивает способ получения кристаллической формы Н гидробромида соединения формулы I, в частности, способ описывается следующим образом:

растворяют соединение формулы I в ацетоне с получением раствора соединения формулы I в ацетоне и добавляют бромистоводородную кислоту в ацетоне к соединению формулы I в ацетоне при перемешивании, продолжают перемешивание, собирают твердое вещество и сушат с получением кристаллической формы Н гидробромида соединения формулы I.

В некоторых вариантах реализации соединение формулы I подвергают обработке ультразвуком, нагревают и затем растворяют в ацетоне.

В некоторых вариантах реализации концентрация соединения формулы I в ацетоне составляет 10-30 мг/мл, предпочтительно 20 мг/мл.

В некоторых вариантах реализации концентрация бромистоводородной кислоты в ацетоне составляет 15-35 мг/мл, предпочтительно 25 мг/мл.

В некоторых вариантах реализации после добавления бромистоводородной кислоты в ацетоне продолжают перемешивание при комнатной температуре в течение 4-48 часов, предпочтительно в течение 24 часов.

В некоторых вариантах реализации твердое вещество собирают центрифугированием и сушат в вакууме в течение ночи при 30-60 °C.

В некоторых вариантах реализации проводят перекристаллизацию или кристаллическое превращение кристаллической формы Н гидробромида соединения формулы I в растворителе, и продукт по-прежнему представляет собой кристаллическую форму Н гидробромида, где указанный растворитель выбран из группы, состоящей из ацетонитрила, метилэтилкетона и любых их комбинаций.

В некоторых вариантах реализации перекристаллизация или кристаллическое превращение включает следующие стадии:

5 смешивание одного или обоих из ацетонитрила и метилэтилкетона, с кристаллической формой Н гидробромида соединения формулы I с получением суспензии, перемешивание при комнатной температуре, центрифугирование, сбор твердого вещества и сушку;

10 предпочтительно добавление одного или обоих из ацетонитрила и метилэтилкетона, в сосуд с кристаллической формой Н гидробромида соединения формулы I с получением суспензии, перемешивание при комнатной температуре, центрифугирование, сбор твердого вещества и сушку.

Дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции кристаллической формы J гидробромида соединения формулы I согласно настоящему изобретению содержит характеристические пики при углах 2θ , составляющих $6,2^\circ \pm 0,2^\circ$ и $15,0^\circ \pm 0,2^\circ$.

15 Не ограничиваясь чем-либо, данные рентгеновской порошковой дифракции кристаллической формы J гидробромида соединения формулы I по изобретению показаны в таблице 10.

Таблица 10

Дифракционный угол 2θ ($^\circ$)	d (Å)	Относительная интенсивность дифракции I, % (на основе высоты пика)
6,2	14,23	51,2
15,0	5,88	43,0

20 Не ограничиваясь чем-либо, диаграмма ДПР кристаллической формы J гидробромида соединения формулы I по изобретению показана на Фиг. 25.

Настоящее изобретение обеспечивает способ получения кристаллической формы J гидробромида соединения формулы I, в частности, способ описывается следующим образом:

25 растворяют соединение формулы I в этилацетате с получением раствора соединения формулы I в этилацетате и добавляют бромистоводородную кислоту в

этилацетате к соединению формулы I в этилацетате при перемешивании, продолжают перемешивание, собирают твердое вещество с получением кристаллической формы J гидробромида соединения формулы I.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы I подвергают обработке
5 ультразвуком, нагревают и затем растворяют в этилацетате.

В некоторых вариантах реализации концентрация соединения формулы I в этилацетате составляет 10-30 мг/мл, предпочтительно 20 мг/мл.

В некоторых вариантах реализации концентрация бромистоводородной кислоты в этилацетате составляет 15-35 мг/мл, предпочтительно 25 мг/мл.

10 В некоторых вариантах реализации после добавления бромистоводородной кислоты в этилацетате продолжают перемешивание при комнатной температуре в течение 4-48 часов, предпочтительно в течение 24 часов;

В некоторых вариантах реализации твердое вещество собирают центрифугированием и сушат в течение ночи в вакууме при 30-60 °С.

15 Дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции кристаллической формы K гидробромида соединения формулы I согласно настоящему изобретению содержит характеристические пики при углах 2θ , составляющих $17,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $22,0^\circ \pm 0,2^\circ$ и $24,2^\circ \pm 0,2^\circ$.

Дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции кристаллической формы K гидробромида соединения формулы I содержит характеристические пики при углах 2θ ,
20 составляющих $17,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $20,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $22,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $22,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $24,2^\circ \pm 0,2^\circ$ и $28,8^\circ \pm 0,2^\circ$.

Дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции кристаллической формы K гидробромида соединения формулы I содержит характеристические пики при углах 2θ , составляющих $9,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $20,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $22,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $22,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $24,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $27,7^\circ \pm 0,2^\circ$ и $28,8^\circ \pm 0,2^\circ$.

25 Не ограничиваясь чем-либо, данные рентгеновской порошковой дифракции кристаллической формы K гидробромида соединения формулы I согласно настоящему изобретению показаны в таблице 11:

Таблица 11

Дифракционный угол 2θ (°)	d (Å)	Относительная интенсивность дифракции I, %
-------------------------------------	-------	--

		(на основе высоты пика)
9,5	9,26	23,3
17,1	5,19	55,6
20,1	4,40	33,9
22,0	4,04	100,0
22,6	3,94	31,1
23,6	3,76	30,6
24,2	3,67	36,7
27,7	3,21	19,3
28,8	3,10	32,9

Не ограничиваясь чем-либо, диаграмма ДПР кристаллической формы К гидробромида соединения формулы I по изобретению показана на Фиг. 26.

Не ограничиваясь чем-либо, термограмма ДСК кристаллической формы К гидробромида соединения формулы I по изобретению показана на Фиг. 27.

Не ограничиваясь чем-либо, график изотермы ДСП кристаллической формы К гидробромида соединения формулы I согласно настоящему изобретению показан на Фиг. 28. График изотермы ДСП показывает, что увеличение массы кристаллической формы К гидробромида соединения формулы I по изобретению составляет 11,84 % из-за абсорбции влаги при относительной влажности от 0 % до 95 %, что указывает на гигроскопичность образца. Кривая абсорбции влаги во время десорбции демонстрирует гистерезис в сочетании с дифрактограммой XPRD образца до и после исследования ДСП (диаграмма ДПР после исследования показана на Фиг. 29), что указывает на то, что кристаллическая форма К гидробромида соединения формулы I изменилась после абсорбции влаги.

Настоящее изобретение обеспечивает способ получения кристаллической формы К гидробромида соединения формулы I, в частности, способ описывается следующим образом:

проводят перекристаллизацию или кристаллическое превращение кристаллической формы Н гидробромида соединения формулы I в н-гептане с получением кристаллической формы К гидробромида соединения формулы I.

В некоторых вариантах реализации смешивают н-гептан с кристаллической формой Н гидробромида соединения формулы I с получением суспензии, перемешивают при комнатной температуре, собирают твердое вещество и сушат с получением кристаллической формы К гидробромида соединения формулы I.

5 В некоторых вариантах реализации добавляют н-гептан в сосуд с кристаллической формой Н гидробромида соединения формулы I с получением суспензии, перемешивают при комнатной температуре, собирают твердое вещество и сушат с получением кристаллической формы К гидробромида соединения формулы I.

10 В некоторых вариантах реализации продолжительность перемешивания составляет 4-48 часов, предпочтительно 24 часа;

В некоторых вариантах реализации твердое вещество собирают центрифугированием и сушат в течение ночи в вакууме при 30-60 °С.

15 Дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции кристаллической формы L фумарата соединения формулы I согласно настоящему изобретению содержит характеристические пики при углах 2θ , составляющих $6,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,3^\circ \pm 0,2^\circ$ и $26,4^\circ \pm 0,2^\circ$.

Дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции кристаллической формы L фумарата соединения формулы I содержит характеристические пики при углах 2θ , составляющих $6,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $13,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $15,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,3^\circ \pm 0,2^\circ$ и $26,4^\circ \pm 0,2^\circ$.

20 Дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции кристаллической формы L фумарата соединения формулы I содержит характеристические пики при углах 2θ , составляющих $6,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $13,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $15,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $22,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $23,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $23,8^\circ \pm 0,2^\circ$ и $26,4^\circ \pm 0,2^\circ$.

25 Не ограничиваясь чем-либо, данные рентгеновской порошковой дифракции кристаллической формы L фумарата соединения формулы I согласно настоящему изобретению показаны в таблице 12.

Таблица 12

Дифракционный угол 2θ (°)	d (Å)	Относительная интенсивность дифракции I, % (на основе высоты пика)
6,1	14,56	100,0

13,4	6,60	12,6
15,7	5,63	15,8
16,3	5,43	68,1
22,6	3,93	11,4
23,2	3,84	11,3
23,8	3,74	9,6
26,4	3,37	37,6

Не ограничиваясь чем-либо, диаграмма ДПР кристаллической формы L фумарата соединения формулы I по изобретению показана на Фиг. 30.

Не ограничиваясь чем-либо, термограмма ДСК кристаллической формы L фумарата соединения формулы I по изобретению показана на Фиг. 31.

Настоящее изобретение обеспечивает способ получения кристаллической формы L фумарата соединения формулы I, в частности, способ описывается следующим образом:

растворяют соединение формулы I в растворителе с получением раствора соединения формулы I в растворителе и добавляют фумаровую кислоту в этаноле к соединению формулы I в растворителе при перемешивании, продолжают перемешивание, собирают твердое вещество и сушат с получением кристаллической формы L фумарата соединения формулы I.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы I подвергают обработке ультразвуком, нагревают и затем растворяют в растворителе, причем растворитель выбран из группы, состоящей из этилацетата, ацетона и любых их комбинаций.

В некоторых вариантах реализации концентрация соединения формулы I в растворителе составляет 10-30 мг/мл, предпочтительно 20 мг/мл.

В некоторых вариантах реализации концентрация фумаровой кислоты в этаноле составляет 15-35 мг/мл, предпочтительно 25 мг/мл.

В некоторых вариантах реализации после добавления фумаровой кислоты в этаноле продолжают перемешивание при комнатной температуре в течение 4-48 часов, предпочтительно в течение 24 часов.

В некоторых вариантах реализации твердое вещество собирают центрифугированием и сушат в течение ночи в вакууме при 30-60 °С.

Дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции кристаллической формы М бензолсульфоната соединения формулы I согласно настоящему изобретению содержит
5 характеристические пики при углах 2θ , составляющих $7,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $18,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $25,2^\circ \pm 0,2^\circ$ и $29,8^\circ \pm 0,2^\circ$.

Дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции кристаллической формы М бензолсульфоната соединения формулы I содержит характеристические пики при углах 2θ ,
10 составляющих $7,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $14,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $15,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $18,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $22,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $23,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $25,2^\circ \pm 0,2^\circ$ и $29,8^\circ \pm 0,2^\circ$.

Дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции кристаллической формы М бензолсульфоната соединения формулы I содержит характеристические пики при углах 2θ ,
составляющих $7,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $12,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $14,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $15,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $18,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $22,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $23,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $24,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $25,2^\circ \pm 0,2^\circ$ и $29,8^\circ \pm 0,2^\circ$.

15 Не ограничиваясь чем-либо, данные рентгеновской порошковой дифракции кристаллической формы М бензолсульфоната соединения формулы I согласно настоящему изобретению показаны в таблице 13.

Таблица 13

Дифракционный угол 2θ (°)	d (Å)	Относительная интенсивность дифракции I, % (на основе высоты пика)
7,5	11,72	100,0
12,5	7,08	16,5
14,1	6,28	19,4
15,2	5,82	19,0
18,5	4,80	48,6
22,4	3,96	39,3
23,0	3,87	22,7
24,6	3,62	17,6

25,2	3,54	45,3
29,8	2,99	51,3

Не ограничиваясь чем-либо, диаграмма ДПР кристаллической формы М бензолсульфоната соединения формулы I по изобретению показана на Фиг. 32.

Не ограничиваясь чем-либо, термограмма ДСК кристаллической формы М бензолсульфоната соединения формулы I по изобретению показана на Фиг. 33. Термограмма ДСК показывает, что начальная точка плавления кристаллической формы М бензолсульфоната соединения формула I по изобретению составляет 198,73 °С.

Не ограничиваясь чем-либо, график изотермы ДСП кристаллической формы М бензолсульфоната соединения формулы I согласно настоящему изобретению показан на Фиг. 34. График изотермы ДСП показывает, что увеличение массы кристаллической формы М бензолсульфоната соединения формулы I по изобретению из-за абсорбции влаги составляет 4,6 % при относительной влажности от 0 % до 95 %. При относительной влажности 85 % увеличение массы кристаллической формы М бензолсульфоната соединения формулы I составляет 0,54 %; при относительной влажности 70% увеличение массы кристаллической формы М бензолсульфоната соединения формулы I составляет 0,97 %. После абсорбции влаги кристаллическая форма М бензолсульфоната соединения формулы I не изменяется (дифрактограмма XPRD после абсорбции влаги показана на Фиг. 35).

Настоящее изобретение обеспечивает способ получения кристаллической формы М бензолсульфоната соединения формулы I, в частности, способ описывается следующим образом:

растворяют соединение формулы I в ацетоне с получением раствора соединения формулы I в ацетоне и добавляют бензолсульфоновую кислоту в ацетоне к соединению формулы I в ацетоне при перемешивании, продолжают перемешивание, собирают твердое вещество и сушат с получением кристаллической формы М бензолсульфоната соединения формулы I.

В некоторых вариантах реализации соединение формулы I подвергают обработке ультразвуком, нагревают и затем растворяют в ацетоне.

В некоторых вариантах реализации концентрация соединения формулы I в ацетоне составляет 10-30 мг/мл, предпочтительно 20 мг/мл;

В некоторых вариантах реализации концентрация бензолсульфоновой кислоты в ацетоне составляет 15-35 мг/мл, предпочтительно 25 мг/мл;

В некоторых вариантах реализации после добавления бензолсульфоновой кислоты в ацетоне продолжают перемешивание при комнатной температуре в течение 4-48 часов, предпочтительно в течение 24 часов;

В некоторых вариантах реализации твердое вещество собирают центрифугированием и сушат в течение ночи в вакууме при 30-60 °С.

Дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции кристаллической формы N цитрата соединения формулы I согласно настоящему изобретению содержит характеристические пики при углах 2θ , составляющих $15,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,0^\circ \pm 0,2^\circ$ и $21,1^\circ \pm 0,2^\circ$.

Не ограничиваясь чем-либо, данные рентгеновской порошковой дифракции кристаллической формы N цитрата соединения формулы I по изобретению показаны в таблице 14.

Таблица 14

Дифракционный угол 2θ (°)	d (Å)	Относительная интенсивность дифракции I, % (на основе высоты пика)
4,8	18,35	4,3
15,8	5,62	81,4
17,0	5,21	17,7
21,1	4,21	15,5

Не ограничиваясь чем-либо, диаграмма ДПР кристаллической формы N цитрата соединения формулы I по изобретению показана на Фиг. 36.

Не ограничиваясь чем-либо, термограмма ДСК кристаллической формы N цитрата соединения формулы I согласно настоящему изобретению показана на Фиг. 37.

Настоящее изобретение обеспечивает способ получения кристаллической формы N цитрата соединения формулы I, в частности, способ описывается следующим образом:

растворяют соединение формулы I в этилацетате с получением раствора соединения формулы I в этилацетате и добавляют лимонную кислоту в этилацетате к соединению формулы I в этилацетате при перемешивании, продолжают перемешивание, собирают твердое вещество и сушат с получением кристаллической формы N цитрата соединения формулы I.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы I подвергают обработке ультразвуком, нагревают и затем растворяют в этилацетате;

В некоторых вариантах реализации концентрация соединения формулы I в этилацетате составляет 10-30 мг/мл, предпочтительно 20 мг/мл;

В некоторых вариантах реализации концентрация лимонной кислоты в этилацетате составляет 15-35 мг/мл, предпочтительно 25 мг/мл;

В некоторых вариантах реализации после добавления лимонной кислоты в этилацетате продолжают перемешивание при комнатной температуре в течение 4-48 часов, предпочтительно в течение 24 часов;

В некоторых вариантах реализации твердое вещество собирают центрифугированием и сушат в течение ночи в вакууме при 30-60 °C.

Дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции кристаллической формы O тартрата соединения формулы I согласно настоящему изобретению содержит характеристические пики при углах 2θ , составляющих $6,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $26,1^\circ \pm 0,2^\circ$ и $26,9^\circ \pm 0,2^\circ$.

В некоторых вариантах реализации дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции кристаллической формы O тартрата соединения формулы I содержит характеристические пики при углах 2θ , составляющих $6,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $12,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $15,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $26,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $26,9^\circ \pm 0,2^\circ$ и $27,5^\circ \pm 0,2^\circ$.

В некоторых вариантах реализации дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции кристаллической формы O тартрата соединения формулы I содержит характеристические пики при углах 2θ , составляющих $6,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $11,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $12,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $14,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $14,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $15,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $26,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $26,9^\circ \pm 0,2^\circ$ и $27,5^\circ \pm 0,2^\circ$.

Не ограничиваясь чем-либо, данные рентгеновской порошковой дифракции кристаллической формы O тартрата соединения формулы I согласно настоящему изобретению показаны в таблице 15:

Таблица 15

Дифракционный угол 2θ (°)	d (Å)	Относительная интенсивность дифракции I, % (на основе высоты пика)
6,3	14,00	100,0
11,4	7,73	11,0
12,5	7,05	18,3
14,1	6,26	10,9
14,4	6,14	6,2
15,1	5,86	12,6
26,1	3,41	38,5
26,9	3,32	24,2
27,5	3,24	11,7

Не ограничиваясь чем-либо, диаграмма ДПР кристаллической формы О тартрата соединения формулы I по изобретению показана на Фиг. 38.

Не ограничиваясь чем-либо, термограмма ДСК кристаллической формы О тартрата соединения формулы I согласно настоящему изобретению показана на Фиг. 39. Термограмма ДСК показывает, что начальная точка плавления кристаллической формы О тартрата соединения формулы I согласно изобретению составляет 218,80 °C.

Не ограничиваясь чем-либо, термограмма ТГА кристаллической формы О тартрата соединения формулы I по изобретению показана на Фиг. 40. Термограмма ТГА показывает, что потеря массы кристаллической формой О тартрата соединения формулы I по изобретению составляет только 0,05 % в интервале от 26 до 120 °C, что указывает на то, что кристаллическая форма О тартрата соединения формулы I не содержит кристаллизационную воду или растворитель.

Не ограничиваясь чем-либо, график изотермы ДСП кристаллической формы О тартрата соединения формулы I согласно настоящему изобретению показан на Фиг. 41. Диаграмма изотермы ДСП показывает увеличение массы кристаллической формы О тартрата соединения формулы I по изобретению на 6,85 % из-за абсорбции влаги при относительной влажности от 0 % до 95 %. При относительной влажности 80 % увеличение массы кристаллической формой О тартрата соединения формулы I составляет 1,80 %.

После абсорбции влаги кристаллическая форма О тартрата соединения формулы I не изменяется (дифрактограмма XPRD после абсорбции влаги показана на Фиг. 42).

Настоящее изобретение относится к способу получения кристаллической формы О тартрата соединения формулы I, в частности, способ описывается следующим образом:

5 смешивают соединение формулы I с первым растворителем, растворяют соединение до тех пор, пока раствор не станет прозрачным, и таким образом получают раствор соединения формулы I в первом растворителе; смешивают винную кислоту со вторым растворителем, растворяют её до тех пор, пока раствор не станет прозрачным, и таким образом получают раствор винной кислоты во втором растворителе; добавляют
10 раствор винной кислоты во втором растворителе к раствору соединения формулы I в первом растворителе при перемешивании, проводят охлаждение с контролируемой скоростью при перемешивании, собирают твердое вещество, сушат его с получением кристаллической формы О тартрата соединения формулы I.

15 В некоторых вариантах реализации первый растворитель и второй растворитель выбраны из группы, состоящей из ацетона, этилацетата и любых их комбинаций.

В некоторых вариантах реализации молярное соотношение соединения формулы I и винной кислоты составляет 1:(0,5-1,5), предпочтительно 1:(0,5-0,7), более предпочтительно 1:(0,55-0,6).

20 В некоторых вариантах реализации в кристаллической форме О тартрата соединения формулы I молярное соотношение соединения формулы I и винной кислоты составляет 2:1.

В некоторых вариантах реализации концентрация соединения формулы I в ацетоне составляет 15-70 мг/мл, предпочтительно 40-60 мг/мл, более предпочтительно 50 мг/мл.

25 В некоторых вариантах реализации концентрация винной кислоты в ацетоне составляет 5-35 мг/мл, предпочтительно 10-25 мг/мл, более предпочтительно 15 мг/мл.

В некоторых вариантах реализации смешивают соединение формулы I с ацетоном, повышают температуру до 40-60 °C, предпочтительно до 50-55 °C, чтобы растворить соединение формулы I с образованием прозрачного раствора.

30 В некоторых вариантах реализации винную кислоту смешивают с ацетоном, температуру повышают до 40-60 °C, предпочтительно до 50-55 °C, чтобы растворить винную кислоту с образованием прозрачного раствора.

В некоторых вариантах реализации к соединению формулы I в ацетоне добавляют винную кислоту в ацетоне при 40-60 °С, предпочтительно при 45-55 °С.

В некоторых вариантах реализации осуществляют охлаждение с регулируемой скоростью, которое реализуют с помощью следующих стадий:

5 перемешивают систему в течение 0,5-3 часов, предпочтительно в течение 1-2 часов, при температуре 35-60 °С, предпочтительно при 40-60 °С;

 охлаждают систему, поддерживая температуру при 15-35 °С, и перемешивают в течение 0,5-3 часов, предпочтительно в течение 1-2 часов;

 охлаждают систему, поддерживая температуру при 5-15 °С, например, при 5-10 °С,
10 и перемешивают в течение 0,5-3 часов, предпочтительно в течение 1-2 часов.

В настоящем изобретении охлаждение с контролируемой скоростью можно выполнять постепенно, ступенчато, и поддерживать определенный температурный диапазон в течение определенного времени.

В некоторых вариантах реализации во время охлаждения с контролируемой
15 скоростью, после перемешивания системы в течение 0,5-3 часов, предпочтительно в течение 1-2 часов, при температуре 35-60 °С, предпочтительно при 40-60 °С, осуществляют концентрирование растворителя до одной трети или двух трети исходного объема, желательно до половины исходного объема.

В некоторых вариантах реализации во время охлаждения с контролируемой
20 скоростью, после поддержания температуры системы при 15-35 °С и перемешивания в течение 0,5-3 часов, предпочтительно в течение 1-2 часов, осуществляют концентрирование растворителя до одной трети или двух трети исходного объема, желательно до половины исходного объема.

В некоторых вариантах реализации чистота соединения формулы I составляет
25 более 90 %, предпочтительно более 95 %, более предпочтительно более 99 %.

В некоторых вариантах реализации сушку собранного твердого вещества осуществляют при температуре 40-60 °С при пониженном давлении или с помощью воздуходувки в течение 5-48 часов, предпочтительно в течение 16-28 часов.

Настоящее изобретение также обеспечивает фармацевтическую композицию,
30 содержащую кристаллическую форму 1 соединения формулы I, кристаллическую форму А гидрохлорида соединения формулы I, кристаллическую форму В гидрохлорида соединения формулы I, кристаллическую форму С гидрохлорида соединения формулы I,

кристаллическую форму D сульфата соединения формулы I, кристаллическую форму E фосфата соединения формулы I, кристаллическую форму F фосфата соединения формулы I, кристаллическую форму G мезилата соединения формулы I, кристаллическую форму H гидробромида соединения формулы I, кристаллическую форму J гидробромида соединения формулы I, кристаллическую форму K гидробромида соединения формулы I, кристаллическую форму L фумарата соединения формулы I, кристаллическую форму M бензолсульфоната соединения формулы I, кристаллическую форму N цитрата соединения формулы I и/или кристаллическую форму O тартрата соединения формулы I.

Настоящее изобретение также обеспечивает фармацевтический состав, содержащий кристаллическую форму 1 соединения формулы I, кристаллическую форму A гидрохлорида соединения формулы I, кристаллическую форму B гидрохлорида соединения формулы I, кристаллическую форму C гидрохлорида соединения формулы I, кристаллическую форму D сульфата соединения формулы I, кристаллическую форму E фосфата соединения формулы I, кристаллическую форму F фосфата соединения формулы I, кристаллическую форму G мезилата соединения формулы I, кристаллическую форму H гидробромида соединения формулы I, кристаллическую форму J гидробромида соединения формулы I, кристаллическую форму K гидробромида соединения формулы I, кристаллическую форму L фумарата соединения формулы I, кристаллическая форма M бензолсульфоната соединения формулы I, кристаллическую форму N цитрата соединения формулы I и/или кристаллическую форму O тартрата соединения формулы I.

Применение кристаллической формы 1 соединения формулы I, кристаллической формы A гидрохлорида соединения формулы I, кристаллической формы B гидрохлорида соединения формулы I, кристаллической формы C гидрохлорида соединения формулы I, кристаллической формы D сульфата соединения формулы I, кристаллической формы E фосфата соединения формулы I, кристаллической формы F фосфата соединения формулы I, кристаллической формы G мезилата соединения формулы I, кристаллической формы H гидробромида соединения формулы I, кристаллической формы J гидробромида соединения формулы I, кристаллической формы K гидробромида соединения формулы I, кристаллической формы L фумарата соединения формулы I, кристаллической формы M бензолсульфоната соединения формулы I, кристаллической формы N цитрата соединения формулы I и/или кристаллической формы O тартрата соединения формулы I при получении лекарственных средств для лечения заболеваний или состояний, связанных с JAK1/TYK2, при этом данные заболевания или состояния могут быть аутоиммунными заболеваниями или нарушениями, такими как ревматоидный артрит или воспалительные заболевания или расстройства, а также раковыми или опухолевыми пролиферативными заболеваниями или расстройствами.

В настоящем изобретении, если не указано иное, используемые температуры относятся к внутренним температурам реакционной системы.

5 Что касается точки плавления, специалист в данной области техники может понять, что при ДСК анализе существует определенный диапазон отклонений для фактически измеренной начальной точки плавления из-за влияния измерительного прибора, скорости нагрева, формы кристаллов и т. д.; как правило, эти отклонения находятся в пределах ± 5 °C.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

10 На Фиг. 1 показана дифрактограмма XPRD кристаллической формы 1 соединения формулы I согласно настоящему изобретению.

На Фиг. 2 показана термограмма ДСК кристаллической формы 1 соединения формулы I согласно настоящему изобретению.

На Фиг.3 показана термограмма ТГА кристаллической формы 1 соединения формулы I согласно настоящему изобретению.

15 На Фиг. 4 показан график изотермы ДСП кристаллической формы 1 соединения формулы I согласно настоящему изобретению.

На Фиг. 5 показано наложение рентгенограмм ДПР кристаллической формы 1 соединения формулы I согласно настоящему изобретению до и после испытания ДСП.

20 На Фиг. 6 показана дифрактограмма XPRD кристаллической формы A гидрохлорида соединения формулы I согласно настоящему изобретению.

На Фиг. 7 показана термограмма ДСК кристаллической формы A гидрохлорида соединения формулы I согласно настоящему изобретению.

На Фиг. 8 показана дифрактограмма XPRD кристаллической формы B гидрохлорида соединения формулы I согласно настоящему изобретению.

25 На Фиг. 9 показана термограмма ДСК кристаллической формы B гидрохлорида соединения формулы I согласно настоящему изобретению.

На Фиг.10 показана дифрактограмма XPRD кристаллической формы C гидрохлорида соединения формулы I согласно настоящему изобретению.

30 На Фиг.11 показана термограмма ДСК кристаллической формы C гидрохлорида соединения формулы I согласно настоящему изобретению.

На Фиг. 12 показана дифрактограмма XPRD кристаллической формы D сульфата соединения формулы I согласно настоящему изобретению.

На Фигура 13 показана термограмма ДСК кристаллической формы D сульфата соединения формулы I согласно настоящему изобретению.

5 На Фиг. 14 показана дифрактограмма XPRD кристаллической формы E фосфата соединения формулы I согласно настоящему изобретению.

На Фиг. 15 показана термограмма ДСК кристаллической формы E фосфата соединения формулы I согласно настоящему изобретению.

10 На Фиг.16 показана дифрактограмма XPRD кристаллической формы F фосфата соединения формулы I согласно настоящему изобретению.

На Фиг. 17 показана термограмма ДСК кристаллической формы F фосфата соединения формулы I согласно настоящему изобретению.

На Фиг. 18 показан график изотермы ДСП кристаллической формы F фосфата соединения формулы I согласно настоящему изобретению.

15 На Фиг. 19 показано наложение рентгенограмм ДПР кристаллической формы F фосфата соединения формулы I согласно настоящему изобретению до и после испытания ДСП.

На Фиг. 20 показана дифрактограмма XPRD кристаллической формы G мезилата соединения формулы I согласно настоящему изобретению.

20 На Фиг.21 показана термограмма ДСК кристаллической формы G мезилата соединения формулы I согласно настоящему изобретению.

На Фиг. 22 показан график изотермы ДСП кристаллической формы G мезилата соединения формулы I согласно настоящему изобретению.

25 На Фиг. 23 показана дифрактограмма XPRD кристаллической формы H гидробромида соединения формулы I согласно настоящему изобретению.

На Фиг. 24 показана термограмма ДСК кристаллической формы H гидробромида соединения формулы I согласно настоящему изобретению.

На Фиг. 25 показана дифрактограмма XPRD кристаллической формы J гидробромида соединения формулы I согласно настоящему изобретению.

На Фиг. 26 показана дифрактограмма XPRD кристаллической формы К гидробромида соединения формулы I согласно настоящему изобретению.

На Фиг. 27 показана термограмма ДСК кристаллической формы К гидробромида соединения формулы I согласно настоящему изобретению.

5 На Фиг. 28 показан график изотермы ДСП кристаллической формы К гидробромида соединения формулы I согласно настоящему изобретению.

На Фиг. 29 показано наложение рентгенограмм ДПР кристаллической формы К гидробромида соединения формулы I согласно настоящему изобретению до и после испытания ДСП.

10 На Фиг. 30 показана дифрактограмма XPRD кристаллической формы L фумарата соединения формулы I согласно настоящему изобретению.

На Фиг. 31 показана термограмма ДСК кристаллической формы L фумарата соединения формулы I согласно настоящему изобретению.

15 На Фиг. 32 показана дифрактограмма XPRD кристаллической формы М бензолсульфоната соединения формулы I согласно настоящему изобретению.

На Фиг. 33 показана термограмма ДСК кристаллической формы М бензолсульфоната соединения формулы I согласно настоящему изобретению.

На Фиг. 34 показан график изотермы ДСП кристаллической формы М бензолсульфоната соединения формулы I согласно настоящему изобретению.

20 На Фиг. 35 показано наложение рентгенограмм ДПР кристаллической формы М бензолсульфоната соединения формулы I согласно настоящему изобретению до и после испытания ДСП.

На Фиг. 36 показана дифрактограмма XPRD кристаллической формы N цитрата соединения формулы I согласно настоящему изобретению.

25 На Фиг. 37 показана термограмма ДСК кристаллической формы N цитрата соединения формулы I согласно настоящему изобретению.

На Фиг. 38 показана дифрактограмма XPRD кристаллической формы О тартрата соединения формулы I согласно настоящему изобретению.

30 На Фиг. 39 показана термограмма ДСК кристаллической формы О тартрата соединения формулы I согласно настоящему изобретению.

На Фиг. 40 показана термограмма ТГА кристаллической формы О тартрата соединения формулы I согласно настоящему изобретению.

На Фиг. 41 показан график изотермы ДСП кристаллической формы О тартрата соединения формулы I согласно настоящему изобретению.

5 На Фиг. 42 показано наложение рентгенограмм ДПР кристаллической формы О тартрата соединения формулы I согласно настоящему изобретению до и после испытания ДСП.

На Фиг. 43 показан спектр ^1H ЯМР кристаллической формы 1 соединения формулы I согласно настоящему изобретению.

10 На Фиг. 44 показан спектр ^1H ЯМР кристаллической формы О тартрата соединения формулы I согласно настоящему изобретению.

На Фиг. 45 показано наложение рентгенограмм ДПР кристаллической формы F фосфата соединения формулы I по изобретению после выдержки при высокой температуре и в ускоренных условиях деградации в течение 2 недель.

15 На Фиг. 46 показано наложение рентгенограмм ДПР кристаллической формы О тартрата соединения формулы I по изобретению после выдержки при высокой температуре и в ускоренных условиях деградации в течение 2 недель.

На Фиг. 47 показано наложение термограмм ДСК кристаллической формы F фосфата соединения формулы I согласно настоящему изобретению после выдержки при
20 высокой температуре и в ускоренных условиях деградации в течение 2 недель.

На Фиг. 48 показано наложение термограмм ДСК кристаллической формы О винной кислоты соединения формулы I согласно настоящему изобретению после выдержки при высокой температуре и в ускоренных условиях деградации в течение 2 недель.

На Фиг. 49 показано наложения рентгенограмм ДПР кристаллической формы 1
25 соединения формулы I по изобретению после выдержки при высокой температуре и в ускоренных условиях деградации в течение 2 недель.

На Фиг. 50 показано наложение термограмм ДСК кристаллической формы 1 соединения формулы I по изобретению после выдержки при высокой температуре и в ускоренных условиях деградации в течение 2 недель.

30 ВАРИАНТЫ РЕАЛИЗАЦИИ

Нижеследующие варианты реализации дополнительно объясняют изобретение, но не ограничивают объем изобретения.

№	Прибор	Модель	Производитель	Способ анализа
1	Высокоэффективный жидкостный хроматограф (UPLC)	Agilent 1200, DAD	Agilent	Прибор: Agilent 1200 DAD, система HPLC или аналогичная конфигурация Хроматографическая колонка: Waters XBridge Shield RP18 4,6×150 мм, 3,5 мкм Подвижная фаза: А: 0,05 % водный раствор фосфорной кислоты; В: ацетонитрил
2	Жидкостная хроматография-масс-спектрометрия (LC-MS)	Agilent 1200 HPLC/6100 SQ System	Agilent	Прибор: Agilent 1200 HPLC/6100 SQ System Хроматографическая колонка: Agilent XDB-C18, 4,6 мм×50 мм, 1,8 мкм Подвижная фаза: А: 0,05 % ТФУК в воде; В: 0,05 % ТФУК в ацетонитриле
3	Спектроскопия ядерного магнитного резонанса ¹ H ЯМР	AVANCE III 400MHz	BRUKER	Ultrashield-Plus Digital NMR Spectroscopy Эксперимент: N ПРОТОН ¹H эксперимент (параметры по умолчанию)
4	Порошковый рентгеновский дифрактометр (ПРД)	D8 Advance	BRUKER	Источник света CuK. Интенсивность рентгеновского излучения 40 кВ/40 мА. Режим сканирования тета-тета. Диапазон углов сканирования от 4 до 40°.

				Длина шага 0,05°. Скорость сканирования 0,5 сек/шаг.
5	Дифференциальный сканирующий калориметр (ДСК)	Q1000	ТА	Взвешивают 2-4 мг образца и помещают его в негерметичный алюминиевый контейнер, позволяя образцу достичь равновесия в потоке азота (50 мл/мин) при 25 °С, и повышают температуру с 25 °С до 300 °С при скорости 10 °С/мин.
6	Термогравиметрический анализатор (ТГА)	Q500	ТА	Взвешивают 10-20 мг образца и помещают его в платиновый контейнер для образца, выдерживают образец в потоке азота (60 мл/мин), затем позволяют образцу достичь равновесия в потоке азота (40 мл/мин) при 25 °С, и повышают температуру с 25 °С до 300 °С со скоростью 10 °С/мин.
7	Анализатор динамической сорбции паров (ДСП)	Advantage 1	Surface Measurement System	Взвешивают примерно 10 мг образца, устанавливают температуру при 25 °С, сушат в течение 60 минут при влажности 0 % и определяют характеристики абсорбции влаги образцом при изменении относительной влажности от 0 % до 95 %, а характеристики осушения образца при изменении относительной влажности от 95 % до 0 %. Шаг изменения относительной влажности составляет 5 %. Когда скорость изменения массы dm/dt становится меньше 0,002 %, то считают массовый баланс

				достигнутым. Критерием баланса в испытании является скорость изменения массы менее 0,01%/мин в течение 5 минут, а максимальное время наступления равновесия составляет 2 часа.
8	Ионная хроматография	ICS-2000 + AS40 Automated sampler	DIONEX	Хроматографическая колонка: IonPac® AS11-HC 4×250 мм; Температура колонки: 30 °C; Элюент: водный раствор 10 мМ КОН; Скорость потока: 1,00 мл/мин; Супрессор: Dionex AERS 5004 мм; Электрический ток супрессора: 25 мА; Продолжительность: 15 мин

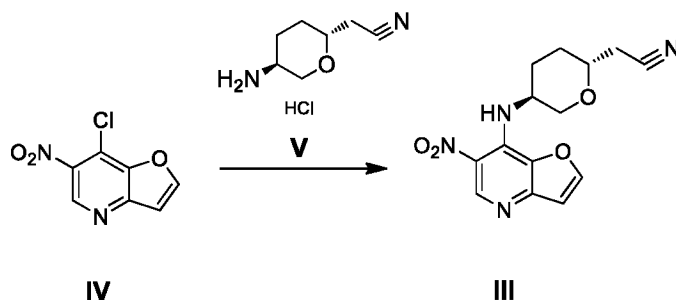
Сырье и реагенты, используемые в настоящем изобретении

Материал	Чистота/ сорт	Номер партии	Изготовитель
Соединение формулы V	≥98,0 %	KM1009-1804001	ZINNOVA
Соединение формулы IV	≥98,0 %	KM1008-1804001	ZINNOVA
N,N-диизопропилэтиламин (DIPEA)	ЧДА	KM261A-1801002	Shanghai Qiao Chemical Science Co., Ltd.
Этанол	/	160321047B	Nanjing Chemical Reagent Co., Ltd.
Метанол	ЧДА	P1176856	GENERAL-REAGENT
Тетрагидрофуран (ТГФ)	ЧДА	P1167158	GENERAL-REAGENT
Дихлорметан (ДХМ)	ЧДА	P1216848	GENERAL-REAGENT
Этилацетат (ЭА)	ЧДА	P1080359	GENERAL-REAGENT
Ацетон	ЧДА	P1160778	GENERAL-REAGENT
Ацетонитрил	HPLC	6308IX20	Anhui Fulltime Specialized Solvent & Reagent Co., Ltd.
н-гексан	ЧДА	P1196621	GENERAL-REAGENT

Очищенная вода	Милли-Q	Получена в тот же день	Milli-Q
Метил-трет-бутиловый эфир (МТБЭ)	ЧДА	P1135054	GENERAL-REAGENT
Изопропанол	HPLC	6553IU13	Anhui Fulltime Specialized Solvent & Reagent Co., Ltd.
Палладий на угле (Pd/C)	ЧДА	KM416A-1603001	Shaanxi Rock New Materials Co., Ltd.
Триметил-орто-ацетат	98 %+	KM1013-1805001	Shanghai Titan Scientific Co., Ltd.
Пиридин гидрохлорид	98 %+	KM616-1703001	Jiangsu Heng An Chemical Industry Co., Ltd.
Бромистоводородная кислота	45 %	P1337848	Adamas-beta
Винная кислота (L)	99 %+	P1311486	Adamas-beta
Бензолсульфоновая кислота моногидрат	98 %+	P1257168	Adamas-beta
Соляная кислота	36-38 %	P1246465	GENERAL-REAGENT
Серная кислота	95-98 %	20140301	Wuxi Jiani Chemistry Co., Ltd.
Метансульфоновая кислота	>98,0%	P1133997	GENERAL-REAGENT
Фумаровая кислота	99 %	LU80M51	J&KCHEMICAL
Лимонная кислота	Фармацевтически чистая	160105001C	Nanjing Chemical Reagent Co., Ltd.
п-толуолсульфоновая кислота	>99,5%	20101208	Shanghai Lingfeng Chemical Reagent Co., Ltd.
Фосфорная кислота	85%	H2160	Honeywell
Уловитель металлов на основе кремния (Тиоловый силикагель)	Содержание серы $\geq 3,2$ %	—	Shanghai Chiral Chemistry Co., Ltd.
Гидроксид калия в метаноле (раствор)	ЧДА	0,1 моль/л	—
Гидрофталат калия	ЧДА	$\geq 99,5$ %	—

Примеры

Получение соединения формулы III



Пример 1 Получение соединения формулы III

Этанол (4 мл), соединение формулы IV (0,20 г, 1,0 экв.), соединение формулы V (0,18 г, 1,0 экв.) и ДИПЭА (0,39 г, 3,0 экв.) добавили в трехгорлую колбу объемом 25 мл и перемешали; в атмосфере азота систему нагрели до температуры кипения (70-80 °C) и перемешивали в течение ночи при температуре кипения с обратным холодильником; систему охлаждали до комнатной температуры (15-20 °C), при этом твердые вещества выпали в осадок во время охлаждения; к системе по каплям добавили воду (4 мл), систему перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре (15-20 °C); отфильтровали, фильтровальный осадок промывали водным раствором этанола (2 мл, 1:1 об/об), фильтровальный осадок сушили в вакууме при 45-50 °C в течение 16 часов; было получено примерно 0,21 г желтого твердого вещества с чистотой, определенной с помощью LC-MS, 96,4 % (214 нм) и выходом 69 %.

MS-ESI: $[M+1]^+$: 303,1

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 9,238 (с, 1H), 8,400 (д, 1H), 7,968 (д, 1H), 6,987 (д, 1H), 4,537-4,613 (м, 1H), 4,305-4,350 (м, 1H), 3,661-3,722 (м, 1H), 3,313-3,366 (м, 1H), 2,590-2,699 (м, 2H), 2,407-2,454 (м, 1H), 1,815-2,035 (м, 1H), 1,688-1,806 (м, 2H).

Пример 2 Получение соединения формулы III

Этанол (120 мл, 20 объемов), соединение формулы IV (6,0 г, 1,0 экв.), соединение формулы V (5,4 г, 1,01 экв.) и ДИПЭА (11,7 г, 3,0 экв.) добавили в трехгорлую колбу объемом 250 мл и перемешали; в атмосфере азота систему нагрели до 70-80 °C (внутренняя температура) и перемешивали при поддержании указанной температуры в течение 8 часов; систему охлаждали до комнатной температуры (15-20 °C), при этом твердые вещества выпали в осадок во время охлаждения; к системе по каплям добавили воду (120 мл, 20 объемов), систему перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре (10-15 °C); отфильтровали, фильтровальный осадок промывали водным раствором этанола (30 мл, 1:1), фильтровальный осадок сушили в вакууме при 50 °C в

течение 16 часов; Всего было получено примерно 7,7 г желтого твердого вещества с чистотой, определенной с помощью ВЭЖХ, 95,5 % и выходом 84,3 %.

Данные MS-ESI и ^1H ЯМР соответствуют примеру 1.

Пример 3 Получение соединения формулы III

5 Этанол (5 мл, 10 объемов), соединение формулы IV (0,50 г, 1,0 экв.), соединение формулы V (0,45 г, 1,01 экв.) и ДИПЭА (0,98 г, 3,0 экв.) добавили в трехгорлую колбу объемом 25 мл и перемешали; в атмосфере азота систему нагрели до 70-80 °C, кипятили с обратным холодильником и перемешивали в течение 5 часов; систему охлаждали до комнатной температуры (15-20 °C), при этом твердые вещества выпали в осадок; к системе
10 по каплям добавили воду (5 мл, 10 объемов), систему перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре (10-15 °C); отфильтровали, осадок на фильтре промывали водным раствором этанола (1:1) (1,5 мл, 3 объема), фильтровальный осадок сушили в вакууме при 50 °C в течение 16 часов; всего было получено примерно 0,54 г коричневого твердого вещества с чистотой, определенной с помощью ВЭЖХ, 95,4 % и выходом 71 %.

15 Данные MS-ESI и ^1H ЯМР соответствуют примеру 1.

Пример 4 Получение соединения формулы III

 Этанол (5 мл, 10 объемов), соединение формулы IV (0,50 г, 1,0 экв.), соединение формулы V (0,45 г, 1,01 экв.) и ДИПЭА (0,72 г, 2,2 экв.) добавили в трехгорлую колбу объемом 25 мл и перемешали; в атмосфере азота систему нагрели до 70-80 °C, кипятили
20 с обратным холодильником и перемешивали в течение 5 часов; систему охлаждали до комнатной температуры (15-20 °C), при этом твердые вещества выпали в осадок; к системе по каплям добавили воду (7,5 мл, 15 объемов), систему перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре (10-15 °C); систему охлаждали до 5-10 °C и перемешивали в течение 2 часов; отфильтровали, осадок на фильтре промыли водным раствором этанола
25 (1:1) (1,5 мл, 3 объема), фильтровальный осадок сушили в вакууме при 50 °C в течение 16 часов; всего было получено примерно 0,57 г коричневого твердого вещества с чистотой, определенной с помощью ВЭЖХ, 91,4 % и выходом 75 %.

Данные MS-ESI и ^1H ЯМР соответствуют примеру 1.

Пример 5 Получение соединения формулы III

30 Этанол (50 мл, 10 объемов), соединение формулы IV (5,0 г, 1,0 экв.), соединение формулы V (4,5 г, 1,01 экв.) и ДИПЭА (7,2 г, 2,2 экв.) добавили в трехгорлую колбу объемом 250 мл и перемешали; в атмосфере азота систему нагрели до 70-80 °C, кипятили с обратным холодильником и перемешивали в течение 5 часов; систему охлаждали до

комнатной температуры (15-20 °C), при этом твердые вещества выпали в осадок; к системе по каплям добавили воду (75 мл, 15 объемов), систему перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре (10-15 °C); систему охлаждали до 5-10 °C и перемешивали в течение 2 часов; отфильтровали, фильтровальный осадок промывали водным раствором этанола (1:1, 15 мл), фильтровальный осадок сушили в вакууме при 50 °C в течение 16 часов; всего было получено примерно 6,6 г желтого твердого вещества с чистотой, определенной с помощью ВЭЖХ, 94,2 % и выходом 86,7 %.

Данные MS-ESI и ¹H ЯМР соответствуют примеру 1.

Пример 6 Получение соединения формулы III

Этанол (180 мл, 10 объемов), соединение формулы IV (17,8 г, 1,0 экв.), соединение формулы V (16,0 г, 1,01 экв.) и ДИПЭА (25,7 г, 2,2 экв.) добавили в трехгорлую колбу объемом 500 мл и перемешали; в атмосфере азота систему нагрели до 70-80 °C, кипятили с обратным холодильником и перемешивали в течение 5 часов; систему охлаждали до комнатной температуры (15-20 °C), при этом твердые вещества выпали в осадок; к системе по каплям добавили воду (270 мл, 15 объемов), систему перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре (10-15 °C); систему охлаждали до 5-10 °C и перемешивали в течение 2 часов; отфильтровали, фильтровальный осадок промывали водным раствором этанола (1:1,5, 40 мл), фильтровальный осадок сушили в вакууме при 50 °C в течение 16 часов; всего было получено примерно 23,0 г коричневого твердого вещества с чистотой, определенной с помощью ВЭЖХ, 95,3 % и выходом 85,2 %.

Данные MS-ESI и ¹H ЯМР соответствуют примеру 1.

Пример 7 Получение соединения формулы III

Этанол (1000 мл, 10 объемов), соединение формулы IV (100 г, 1,0 экв.), соединение формулы V (89,9 г, 1,01 экв.) и ДИПЭА (143,2 г, 2,2 экв.) добавили в трехгорлую колбу объемом 3000 мл и перемешали; в атмосфере азота систему нагрели до 85-90 °C (внутренняя температура примерно 75 °C), кипятили с обратным холодильником и перемешивали в течение 10 часов; систему охлаждали до комнатной температуры (15-20 °C), при этом твердые вещества выпали в осадок; к системе по каплям добавили воду (1500 мл, 15 объемов), систему перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре (10-15 °C); систему охлаждали до 5-10 °C и перемешивали в течение 2 часов; отфильтровали, фильтровальный осадок промывали водным раствором этанола (1:1,5, об/об, 200 мл), фильтровальный осадок сушили в вакууме при 50 °C в течение 16 часов; всего было получено примерно 130 г красновато-коричневого твердого вещества с чистотой, определенной с помощью ВЭЖХ, 94,2 % и выходом 85,5 %.

Данные MS-ESI и ^1H ЯМР соответствуют примеру 1.

Пример 8 Получение соединения формулы III

Этанол (2000 мл, 10 объемов), соединение формулы IV (200 г, 1,0 экв.), соединение формулы V (179,7 г, 1,01 экв.) и ДИПЭА (286,4 г, 2,2 экв.) добавили в трехгорлую колбу
5 объемом 5000 мл и перемешали; в атмосфере азота систему нагрели до 70-80 °С (внутренняя температура: примерно 65-70 °С), кипятили с обратным холодильником и перемешивали в течение 16 часов; систему охлаждали до комнатной температуры (15-20 °С), при этом твердые вещества выпали в осадок; к системе по каплям добавили воду (3000 мл, 15 объемов), систему перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре (10-
10 15 °С); систему охлаждали до 5-10 °С и перемешивали в течение 2 часов; отфильтровали, фильтровальный осадок промывали водным раствором этанола (1:1,5, по объему, 400 мл), фильтровальный осадок сушили с помощью воздуходувки при 50 °С в течение 16 часов; всего было получено примерно 251 г красновато-коричневого твердого вещества с чистотой, определенной с помощью ВЭЖХ, 93,4 %, содержанием 94,7 % и выходом 78,1
15 %.

Данные MS-ESI и ^1H ЯМР соответствуют примеру 1.

Пример 9 Получение соединения формулы III

Этанол (5000 мл, 10 объемов), соединение формулы IV (500 г, 1,0 экв.), соединение формулы V (450 г, 1,01 экв.) и ДИПЭА (723 г, 2,2 экв.) добавили в трехгорлую колбу
20 объемом 20000 мл и перемешали; в атмосфере азота систему нагрели до 80-90 °С (внутренняя температура: примерно 70-80 °С), кипятили с обратным холодильником и перемешивали в течение 16 часов; систему охлаждали до комнатной температуры (25-30 °С), при этом твердые вещества выпали в осадок; в систему по каплям добавили воду (7500 мл, 15 объемов), систему перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре (25-
25 30 °С); систему охлаждали до 10-15 °С и перемешивали в течение 2 часов; отфильтровали, фильтровальный осадок промывали водным раствором этанола (1:1,5, по объему, 1000 мл), фильтровальный осадок сушили в сушильном шкафу в вакууме при 50-55 °С в течение 24 часов; всего было получено примерно 623 г продукта с чистотой, определенной с помощью ВЭЖХ, 93,7 %, количеством остаточного этанола 0,5 %, содержанием 93,1 % и
30 выходом 76,2 %.

Данные MS-ESI и ^1H ЯМР соответствуют примеру 1.

Пример 10 Получение соединения формулы III

5

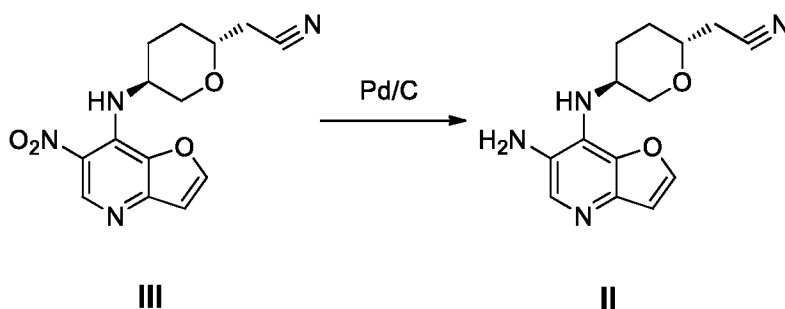
Данные MS-ESI и ^1H ЯМР соответствуют примеру 1.

Пример 11 Получение соединения формулы III

15

Данные MS-ESI и ^1H ЯМР соответствуют примеру 1.

Получение соединения формулы II



Пример 12 Получение соединения формулы II

В автоклав из нержавеющей стали объемом 100 мл последовательно добавили соединение формулы III (5,0 г), ТГФ (50 мл, 10 объемов) и палладий на угле (0,75 г, 10 % Pd/C с влажностью 50 %); систему продули азотом 5 раз, затем водородом 5 раз; давление в системе повысили до 0,50 МПа с помощью водорода, затем систему нагрели до 25-35 °С и перемешивали при данной температуре в течение 24 часов; реакционную жидкость отфильтровали через диатомит, фильтровальный осадок промывали ТГФ (20 мл) и фильтрат сконцентрировали досуха с получением 4,2 г коричневого твердого вещества с чистотой, определенной с помощью ВЭЖХ, 94,9 % и выходом 93,3 %.

10 MS-ESI: [M+1]⁺: 273,1

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 7,988 (с, 1H), 7,688 (д, 1H), 6,805 (д, 1H), 4,190-4,338 (м, 3H), 3,584-3,648 (м, 1H), 3,147-3,206 (т, 1H), 2,594-2,651 (д, 2H), 2,318-2,364 (м, 1H), 1,917-1,974 (м, 1H), 1,633-1,738 (м, 1H), 1,456-1,525 (м, 1H).

Пример 13 Получение соединения формулы II

15 В автоклав из нержавеющей стали объемом 5000 мл последовательно добавили соединение формулы III (120,0 г), ТГФ (2400 мл, 20 объемов) и палладий на угле (18 г, 10 % Pd/C с влажностью 50 %); систему продули азотом 5 раз, затем водородом 5 раз; давление в системе повысили до 0,50 МПа с помощью водорода, затем систему нагрели до 25-35 °С и перемешивали при данной температуре в течение 24 часов; реакционную жидкость отфильтровали через диатомит, фильтровальный осадок промывали ТГФ (600 мл) (до тех пор, пока на ТСХ почти не обнаруживалось наличие флуоресцентного пятна), и фильтрат сконцентрировали с получением 130 г черного полутвердого вещества с чистотой, определенной с помощью ВЭЖХ, 91,7 % и выходом 120,26 %.

Данные MS-ESI и ¹H ЯМР соответствуют примеру 12.

25 **Пример 14** Получение соединения формулы II

В автоклав из нержавеющей стали объемом 5 л последовательно добавили соединение формулы III (100,0 г), ТГФ (2000 мл, 20 объемов) и палладий на угле (15,0 г, 10 % Pd/C с влажностью 50 %); систему продули азотом 5 раз, затем водородом 5 раз; давление в системе повысили до 0,5-1,0 МПа с помощью водорода, температуру рубашки установили на 30 °С, систему перемешивали при данной температуре в течение 16 часов; реакционную жидкость отфильтровали через диатомит, фильтровальный осадок промывали ТГФ (1000 мл), всего было получено 3877 г раствора соединения формулы II в ТГФ.

Последующая обработка 1: указанный выше фильтрат (1820 г, содержащий примерно 40 г соединения формулы II, рассчитанных в соответствии с выходом 100 %) сконцентрировали до (2-3 объемов, 80-120 мл) с помощью роторного испарителя, затем растворитель заменили этанолом (2×150 мл), сконцентрировав до (2-3 объемов, 80-120
 5 мл); было получено 78 г раствора соединения формулы II в этаноле с содержанием 47,25 % и выходом 92,14 %.

Последующая обработка 2: указанный выше фильтрат (450 г, содержащий примерно 10 г соединения формулы II, рассчитанных в соответствии с выходом 100 %) сконцентрировали досуха с помощью роторного испарителя; получили 10,5 г коричнева-
 10 красного твердого вещества.

Последующая обработка 3: указанный выше фильтрат (450 г, содержащий примерно 10 г соединения формулы II, рассчитанных в соответствии с выходом 100 %) добавили в колбу, сконцентрировали примерно до 30-40 мл (3-4 объемов) с помощью роторного испарителя; затем растворитель заменили этанолом (2×50 мл),
 15 сконцентрировав примерно до 30-40 мл (3-4 объемов); получили черный маслянистый сконцентрированный остаток, который непосредственно использовали на следующей стадии.

Данные MS-ESI и ^1H ЯМР соответствуют примеру 12.

Пример 15 Получение соединения формулы II

В трехгорлую колбу объемом 5000 мл последовательно добавили ТГФ (240 мл, 20
 20 объемов), соединение формулы III (12,0 г) и палладий на угле (1,8 г, 5 % Pd/C с влажностью 50 %); систему продули азотом 5 раз, затем водородом 5 раз; систему перемешивали в течение 48 часов, поддерживая температуру при комнатной температуре (25-30 °C) и при давлении водорода (примерно 0,1 МПа); реакционную жидкость отфильтровали,
 25 фильтровальный осадок промывали ТГФ (60 мл); объединенный фильтрат сконцентрировали с помощью роторного испарителя до 20-30 мл, растворитель заменили этанолом (2×60 мл), сконцентрировав до 20-30 мл; было получено 24 г раствора соединения формулы II в этаноле, который непосредственно использовали на следующей стадии.

30 Данные MS-ESI и ^1H ЯМР соответствуют примеру 12.

Пример 16 Получение соединения формулы II

В трехгорлую колбу объемом 5000 мл последовательно добавили ТГФ (1500 мл, 15
 объемов), соединение формулы III (100 г) и палладий на угле (15 г, 5 % Pd/C с влажностью

50 %); систему продули азотом 5 раз, затем водородом 5 раз; систему перемешивали в течение 48 часов, поддерживая температуру при комнатной температуре (20-25 °C) и при давлении водорода (примерно 0,1 МПа); реакционную жидкость отфильтровали, фильтровальный осадок промывали ТГФ (200 мл); объединенный фильтрат сконцентрировали с помощью роторного испарителя до 200-300 мл; было получено 185,6 г раствора соединения формулы II в ТГФ с чистотой, определенной с помощью ВЭЖХ, 94,2 %, содержанием 43,2 % и выходом 94,0 %.

Данные MS-ESI и ¹H ЯМР соответствуют примеру 12.

Пример 17 Получение соединения формулы II

10 В трехгорлую колбу объемом 20000 мл последовательно добавили ТГФ (12400 мл, 20 объемов), соединение формулы III (620 г) и палладий на угле (93 г, 5 % Pd/C с влажностью 50 %); систему продули азотом 5 раз, затем водородом 5 раз; систему перемешивали в течение 48 часов при комнатной температуре (30-35 °C) и при давлении водорода (примерно 0,1 МПа); реакционную жидкость отфильтровали через диатомит (200
15 г), фильтровальный осадок промывали ТГФ (1200 мл), объединенный фильтрат сконцентрировали с помощью роторного испарителя до 1200-1800 мл; было получено 1664 г раствора соединения формулы II в ТГФ с чистотой, определенной с помощью ВЭЖХ, 93,8 %, содержанием 34,57 % и выходом 110,6 %.

Данные MS-ESI и ¹H ЯМР соответствуют примеру 12.

Пример 18 Получение соединения формулы II

В автоклав объемом 250 мл последовательно добавили ТГФ (140 мл, 70 объемов), соединение формулы III (2,0 г) и палладий на угле (0,3 г, 5 % Pd/C с влажностью 50 %); автоклав накрыли крышкой и затянули гайку; систему продули азотом 3 раза, затем водородом 3 раза; в автоклав закачали водород примерно до давления 0,50 ± 0,05 МПа, впускной клапан закрыли; включили перемешивающее устройство, установив скорость
25 вращения 500 об/мин; давление водорода в автоклаве поддерживали на уровне 0,5 ± 0,05 МПа и при температуре 25-35 °C, систему перемешивали для прохождения реакции в течение 96 часов, реакционную жидкость отфильтровали через диатомит (10 г), фильтровальный осадок промывали ТГФ (60 мл), объединенный фильтрат сконцентрировали на роторном испарителе досуха с получением 1,8 г полутвердого
30 вещества с чистотой, определенной с помощью ВЭЖХ, 91,2 % и выходом 99,9 %.

Данные MS-ESI и ¹H ЯМР соответствуют примеру 12.

Пример 19 Получение соединения формулы II

В автоклав объемом 500 л последовательно добавили ТГФ (167 кг, 70 объемов), соединение формулы III (2,64 кг) и палладий на угле (0,4 кг, 5 % Pd/C с влажностью 50 %); систему продули азотом 5 раз, затем водородом 5 раз; в автоклав закачали водород примерно до давления $0,50 \pm 0,05$ МПа, впускной клапан закрыли; включили
 5 перемешивающее устройство; давление водорода в автоклаве поддерживали на уровне $0,5 \pm 0,05$ МПа и при температуре 25-35 °С систему перемешивали для прохождения реакции в течение 120 часов, систему отфильтровали под давлением, фильтровальный осадок промывали ТГФ (13 кг); объединенный фильтрат перегнали при пониженном давлении (до 2-3 объемов) с получением 11 кг раствора соединения формулы II в ТГФ с
 10 чистотой, определенной с помощью ВЭЖХ, 90,7 %, содержанием 18,5 % и выходом 91,9 %.

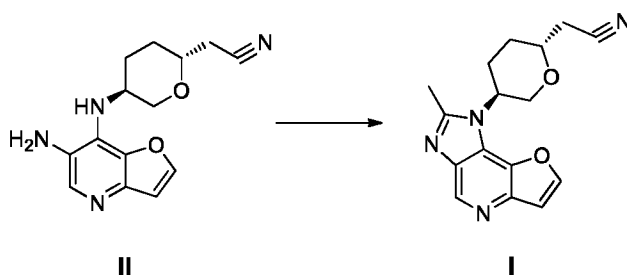
Данные MS-ESI и ^1H ЯМР соответствуют примеру 12.

Пример 20 Получение соединения формулы II

В автоклав из нержавеющей стали объемом 100 мл последовательно добавили ТГФ
 15 (60 мл, 12 объемов), соединение формулы III (5,0 г) и палладий на угле (0,75 г, 5 % Pd/C с влажностью 50 %); систему продули азотом 5 раз, затем водородом 5 раз; давление в системе повысили до 0,5-1,0 МПа с помощью водорода, температуру рубашки установили на 30 °С, систему перемешивали в течение 42 часов при поддержании указанной температуры; после завершения реакции реакционную жидкость отфильтровали через
 20 диатомит, фильтровальный осадок промывали ТГФ (100 мл); всего было получено 197,8 г раствора соединения формулы II в ТГФ; раствор сконцентрировали с помощью роторного испарителя до (2-3 объемов, 10-15 мл); растворитель заменили этанолом (2×25 мл), сконцентрировав до (2-3 объемов, 10-15 мл); полученное соединение формулы II в этаноле непосредственно использовали на следующей стадии.

25 Данные MS-ESI и ^1H ЯМР соответствуют примеру 12.

Получение соединения формулы I



Получение соединения формулы I

Пример 21 Получение соединения формулы I

В трехгорлую колбу объемом 250 мл добавили соединение формулы II (5 г, 1,0 экв.), триметил-орто-ацетат (6,6 г, 3,0 экв.) и ТГФ (125 мл); в атмосфере азота систему нагрели до кипения с обратным холодильником; в эту же трехгорлую колбу добавили гидрохлорид пиридина (210 мг, 0,1 экв.); в атмосфере азота систему нагрели до 75 ± 5 °C (внутренняя температура 60-63 °C) и осуществляли реакцию в течение 8 часов. Контроль методом ВЭЖХ показал, что соединение формулы II полностью трансформировалось. Чистота соединения формулы I в полученной реакционной жидкости составляла 93,1 %.

Систему охлаждали до комнатной температуры, реакционную жидкость концентрировали с помощью роторного испарителя до тех пор, пока не перестала конденсироваться жидкая флегма; к системе добавили воду (50 мл), значение pH системы довели до 9-10 с помощью 4M раствора гидроксида натрия; систему экстрагировали этилацетатом (50 мл), отфильтровали, фильтровальный осадок промывали этилацетатом (10 мл) с получением 3,5 г соединения формулы I в виде влажного продукта. Контроль с помощью LC-MS показал, что чистота соединения формулы I составляла 99,22 %; полученный фильтрат отделили, водную фазу экстрагировали этилацетатом (50 мл), органические фазы объединили и сконцентрировали досуха с получением 2,8 г соединения формулы I в виде неочищенного продукта. Контроль с помощью LC-MS показал, что чистота соединения формулы I составляла 95,08 %.

MS-ESI: $[M+1]^+$: 297,0

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): 8,78 (с, 1H), 8,32 (д, 1H), 7,25 (д, 1H), 4,60 (м, 1H), 4,10-4,13 (т, 2H), 3,91 (м, 1H), 2,93-2,98 (м, 1H), 2,80-2,86 (м, 1H), 2,84 (с, 3H), 2,50 (м, 1H), 2,16-2,19 (м, 1H), 1,99-2,02 (м, 1H), 1,69-1,77 (м, 1H).

Пример 22 Получение соединения формулы I

В трехгорлую колбу объемом 3 л добавили соединение формулы II (54 г, 1,0 экв.), триметил-орто-ацетат (71,5 г, 3,0 экв.) и ТГФ (1,35 л); в атмосфере азота систему нагрели до кипения с обратным холодильником; в эту же трехгорлую колбу добавили гидрохлорид пиридина (2,27 г, 0,1 экв.); в атмосфере азота систему нагрели до 75 ± 5 °C (внутренняя температура 60-63 °C) и реакцию осуществляли в течение 8 часов. Анализ с помощью ВЭЖХ показал, что в системе осталось 1,5 % соединения формулы II; систему охлаждали до комнатной температуры, добавили триметил-орто-ацетат (11,9 г, 0,5 экв.) и гидрохлорид пиридина (1,14 г, 0,05 экв.); в атмосфере азота систему нагрели до 75 ± 5 °C (внутренняя температура 60-63 °C) и реакцию осуществляли в течение 4 часов. Анализ с помощью

ВЭЖХ показал, что в системе осталось 0,4 % соединения формулы II, чистота соединения формулы I в реакционной жидкости составляла 91,6 %.

Систему охлаждали до комнатной температуры, реакционную жидкость концентрировали с помощью роторного испарителя до тех пор, не пока не перестала
5 конденсироваться жидкая флегма; в систему добавили воду (540 мл, 10 объемов), значение pH системы довели до 9-10 с помощью 4 М раствора гидроксида натрия; отфильтровали, фильтровальный осадок промывали водой (270 мл), а затем МТБЭ (270 мл), полученный фильтровальный осадок сушили в вакууме при 50 °С в течение 16 часов с получением 56 г неочищенного соединения формулы I с чистотой, определенной с
10 помощью ВЭЖХ, 96,32 %; полученный неочищенный продукт растворили в 600 мл метанола с получением прозрачного раствора, в который добавили средство для удаления металла на основе кремния (43 г) и активированный уголь (5,4 г), смесь нагрели до кипения с обратным холодильником и поддерживали эту температуру в течение 1 часа (внутренняя температура 50 °С); систему охлаждали до комнатной температуры, отфильтровали через
15 диатомит, промывали метанолом (15 мл) до тех пор, пока фильтрат не перестал показывать флуоресценцию; метанольный раствор сконцентрировали досуха, при этом скорость перегонки дистиллята становилась медленнее, к полученному твердому веществу добавили МТБЭ (540 мл), систему нагрели до 50 °С и кипятили с обратным холодильником, а затем перемешивали в течение 1 часа до тех пор, пока твердое вещество
20 полностью не растворилось; систему охлаждали до 10-15 °С и перемешивали в течение 1 часа, отфильтровали, фильтровальный осадок промывали холодным МТБЭ (100 мл); полученный фильтровальный осадок сушили в вакууме при 50 °С в течение 16 часов с получением 28,0 г соединения формулы I с чистотой, определенной с помощью ВЭЖХ, 98,8 %.

25 Соединение формулы I выделяли из фильтрата;

Фильтрат, полученный на предыдущей операции, сконцентрировали досуха с получением примерно 23 г светло-желтого твердого вещества; к нему добавили МТБЭ (230 мл), температуру повысили до 50 °С и кипятили с обратным холодильником в течение 10 минут; добавили в систему метанол отдельными порциями до тех пор, пока общее
30 количество добавленного метанола не составило примерно 30 мл, материал почти растворился, а раствор стал прозрачным; систему охлаждали до 10-15 °С и перемешивали в течение 1 часа; отфильтровали, фильтровальный осадок промывали холодным МТБЭ (50 мл); фильтровальный осадок сушили в вакууме при 50 °С в течение 16 часов с получением 8,7 г почти бесцветного твердого вещества (соединение формулы I) с
35 чистотой, определенной с помощью ВЭЖХ, 97,8 %.

Дальнейшая очистка:

В реакционную колбу добавили соединение формулы I (11,7 г) с чистотой 97,8 %, полученное на предыдущей операции, и МТБЭ (60 мл), систему растирали при комнатной температуре в течение 4 часов, отфильтровали, фильтровальный осадок промывали МТБЭ (20 мл), и указанный фильтровальный осадок сушили в вакууме при 50 °С в течение 16 часов с получением 10,8 г почти бесцветного соединения формулы I с чистотой, определенной с помощью ВЭЖХ, 98,1 %.

Данные MS-ESI и ¹H ЯМР указанного выше соединения формулы I соответствуют примеру 21.

Пример 23 Получение соединения формулы I

В колбу добавили соединение формулы II в ТГФ (45 г раствора, содержащего примерно 1 г соединения формулы II, 1 экв.), которое не подвергалось дополнительной обработке и было получено в примере 14, и раствор сконцентрировали с помощью роторного испарителя до 3 мл. В колбу добавили толуол (5 мл), затем сконцентрировали с помощью роторного испарителя до 3 мл, эту стадию повторили дважды, получив черный маслянистый концентрированный остаток.

В трехгорлую колбу объемом 100 мл добавили 1,0 г черного маслянистого концентрированного остатка, полученного на предыдущей операции, триметил-орто-ацетат (1,32 г, 3,0 экв.) и ТГФ (25 мл); в атмосфере азота систему нагрели до кипения с обратным холодильником; в эту же трехгорлую колбу добавили гидрохлорид пиридина (0,08 г, 0,2 экв.); в атмосфере азота систему нагрели до 65-70 °С (внутренняя температура) и осуществляли реакцию в течение 5 часов; отобрали пробу и протестировали её. Анализ с помощью ВЭЖХ показал, что в реакционной жидкости осталось 0,48 % соединения формулы II, и чистота соединения формулы I составила 90,10 %; систему кипятили с обратным холодильником еще в течение 5 часов, отобрали пробу и протестировали её. Анализ с помощью ВЭЖХ показал, что соединение формулы II в реакционной жидкости полностью трансформировалось, и чистота соединения формулы I составила 91,79 %.

Пример 24 Получение соединения формулы I

В колбу добавили соединение формулы II в ТГФ (450 г раствора, содержащего примерно 10,0 г соединения формулы II, 1 экв.), не подвергнутое дополнительной обработке и полученное в примере 14, раствор сконцентрировали с помощью роторного испарителя до 20-30 мл. В колбу добавили толуол (50 мл), затем сконцентрировали с помощью роторного испарителя до 20-30 мл, эту стадию повторили дважды, получив черный маслянистый концентрированный остаток, который растворили в ТГФ (20 мл, 2 объема) с образованием прозрачного раствора.

В трехгорлую колбу объемом 500 мл добавили раствор ТГФ, полученный на предыдущей операции, триметил-орто-ацетат (13,2 г, 3,0 экв.) и ТГФ (230 мл); в атмосфере азота систему нагрели до кипения с обратным холодильником; в эту же трехгорлую колбу добавили гидрохлорид пиридина (0,8 г, 0,2 экв.); в атмосфере азота систему нагрели до 65-
 5 70 °С (внутренняя температура) и осуществляли реакцию в течение 10 часов; отобрали пробу и протестировали её. Анализ с помощью ВЭЖХ показал, что в реакционной жидкости осталось 0,7 % соединения формулы II, а чистота соединения формулы I составила 90,1 %.

Систему охлаждали до комнатной температуры, добавили воду (20 мл, 2 объема);
 10 систему концентрировали с помощью роторного испарителя до тех пор, пока не переставала конденсироваться флегма; в систему добавили воду (100 мл, 10 объемов); значение pH системы довели до 9 с помощью насыщенного раствора карбоната калия; систему отфильтровали, фильтровальный осадок последовательно промыли водой (50 мл, 5 объемов) и МТБЭ (50 мл, 5 объемов); промытый фильтровальный осадок сушили в
 15 вакууме при 50 °С в течение 16 часов с получением 9,2 г неочищенного продукта землисто-желтого цвета (соединение формулы I) с чистотой, определенной с помощью ВЭЖХ, 89,7 % и выходом 84,5 %.

Очистка соединения формулы I:

В колбу добавили неочищенный продукт (соединение формулы I) (5,0 г) с чистотой
 20 89,7 %, полученный на предыдущей операции, и этанол (50 мл), систему перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут до тех пор, пока материал почти не растворился и раствор не стал прозрачным; к системе добавили силикагель (5,0 г, 1X), систему сконцентрировали с помощью роторного испарителя досуха, для дальнейшего использования; твердый неочищенный продукт, полученный после концентрирования с
 25 помощью роторного испарителя, поместили в колонку с силикагелем (40 г, 8X), и колонку элюировали смешанным раствором этилацетата и петролейного эфира (ЭА:ПЭ = 2:1); фракции, содержащие соединение формулы I (контроль с помощью ТСХ), собрали и сконцентрировали досуха с получением 0,5 г соединения формулы I с чистотой 96,5 % и 3,2 г светло-желтого соединения формулы I с чистотой 99,3 %, определенной с помощью
 30 ВЭЖХ.

В колбу добавили соединение формулы I с чистотой 99,3 %, определенной с помощью ВЭЖХ, и МТБЭ (30 мл), систему нагрели до кипения с обратным холодильником и кипятили с обратным холодильником в течение 1 часа; систему охлаждали до 5-10 °С и, поддерживая указанную температуру, систему перемешивали в течение 1 часа,
 35 отфильтровали, фильтровальный осадок промывали МТБЭ (5 мл) и фильтровальный осадок сушили в вакууме при 50 °С в течение 16 часов с получением светло-желтого, почти

бесцветного, твердого вещества (соединение формулы I) в количестве 2,8 г с чистотой 99,8 %, определенной с помощью ВЭЖХ, с содержанием примесей > 0,1 %. Суммарный выход на второй и третьей стадиях составил 47,3 %.

Пример 25 Получение соединения формулы I

5 В колбу добавили соединение формулы II в ТГФ (130 г раствора, содержащего примерно 56 г соединения формулы II, 1 экв.), не подвергнутое дополнительной обработке и полученное в примере 14, растворитель заменили толуолом (2×280 мл), сконцентрировав до 120-130 мл, затем заменили на ТГФ (280 мл) и сконцентрировали до 120-180 мл, добавляя ТГФ (500 мл) до тех пор, пока твердое вещество не растворилось и раствор не
10 стал прозрачным; полученный раствор перенесли в трехгорлую колбу объемом 2 л, к системе добавили ТГФ (700 мл) и триметил-орто-ацетат (74,0 г, 3,0 экв.); в атмосфере азота систему нагрели до 70-75 °С (внутренняя температура) и реакцию осуществляли в течение 10 часов; отобрали пробу и протестировали её. Анализ с помощью ВЭЖХ показал, что в реакционной жидкости осталось 0,1 % соединения формулы II, а чистота соединения
15 формулы I составила 93,2 %.

Вышеуказанную реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры, отобрали часть реакционной жидкости (соответствующую количеству, которое содержало 55 г соединения формулы II до проведения реакции), добавили воду (110 мл, 2 объема); систему сконцентрировали с помощью роторного испарителя до 110-160 мл (2-3 объема);
20 к сконцентрированному остатку медленно добавили воду (400 мл, 7 объемов); систему перемешивали 30 минут при комнатной температуре, затем добавили воду (440 мл, 8 объемов), систему перемешивали 30 минут при комнатной температуре (25–30 °С); pH системы довели до 8-9 с помощью 50 % раствора карбоната калия (1,5 г (масса всего раствора)); систему перемешивали 30 минут при комнатной температуре (25-30 °С);
25 систему охлаждали до 10-15 °С и перемешивали в течение 2 часов при 10-15 °С, затем отфильтровали в вакууме; фильтровальный осадок сушили при 50 °С в течение 24 часов с получением 55 г землисто-желтого соединения формулы I с чистотой 96,6 %, содержанием 87,53 % и выходом неочищенного продукта 80,4 %.

Очистка соединения формулы I:

30 В колбу добавили неочищенный продукт (соединение формулы I) (55 г) с чистотой 96,6%, определенной с помощью ВЭЖХ, полученный на предыдущей стадии, силикагель (110 г, 2X) и этанол (500 мл); систему нагрели до 50 °С и перемешивали в течение 30 минут при 50 °С; систему концентрировали с помощью роторного испарителя до тех пор, пока не прекратился отгон флегмы, затем растворитель заменили н-гептаном (200 мл), выпарив
35 досуха; добавили в систему силикагель, и элюировали на колонке, заполненной

силикагелем (550 г, 10Х); элюент представлял собой смешанный раствор этилацетата и н-гептана с постепенным увеличением количества этилацетата вплоть до чистого этилацетата (ЭА:н-гептан = 1:1); были собраны фракции с соединением формулы I (компонент А) и фракции с перекрестным компонентом В (контроль с помощью ТСХ).

5 Фракцию с компонентом А сконцентрировали с помощью роторного испарителя примерно до 100 мл, растворитель в концентрированном остатке дважды заменили примерно на 200 мл метанола, затем дважды заменили на МТБЭ (примерно 200 мл), затем к полученному остатку добавили примерно 300 мл МТБЭ; систему нагрели с обратным холодильником и кипятили в течение 1 часа, затем систему охлаждали до комнатной
10 температуры (25-30 °С) и перемешивали при комнатной температуре (1 час); систему охлаждали до 5-10 °С, перемешивали при 5-10 °С в течение 2 часов, отфильтровали, фильтровальный осадок промывали МТБЭ (30 мл); указанный фильтровальный осадок сушили в вакууме при 50 °С в течение 16 часов с получением 37,6 г светло-желтого твердого вещества (соединение формулы I) с чистотой 99,85 %, определенной с помощью
15 ВЭЖХ, с содержанием примесей > 0,1 %.

Фракцию с компонентом В сконцентрировали с помощью роторного испарителя досуха, растирали с МТБЭ (50 мл) в течение 1 часа, систему охлаждали до 5-10 °С, перемешивали при 5-10 °С в течение 2 часов, отфильтровали, фильтровальный осадок промывали МТБЭ (10 мл); промытый фильтровальный осадок сушили в вакууме при 50 °С
20 в течение 16 часов с получением 6 г светло-желтого твердого вещества (соединение формулы I) с чистотой 99,35 %, определенной с помощью ВЭЖХ, и с двумя примесями с содержанием > 0,1 %.

В колбу добавили вышеупомянутое соединение формулы I (4,8 г) с чистотой 99,35 %, МТБЭ (50 мл) и этанол (5 мл), систему нагрели до 55-60 °С, после чего кипятили с обратным холодильником в течение 0,5 часа; систему охлаждали до комнатной
25 температуры (25-30 °С), перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа; систему охлаждали до 5-10 °С, перемешивали при 5-10 °С в течение 2 часов, отфильтровали, фильтровальный осадок промывали МТБЭ (10 мл); промытый фильтровальный осадок сушили в вакууме при 50-55 °С в течение 16 часов с получением
30 4,0 г соединения формулы I с чистотой 99,75 % и с примесями с содержанием > 0,1 %.

Пример 26 Получение соединения формулы I

В колбу добавили соединение формулы II в ТГФ (14,5 г раствора, содержащего примерно 5,0 г соединения формулы II, 1 экв.), не подвергнутое дополнительной обработке и полученное в примере 14, растворитель заменили толуолом (2×25 мл) и
35 сконцентрировали примерно до 10-15 мл, затем заменили на ТГФ (25 мл) и

сконцентрировали примерно до 10-15 мл, затем добавляли ТГФ (115 мл), пока твердое
 вещество не растворилось и образовался прозрачный раствор; полученный раствор
 перенесли в трехгорлую колбу объемом 500 мл; к системе добавили триметил-орто-ацетат
 (6,6 г, 3,0 экв.); в атмосфере азота систему нагрели до кипения с обратным холодильником;
 5 в эту же трехгорлую колбу добавили гидрохлорид пиридина (0,42 г, 0,2 экв.); в атмосфере
 азота систему нагрели до 70-75 °С (внутренняя температура) и реакцию осуществляли в
 течение 15 часов; отобрали пробу и протестировали ее. Анализ с помощью ВЭЖХ показал,
 что в реакционной жидкости осталось 4,0 % соединения формулы II; в систему добавили
 триметил-орто-ацетат (0,5 г) и гидрохлорид пиридина (0,1 г) и кипятили с обратным
 10 холодильником при 70-75 °С (внутренняя температура) в течение 5 часов; отобрали пробу
 и протестировали ее. Анализ с помощью ВЭЖХ показал, что в реакционной жидкости
 осталось 0,05 % соединения формулы II, а чистота соединения формулы I составила 92,80
 %.

Пример 27 Получение соединения формулы I

15 В колбу добавили соединение формулы II в ТГФ (817 г раствора, содержащего
 примерно 282,6 г соединения формулы II, 1 экв.), не подвергнутое дополнительной
 обработке и полученное в примере 14, растворитель заменили толуолом (примерно
 2×1400 мл) и сконцентрировали примерно до 550-850 мл, затем заменили на ТГФ
 (примерно 2×1400 мл) и сконцентрировали примерно до 550-850 мл, добавляли ТГФ
 20 (примерно 6500 мл) до тех пор, пока твердое вещество не растворилось и раствор не стал
 прозрачным; раствор перенесли в трехгорлую колбу объемом 10 л; к системе добавили
 триметил-орто-ацетат (374,0 г, 3,0 экв.); в атмосфере азота систему нагрели до кипения с
 обратным холодильником; в эту же трехгорлую колбу добавили гидрохлорид пиридина
 (24,0 г, 0,2 экв.); в атмосфере азота систему нагрели до 70-75 °С (внутренняя температура)
 25 и реакцию осуществляли в течение 12 часов; отобрали пробу и протестировали ее. Анализ
 с помощью ВЭЖХ показал, что в реакционной жидкости осталось 4,1 % соединения
 формулы II; чистота соединения формулы I составила 85,5 %; в реакционную систему
 добавили триметил-орто-ацетат (22 г) и гидрохлорид пиридина (1,4 г); в атмосфере азота
 систему нагрели до 70-75 °С (внутренняя температура) и реакцию осуществляли в течение
 30 5 часов; отобрали пробу и протестировали ее. Анализ с помощью ВЭЖХ показал, что в
 реакционной жидкости осталось 0,7 % соединения формулы II, а чистота соединения
 формулы I составила 91,4 %.

Реакционную жидкость, полученную на предыдущей операции, охлаждали до
 комнатной температуры, к ней добавили 570 г воды, сконцентрировали систему с помощью
 35 роторного испарителя до 600-900 мл (2-3 объема), сконцентрированный остаток перенесли
 в колбу объемом 10 л, в нее медленно добавили 2000 г воды (примерно 7 объемов),

систему перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем добавили 2300 г воды (примерно 8 объемов), систему перемешивали при комнатной температуре (25-30 °С) в течение 1 часа, значение pH системы довели до 8-9 с помощью 50 % раствора карбоната калия (8,5 г); систему перемешивали при комнатной температуре (25-30 °С) в течение 1 часа, охлаждали до 10-15 °С и перемешивали при 10-15 °С в течение 2 часов, отфильтровали, фильтровальный осадок промывали водой (500 г); промытый фильтровальный осадок сушили при 50 °С в течение 72 часов, отбирая пробы и проверяя содержание воды. Содержание воды, определенное методом Карла Фишера, составило 3,2 %. Было получено 252 г сырого продукта землисто-желтого цвета (соединение формулы I) с чистотой 97,5 %, определенной с помощью ВЭЖХ, содержанием 89,8 % и выходом неочищенного продукта 72,3 %.

Очистка соединения формулы I:

В колбу добавили 252 г неочищенного продукта (соединение формулы I), полученного на предыдущей операции, и этанол (1004 г, ~ 1000 мл); систему нагрели до 50-60 °С, перемешивали при 50-60 °С в течение 30 минут, пока материал почти не растворился и раствор не стал прозрачным; систему разделили на две равные части, к каждой части добавили силикагель (252 г), каждую часть концентрировали с помощью роторного испарителя до тех пор, пока практически не перестала конденсироваться флегма; растворитель в каждой части заменяли н-гептаном (272 г, ~ 400 мл) до тех пор, пока практически не перестала конденсироваться флегма; колонку с силикагелем уплотнили и заполнили силикагелем (3000 г, 200-300 меш) и н-гептаном (5,4 кг, ~ 8 л), неочищенный продукт, полученный на предыдущей операции, разделяли с помощью колоночной хроматографии, элюируя смесью н-гептан и этилацетат (1:1 об/об, 15,5 кг, ~ 20 л; 1:2 об/об, 28,5 кг, ~ 35 л; 1:5 об/об, 25,5 кг, ~ 25 л) и чистым этилацетатом (62 кг, 70 л); были собраны фракции, содержащие соединение формулы I (компонент А) и перекрестный компонент В (контроль с помощью ТСХ).

Фракцию, содержащую компонент А, концентрировали с помощью роторного испарителя до тех пор, пока не перестала конденсироваться флегма; сконцентрированный остаток перенесли в колбу объемом 2000 мл, заменяли растворитель на МТБЭ (370 г, ~ 500 мл) до тех пор, пока не перестала конденсироваться флегма; к сконцентрированному остатку добавили МТБЭ (1330 г, ~ 1800 мл); систему нагрели до кипения с обратным холодильником и кипятили в течение 1 часа; систему охлаждали до комнатной температуры (25-30 °С), перемешивали при комнатной температуре (1 час); охлаждали до 5-10 °С, перемешивали при 5-10 °С в течение 2 часов; отфильтровали, фильтровальный осадок промывали МТБЭ (75 г, ~ 100 мл); чистота промытого фильтровального осадка, определенная с помощью ВЭЖХ, составила 99,9 %; фильтровальный осадок сушили в

вакууме при 50 °С в течение 16 часов с получением 190 г соединения формулы I с чистотой, определенной с помощью ВЭЖХ, 99,9 % и содержанием воды 0,07 % по методу Карла Фишера.

5 Фракцию, содержащую компонент В, сконцентрировали на роторном испарителе досуха; полученное твердое вещество перенесли в одnogорлую колбу объемом 500 мл; растворитель заменяли на МТБЭ (85 г, ~ 120 мл) до тех пор, пока не перестала конденсироваться флегма; к сконцентрированному остатку добавили МТБЭ (200 г, ~ 300 мл) и метанол (23 г, ~ 30 мл); систему нагрели до кипения с обратным холодильником и кипятили в течение 1 часа; систему охлаждали до комнатной температуры (25-30 °С),
10 перемешивали при комнатной температуре (1 час); охлаждали до 5-10 °С, перемешивали при 5-10 °С в течение 1 часа; отфильтровали, фильтровальный осадок промывали МТБЭ (22 г, ~ 30 мл); промытый фильтровальный осадок сушили в вакууме при 50 °С в течение 16 часов с получением 20 г светло-желтого твердого вещества (соединение формулы I) с чистотой 99,6 %, определенной с помощью ВЭЖХ.

15 **Пример 28** Получение соединения формулы I

В колбу добавили соединение формулы II в ТГФ (27,0 г раствора, содержащего примерно 5,0 г соединения формулы II, 1 экв.), полученное в примере 19, растворитель заменили толуолом (2×25 мл) и сконцентрировали примерно до 10-15 мл; затем растворитель заменили на ТГФ (25 мл) и сконцентрировали примерно до 10-15 мл;
20 добавляли ТГФ (115 мл) до тех пор, пока твердое вещество не растворилось и раствор не стал прозрачным; раствор перенесли в трехгорлую колбу объемом 500 мл; к системе добавили триметил-орто-ацетат (6,6 г, 3,0 экв.); в атмосфере азота систему нагрели до кипения с обратным холодильником; в эту же трехгорлую колбу добавили гидрохлорид пиридина (0,42 г, 0,2 экв.); в атмосфере азота систему нагрели до 70-75 °С (внутренняя
25 температура) и реакцию осуществляли в течение 12 часов; отобрали пробу и протестировали ее. ВЭЖХ показала, что в реакционной жидкости осталось 0,19 % соединения формулы II, а чистота соединения формулы I составила 93,3 %.

Пример 29 Получение соединения формулы I

В колбу перенесли соединение формулы II в ТГФ (5,40 кг раствора, содержащего
30 примерно 1,0 кг соединения формулы II, 1 экв.), полученное в примере 19, растворитель заменили толуолом (2×4,3 кг) и сконцентрировали примерно до 2 л, затем растворитель заменили на ТГФ (4,3 кг) и сконцентрировали примерно до 2 л, после чего добавили ТГФ (19 кг), систему перенесли в реактор объемом 50 л; к системе добавили триметил-орто-ацетат (1,32 кг, 3,0 экв.); в атмосфере азота систему нагрели до кипения с обратным
35 холодильником; добавили гидрохлорид пиридина (85,0 г, 0,2 экв.); в атмосфере азота

систему нагрели до 70-75 °С (внутренняя температура) и реакцию осуществляли в течение 12 часов; отобрали пробу и протестировали ее. ВЭЖХ показала, что в реакционной жидкости осталось 4,22 % соединения формулы II; чистота соединения формулы I составила 80,30 %; в реакционную систему добавили триметил-орто-ацетат (80 г) и
 5 гидрохлорид пиридина (5 г), в атмосфере азота систему нагрели до 70-75 °С (внутренняя температура) и реакцию осуществляли в течение 5 часов; отобрали пробу и протестировали ее. ВЭЖХ показала, что в реакционной жидкости осталось 0,56 % соединения формулы II, а чистота соединения формулы I составила 92,48 %.

Реакционную жидкость с предыдущей операции охлаждали до 25 °С, добавили 2,0
 10 кг воды; перегонку при пониженном давлении проводили при 45 ± 5 °С до объема 2 л, в роторную испарительную колбу добавили 2 л воды, жидкий материал из колбы перенесли в реактор, медленно добавили 5 кг воды, перемешивали при 25 °С в течение 1 часа; в реактор добавили 5 кг воды, перемешивали при 25 °С в течение 1 часа; в реактор по каплям добавили 32 г 50 % раствора карбоната калия, pH системы довели до 8-9, систему
 15 перемешивали при 25 °С в течение 1 часа; жидкий материал в реакторе охлаждали до 10-15 °С, перемешивали в течение 2 часов; систему отфильтровали, фильтровальный осадок промывали 2 кг воды, а затем сушили в вакууме при 45-55 °С в течение 48 часов с получением 0,91 кг соединения формулы I с содержанием воды 0,2 % (по методу Карла Фишера), с чистотой 95,71 %, определенной с помощью ВЭЖХ, содержанием 85,39 % и
 20 выходом 71,4 %.

Очистка соединения формулы I:

В роторную испарительную колбу объемом 20 л добавили соединение формулы I (0,91 кг) с чистотой 95,71 %, определенной с помощью ВЭЖХ, полученное на предыдущей операции, и этанол (3,6 кг); систему нагрели до 50-60 °С, перемешивали при 50-60 °С в
 25 течение 30 минут, пока материал не растворился и раствор не стал почти прозрачным; в указанную выше роторную испарительную колбу добавили силикагель (1,82 кг), систему сконцентрировали при пониженном давлении при 50-60 °С до образования сухого порошка; в указанную выше роторную испарительную колбу добавили н-гептан (1,82 кг), систему сконцентрировали и заменили растворитель при 40-50 °С до образования сухого порошка;
 30 подготовили соответствующую очищенную колонку, в которую добавили силикагель (11 кг, 200-300 меш), колонку уплотнили азотом; в колонку добавили н-гептан (27 кг) и ее уплотнили азотом; в колонку добавили смешанное с силикагелем соединение формулы I, сконцентрированное досуха на предыдущей операции; колонку элюировали н-гептаном (18 кг), смесью н-гептан/этилацетат (1:1 об/об, 72 кг; 1:2 об/об, 158 кг; 1:5 об/об, 142 кг), смесью
 35 н-гептан/этилацетат (1:5 об./об., 70 кг), смесью н-гептан/этилацетат (1:5 об./об., 175 кг) и

этилацетатом (205 кг) последовательно, собирая фракции, содержащие соединения формулы I (компонент А) и перекрестный компонент В (контроль с помощью ТСХ).

Фракцию, содержащую компонент А, добавили в реактор объемом 50 л, систему сконцентрировали в вакууме при 40-50 °С до минимального объема, необходимого для перемешивания (~ 6 л); в реактор добавили МТБЭ (5×5,0 кг), систему концентрировали, меняя растворитель 5 раз; в реактор добавили МТБЭ (1,2 кг), систему нагрели до кипения с обратным холодильником (50-60 °С) и кипятили в течение 1 часа при поддержании указанной температуры; систему охлаждали до 20-30 °С и перемешивали (1 час) при поддержании указанной температуры; систему охлаждали до 5-10 °С, перемешивали при 5-10 °С в течение 2 часов; отфильтровали, фильтровальный осадок промывали МТБЭ (0,25 кг); было получено 0,62 кг соединения формулы I с чистотой 100,0 %, определенной с помощью ВЭЖХ; фильтровальный осадок сушили при 50 °С в течение 16 часов с получением 0,55 кг соединения формулы I, содержащего 0,04 % воды (по методу Карла Фишера) и остаточное количество Pd <2 ч/млн.

Фракцию, содержащую компонент В, добавили в реакционную колбу, систему сконцентрировали в вакууме на водяной бане при 45-50 °С до минимального объема, необходимого для перемешивания (примерно 1 л); в реакционную колбу добавили МТБЭ (2×1,5 кг), систему нагрели на водяной бане при 45-50 °С, сконцентрировали в вакууме до минимального объема необходимого для перемешивания, дважды заменяя растворитель; в реакционную колбу добавили МТБЭ (1,5 кг) и абсолютный этанол (0,14 кг), систему нагрели до 50-60 °С, перемешивали в течение 1 часа; жидкий материал в реакционной колбе охлаждали до 20-25 °С, систему перемешивали в течение 1 часа при поддержании указанной температуры; охлаждали, температуру жидкого материала в реакционной колбе понизили до 6-10 °С, данную температуру поддерживали и систему перемешивали в течение 2 часов; отфильтровали, фильтровальный осадок промывали МТБЭ (0,24 кг); добавили в реакционную колбу фильтровальный осадок, МТБЭ (1,5 кг)/абсолютный этанол (0,14 кг); систему перемешивали, нагрели до 50-60 °С, перемешивали в течение 1 часа при поддержании указанной температуры; охлаждали, температуру жидкого материала в реакционной колбе снизили до 20-25 °С, указанную температуру поддерживали и систему перемешивали в течение 1 часа; охлаждали, температуру жидкого материала в реакционной колбе снизили до 6-10 °С, указанную температуру поддерживали и систему перемешивали в течение 2 часов; фильтровали, фильтровальный осадок промывали МТБЭ (0,24 кг). Было получено 115 г влажного продукта с чистотой, определенной с помощью ВЭЖХ, 99,8 % и максимальным содержанием индивидуальных примесей 0,09 %; влажный продукт сушили в вакууме при температуре 45-55 °С и при давлении ≤0,080 МПа в течение 16 часов; было получено 0,10 кг соединения формулы I, содержащего 0,08 % воды (определенной по методу Карла Фишера), с чистотой 99,8 %, определенной с

помощью ВЭЖХ, с максимальным содержанием индивидуальных примесей 0,09 % и остаточным количеством Pd $\leq$ 2 ч/млн.

Если не указано иное, соединение формулы I, окончательно очищенное и полученное в примере 27, используют в качестве исходного материала в следующих примерах.

Получение кристаллической формы 1 соединения формулы I

Пример 30

Влажный и неочищенный продукт в виде фильтровального осадка (соединение формулы I), полученный в примере 21, объединили, растворили в метаноле (40 мл); к метанольному раствору добавили средство для удаления металлов на основе кремния (4,0 г) и активированный уголь (1,0 г), систему нагрели до 50 °С и перемешивали в течение 1 часа; систему охлаждали до 10 $\pm$ 5 °С и перемешивали при данной температуре в течение 0,5 часа; отфильтровали, фильтровальный осадок промывали МТБЭ (15 мл); фильтровальный осадок сушили в вакууме при 50 °С в течение 16 часов с получением 2,5 г почти бесцветного твердого вещества (соединение формулы I) с чистотой 98,4 %, определенной с помощью ВЭЖХ. При испытании твердое вещество представляло собой кристаллическую форму 1 соединения формулы I. На Фиг. 1-4 представлены дифрактограмма XPRD, термограмма ДСК, термограмма ТГА и график изотермы ДСП.

Получение кристаллической формы А гидрохлорида соединения формулы I

Пример 31

Примерно 50 мг соединения формулы I взвесили и поместили в небольшую бутылку, добавили 2,5 мл ацетона, систему подвергали ультразвуковой обработке и нагреванию до полного растворения соединения с получением раствора соединения формулы I в ацетоне с концентрацией 20 мг/мл. Бутылку с образцом поместили на пластину магнитной мешалки, произвели перемешивание на магнитной мешалке и медленно по каплям добавили 0,73 мл хлористоводородной кислоты в ацетоне (концентрация хлористоводородной кислоты в ацетоне составляла 25 мг/мл), при этом образовался белый осадок, крышку бутылки плотно закрыли и перемешивали систему при комнатной температуре в течение 1 дня, затем суспензию центрифугировали и собранное твердое вещество сушили в вакууме при 40 °С в течение ночи с получением твердого гидрохлорида соединения формулы I. При испытании твердое вещество представляло собой кристаллическую форму А гидрохлорида соединения формулы I. Дифрактограмма XPRD и термограмма ДСК приведены на Фиг. 6 и 7.

Получение кристаллической формы В гидрохлорида соединения

формулы I

Пример 32

Примерно 50 мг соединения формулы I взвесили и поместили в небольшую бутылку, добавили 2,5 мл этилацетата, систему подвергли ультразвуковой обработке и нагреванию до полного растворения соединения с получением раствора соединения формулы I в ацетоне с концентрацией 20 мг/мл. Бутылку с образцом поместили на пластину магнитной мешалки, произвели перемешивание на магнитной мешалке и медленно по каплям добавили 0,73 мл хлористоводородной кислоты в этилацетате (концентрация хлористоводородной кислоты в этилацетате составляла 25 мг/мл), при этом образовался белый осадок, крышку бутылки плотно закрыли и перемешивали систему при комнатной температуре в течение 1 дня, затем суспензию центрифугировали и собранное твердое вещество сушили в вакууме при 40 °С в течение ночи с получением твердого гидрохлорида соединения формулы I. При испытании твердое вещество представляло собой кристаллическую форму В гидрохлорида соединения формулы I. Дифрактограмма XPRD и термограмма ДСК приведены на Фиг. 8 и 9.

Получение кристаллической формы С гидрохлорида соединения

формулы I

Пример 33

5 мг кристаллической формы А гидрохлорида соединения формулы I, полученного в примере 31, взвесили и поместили в небольшую бутылку, добавили подходящее количество метанола, полученную суспензию образца перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, систему центрифугировали для разделения твердого вещества и жидкости, твердое вещество собрали и сушили в вакууме в течение ночи при 40 °С с получением твердого гидрохлорида соединения формулы I. При испытании твердое вещество представляло собой кристаллическую форму С гидрохлорида соединения формулы I. Дифрактограмма XPRD и термограмма ДСК приведены на Фиг. 10 и 11.

Примеры 34 - 36

Был использован тот же метод кристаллизации, что и в примере 33. Растворитель был заменен на ацетонитрил, н-гептан и метилэтилкетон для получения кристаллической формы С гидрохлорида соединения формулы I. После испытания дифрактограммы XPRD твердых соединений, полученных в примерах 34-36, соответствовали дифрактограммам на Фиг. 10.

Получение кристаллической формы D сульфата соединения

формулы I

Пример 37

Примерно 50 мг соединения формулы I взвесили и поместили в небольшую бутылку, добавили 2,5 мл ацетона, систему подвергли ультразвуковой обработке и нагреванию до полного растворения соединения с получением раствора соединения формулы I в ацетоне с концентрацией 20 мг/мл. Бутылку с образцом поместили на пластину магнитной мешалки, произвели перемешивание на магнитной мешалке и добавили 0,77 мл раствора серной кислоты в ацетоне (концентрация серной кислоты в ацетоне составляла 25 мг/мл), при этом образовался белый осадок, крышку бутылки плотно закрыли и перемешивали систему при комнатной температуре в течение 1 дня, затем суспензию центрифугировали и собранное твердое вещество сушили в вакууме при 40 °С в течение ночи с получением твердого сульфата соединения формулы I. При испытании твердое вещество представляло собой кристаллическую форму D сульфата соединения формулы I. Дифрактограмма XPRD и термограмма ДСК приведены на Фиг. 12 и 13.

Получение кристаллической формы E фосфата соединения формулы I

Пример 38

Примерно 50 мг соединения формулы I взвесили и поместили в небольшую бутылку, добавили 2,5 мл этилацетата, систему подвергли ультразвуковой обработке и нагреванию до полного растворения соединения с получением раствора соединения формулы I в ацетоне с концентрацией 20 мг/мл. Бутылку с образцом поместили на пластину магнитной мешалки, произвели перемешивание на магнитной мешалке и медленно по каплям добавили 0,86 мл раствора фосфорной кислоты в ацетоне (концентрация фосфорной кислоты в ацетоне составляла 25 мг/мл), при этом образовался белый осадок, крышку бутылки плотно закрыли и перемешивали систему при комнатной температуре в течение 1 дня, затем суспензию центрифугировали и собранное твердое вещество сушили в вакууме при 40 °С в течение ночи с получением твердого фосфата соединения формулы I. При испытании твердое вещество представляло собой кристаллическую форму E фосфата соединения формулы I. На Фиг. 14 и 15 представлены дифрактограмма XPRD и термограмма ДСК.

Испытание на процент солеобразования кристаллической формы E фосфата соединения формулы I был проведен с помощью ионной хроматографии:

Примерно 0,5 г кристаллической формы Е фосфата соединения формулы I взвесили и поместили в небольшую бутылку с жидкой фазой, полностью растворили в 1 мл воды, а затем использовали в качестве испытуемого раствора. Маточный (1000 ч/млн) стандартный раствор фосфорной кислоты разбавили водой в 10 и 20 раз, чтобы получить стандартный раствор с концентрацией 100 ч/млн и 50 ч/млн, соответственно.

Испытание с помощью ионной хроматографии были проведены для испытуемого раствора и стандартного раствора, соответственно, см. таблицу 16, в которой описан метод испытания. Строили стандартную кривую, на которой площадь пика противоиона на ионной хроматограмме соответствует концентрации противоиона в стандартном растворе, концентрацию противоиона в каждом образце рассчитывали с использованием метода внешнего стандарта, затем содержание противоиона в кристаллической форме Е фосфата соединения формулы I рассчитывали с целью определения процента солеобразования соединения формулы I с соответствующим противоионом, а именно фосфатом, в кристаллической форме Е фосфата соединения формулы I.

Таблица 16 Способ определения с помощью ионной хроматографии

Модель прибора	ICS-2000 + AS40 с автоматическим пробоотборником
Хроматографическая колонка	IonPac®AS11-HC 4×250 мм
Температура колонки	30 °C
Элюент	10 мМ раствор КОН
Скорость потока	1,00 мл/мин
Супрессор	Dionex AERS 5004 мм
Электрический ток супрессора	25 мА
Продолжительность	15 мин

В таблице 17 показано содержание противоионов в кристаллической форме Е фосфата соединения формулы I. Для получения 0,5 г кристаллической формы Е фосфата соединения формулы I соединение формулы I и фосфорная кислота были взяты в молярном соотношении 1:1,1 и подвергнуты реакции. Фактически измеренное содержание фосфатного аниона в полученном фосфате составило 25,6 %, что в основном соответствовало теоретическому содержанию 24,9 %. Молярное соотношение в полученной соли при солеобразовании составило 1:1,04 (соединение формулы I:фосфорная кислота).

Таблица 17 Результаты определения содержания противоионов в кристаллической форме Е фосфата соединения формулы I

Название образца	Противоион при разном проценте солеобразования Теоретическое содержание, %		Измеренное содержание противоиона, %
Кристаллическая форма Е фосфата соединения формулы I	Свободное основание: фосфорная кислота = 1:1 при получении соли	24,9 %	25,6 %

Пример 39

5 мг кристаллической формы Е фосфата соединения формулы I, полученного в примере 38, взвесили и поместили в небольшую бутылку, добавили подходящее количество метанола, перемешивали суспензию образца на магнитной мешалке при комнатной температуре в течение ночи, систему центрифугировали и твердое вещество отделили от жидкости, твердое вещество собрали и сушили в вакууме в течение ночи при 40 °С с получением твердого фосфата соединения формулы I. После испытания твердое вещество по-прежнему представляло собой кристаллическую форму Е фосфата соединения формулы I. Его дифрактограмма XPRD соответствует дифрактограмме на Фиг. 14.

Примеры 40 - 42

Был использован тот же способ, что и в примере 39. Растворитель был заменен на ацетонитрил, н-гептан и метилэтилкетон для получения кристаллической формы Е фосфата соединения формулы I. После испытания дифрактограммы XPRD твердых соединений, полученных в примерах 40-42, соответствовали дифрактограммам на Фиг. 14.

Получение кристаллической формы F фосфата соединения формулы I

Пример 43

Взвесили Примерно 500 мг соединения формулы I и поместили в небольшую бутылку, добавили 20 мл ацетона, систему подвергли ультразвуковой обработке и нагреванию до полного растворения образца с получением раствора соединения формулы I в ацетоне с концентрацией 25 мг/мл. Бутылку с образцом поместили на магнитную мешалку с нагревом и при перемешивании медленно по каплям в течение ночи добавили 8,57 мл раствора фосфорной кислоты в ацетоне (концентрация фосфорной кислоты в ацетоне составляла 25 мг/мл). Суспензию отфильтровали с отсасыванием. После фильтрования твердое вещество сушили в вакууме при 50 °С, собрали и поместили в стеклянную бутылку объемом 100 мл. Медленно по каплям добавили метанол, перемешивали на магнитной мешалке при комнатной температуре до тех пор, пока раствор

не стал прозрачным, а затем раствор в 10 раз разбавили антирастворителем - изопропилацетатом. Систему перемешивали в течение ночи и суспензию фильтровали, твердое вещество сушили в вакууме при 50 °С с получением твердого фосфата соединения формулы I. При испытании твердое вещество представляло собой кристаллическую форму F фосфата соединения формулы I. Дифрактограмма XPRD, термограмма ДСК, диаграмма изотермы ДСП и дифрактограмма XPRD после испытания ДСП показаны на Фиг. 16-19.

Получение кристаллической формы G мезилата соединения

формулы I

Пример 44

Примерно 50 мг соединения формулы I взвесили и поместили в небольшую бутылку, добавили 2,5 мл ацетона, систему подвергли ультразвуковой обработке и нагреванию до полного растворения соединения с получением раствора соединения формулы I в ацетоне с концентрацией 20 мг/мл. Бутылку с образцом поместили на пластину магнитной мешалки, произвели перемешивание на магнитной мешалке и медленно по каплям добавили 0,73 мл раствора метансульфоновой кислоты в ацетоне (концентрация метансульфоновой кислоты в ацетоне составляла 25 мг/мл), при этом образовался белый осадок, крышку бутылки плотно закрыли и перемешивали систему при комнатной температуре в течение 1 дня, затем суспензию центрифугировали и собранное твердое вещество сушили в вакууме при 40 °С в течение ночи с получением твердого мезилата соединения формулы I. При испытании твердое вещество представляло собой кристаллическую форму G мезилата соединения формулы I. Дифрактограмма XPRD, термограмма ДСК и диаграмма изотермы ДСП показаны на Фиг. 20, 21 и 22.

Получение кристаллической формы H гидробромида соединения

формулы I

Пример 45

Примерно 50 мг соединения формулы I взвесили и поместили в небольшую бутылку, добавили 2,5 мл ацетона, систему подвергли ультразвуковой обработке и нагреванию до полного растворения соединения с получением раствора соединения формулы I в ацетоне с концентрацией 20 мг/мл. Бутылку с образцом поместили на пластину магнитной мешалки, произвели перемешивание на магнитной мешалке и медленно по каплям добавили 1,32 мл раствора бромистоводородной кислоты в ацетоне (концентрация бромистоводородной кислоты в ацетоне составляла 25 мг/мл), при этом образовался белый осадок, крышку

бутылки плотно закрыли и перемешивали систему при комнатной температуре в течение 1 дня, затем суспензию центрифугировали и собранное твердое вещество сушили в вакууме при 40 °С в течение ночи с получением твердого гидробромида соединения формулы I. При испытании твердое вещество представляло собой кристаллическую форму H
5 гидробромида соединения формулы I. Дифрактограмма XPRD и диаграмма изотермы ДСК показаны на Фиг. 23 и 24.

Пример 46

5 мг кристаллической формы H гидробромида соединения формулы I, полученного в примере 46, взвесили и поместили в небольшую бутылку, добавили подходящее
10 количество ацетонитрила, перемешивали суспензию образца на магнитной мешалке при комнатной температуре в течение ночи, систему центрифугировали и твердое вещество отделили от жидкости, твердое вещество собрали и сушили в вакууме в течение ночи при 40 °С с получением твердого гидробромида соединения формулы I. При испытании твердое вещество по-прежнему представляло собой кристаллическую форму H
15 гидробромида соединения формулы I. Дифрактограмма XPRD соответствует дифрактограмме на Фиг. 23.

Пример 47

Был использован тот же способ, что и в примере 46. Растворитель был заменен на метилэтилкетон для получения кристаллической формы H гидробромида соединения
20 формулы I. При испытании дифрактограмма XPRD твердого соединения, полученного в примере 47, соответствовала дифрактограмме на Фиг. 23.

Получение кристаллической формы J гидробромида соединения

формулы I

Пример 48

25 Примерно 50 мг соединения формулы I взвесили и поместили в небольшую бутылку, добавили 2,5 мл этилацетата, систему подвергли ультразвуковой обработке и нагреванию до полного растворения соединения с получением раствора соединения формулы I в этилацетате с концентрацией 20 мг/мл. Бутылку с образцом поместили на пластину магнитной мешалки, произвели перемешивание на магнитной мешалке и медленно по
30 каплям добавили 1,32 мл раствора бромистоводородной кислоты в этилацетате (концентрация бромистоводородной кислоты в этилацетате составляла 25 мг/мл), при этом образовался белый осадок, крышку бутылки плотно закрыли и перемешивали систему при комнатной температуре в течение 1 дня, затем суспензию центрифугировали и собранное

твердое вещество сушили в вакууме при 40 °С в течение ночи с получением твердого гидробромида соединения формулы I. При испытании твердое вещество представляло собой кристаллическую форму J гидробромида соединения формулы I. Дифрактограмма XPRD показана на Фиг. 25.

5 Получение кристаллической формы K гидробромида соединения формулы I

Пример 49

5 мг кристаллической формы H гидробромида соединения формулы I, полученного в примере 46, взвесили и поместили в небольшую бутылку, добавили подходящее количество н-гептана, перемешивали суспензию образца на магнитной мешалке при комнатной температуре в течение ночи, систему центрифугировали, твердое вещество отделили от жидкости, собрали и сушили в течение ночи в вакууме при 40 °С с получением твердого гидробромида соединения формулы I. При испытании твердое вещество представляло собой кристаллическую форму K гидробромида соединения формулы I. Дифрактограмма XPRD, термограмма ДСК и диаграмма изотермы ДСП показаны на Фиг. 26-29.

Получение кристаллической формы L фумарата соединения формулы I

формулы I

Пример 50

Примерно 50 мг соединения формулы I взвесили и поместили в небольшую бутылку, добавили 2,5 мл этилацетата, систему подвергли ультразвуковой обработке и нагреванию до полного растворения соединения с получением раствора соединения формулы I в этилацетате с концентрацией 20 мг/мл. Бутылку с образцом поместили на пластину магнитной мешалки, произвели перемешивание на магнитной мешалке и медленно по каплям добавили 0,87 мл раствора фумаровой кислоты в этаноле (концентрация фумаровой кислоты в этаноле составляла 25 мг/мл), при этом образовался белый осадок, крышку бутылки плотно закрыли и перемешивали систему при комнатной температуре в течение 1 дня, затем суспензию центрифугировали и собранное твердое вещество сушили в вакууме при 40 °С в течение ночи с получением твердого фумарата соединения формулы I. При испытании твердое вещество представляло собой кристаллическую форму L фумарата соединения формулы I. Дифрактограмма XPRD и термограмма ДСК показаны на Фиг. 30 и 31.

Пример 51

Был использован тот же способ кристаллизации, что и в примере 50. Этилацетат был заменен на ацетон для получения кристаллической формы L фумарата соединения формулы I. При испытании дифрактограмма XPRD твердого соединения, полученного в примере 51, соответствовала дифрактограмме на Фиг. 30.

5 **Получение кристаллической формы M бензолсульфоната соединения**
формулы I

Пример 52

Примерно 50 мг соединения формулы I взвесили и поместили в небольшую бутылку, добавили 2,5 мл ацетона, систему подвергли ультразвуковой обработке и нагреванию до
10 полного растворения соединения с получением раствора соединения формулы I в ацетоне с концентрацией 20 мг/мл. Бутылку с образцом поместили на пластину магнитной мешалки, произвели перемешивание на магнитной мешалке и медленно по каплям добавили 1,34 мл раствора бензолсульфоновой кислоты в ацетоне (концентрация бензолсульфоновой кислоты в ацетоне составляла 25 мг/мл), при этом образовался белый осадок, крышку
15 бутылки плотно закрыли и перемешивали систему при комнатной температуре в течение 1 дня, затем суспензию центрифугировали и собранное твердое вещество сушили в вакууме при 40 °C в течение ночи с получением твердого бензолсульфоната соединения формулы I. При испытании твердое вещество представляло собой кристаллическую форму M бензолсульфоната соединения формулы I. Дифрактограмма XPRD, термограмма ДСК и
20 диаграмма изотермы ДСП показаны на Фиг. 32-35.

Получение кристаллической формы N цитрата соединения формулы I

Пример 53

Примерно 50 мг соединения формулы I взвесили и поместили в небольшую бутылку, добавили 2,5 мл этилацетата, систему подвергли ультразвуковой обработке и нагреванию
25 до полного растворения соединения с получением раствора соединения формулы I в этилацетате с концентрацией 20 мг/мл. Бутылку с образцом поместили на пластину магнитной мешалки, произвели перемешивание на магнитной мешалке и медленно по каплям добавили 1,58 мл раствора лимонной кислоты в этилацетате (концентрация лимонной кислоты в этилацетате составляла 25 мг/мл), при этом образовался белый
30 осадок, крышку бутылки плотно закрыли и перемешивали систему при комнатной температуре в течение 1 дня, затем суспензию центрифугировали и собранное твердое вещество сушили в вакууме при 40 °C в течение ночи с получением твердого цитрата соединения формулы I. При испытании твердое вещество представляло собой

кристаллическую форму N цитрата соединения формулы I. Дифрактограмма XPRD и термограмма ДСК показаны на Фиг. 36 и 37.

Получение кристаллической формы O тартрата соединения формулы I

Пример 54

5 Примерно 50 мг соединения формулы I взвесили и поместили в небольшую бутылку, добавили 2,5 мл этилацетата, систему подвергли ультразвуковой обработке и нагреванию до полного растворения соединения с получением раствора соединения формулы I в этилацетате с концентрацией 20 мг/мл. Бутылку с образцом поместили на пластину магнитной мешалки, произвели перемешивание на магнитной мешалке и медленно по
10 каплям добавили 1,12 мл раствора L-(+)-винной кислоты в этилацетате (концентрация L-(+)-винной кислоты в этилацетате составляла 25 мг/мл), при этом образовался белый осадок, крышку бутылки плотно закрыли и перемешивали систему при комнатной температуре в течение 1 дня, затем суспензию центрифугировали и собранное твердое вещество сушили в вакууме при 40 °C в течение ночи с получением твердого L-(+)-тартрата
15 соединения формула I. При испытании твердое вещество представляло собой кристаллическую форму O тартрата соединения формулы I. Дифрактограмма XPRD, термограмма ДСК, термограмма TGA, график изотермы ДСП и дифрактограмма XPRD после испытания ДСП показаны на Фиг. 38-42.

Испытание на процент солеобразования кристаллической формы O тартрата
20 соединения формулы I был проведен методом ¹HNMR:

Примерно 5 мг соединения формулы I и кристаллической формы O тартрата соединения формулы I взвесили и поместили в ампулу для ЯМР, соответственно. Образцы растворили в 0,6 мл ДМСО d₆ с образованием прозрачного раствора, и каждый раствор с образцом сканировали с помощью спектрометра ядерного магнитного резонанса Bruker
25 AVANCE 400 МГц, используя общий метод сбора данных при проведении ¹НЯМР анализа.

Спектры Н¹ ЯМР показали, что кристаллическая форма O тартрата соединения формулы I содержит на один атом водорода больше, чем соединение формулы I. Поскольку винная кислота является двухосновной кислотой. Видно, что молярное соотношение свободного основания и винной кислоты в соли составляет 2:1. См. Фиг. 43 и
30 44 для получения более подробной информации.

Испытание на процент солеобразования кристаллической формы O тартрата соединения формулы I проводили с помощью химического титрования.

Для титрования образца был использован прибор для неводного титрования, а также метанольный раствор гидроксида калия. Содержание винной кислоты в образце рассчитывали по формуле в соответствии с концентрацией титранта и объемом израсходованного титранта.

5 Таблица 18 Условия холостого титрования

Система	Tiamo 2.2 light
Электрод	pH-электрод с 1 М LiCl/EtOH, Metrohm, № 6,0299,010
Титратор	Metrohm 809 Titrand
Титрант	0,1 М раствор гидроксида калия в метаноле
Объем титранта	1 мл

Таблица 19 Условия титрования образца

Система	Tiamo 2.2 light
Электрод	pH-электрод с 1 М LiCl/EtOH, Metrohm, № 6,0299,010
Титратор	Metrohm 809 Titrand
Титрант	0,1 М раствор гидроксида калия в метаноле
Объем титранта	1 мл
Концентрация образца	1,25 мг/мл

Отобрали 80 мл метанольного раствора и поместили в чашку для титрования, титрование проводили в соответствии с условиями титрования для холостого опыта в трех повторностях. Точно взвесили 160 мг стандартного кислого фталата калия, высушенного до постоянной массы при 105 °С, добавили 50 мл метанольного раствора, систему подвергли ультразвуковой обработке для растворения, а затем перенесли в чашку для титрования и титрование проводили в соответствии с условиями титрования образца, в трех повторностях. 100 мг кристаллической формы О тартрата соединения формулы I точно взвесили, добавили 80 мл метанольного раствора, систему подвергли ультразвуковой обработке для растворения и затем перенесли в чашку для титрования, и титрование проводили в соответствии с условиями титрования образца, в трех повторностях.

20 Титр (Т) титранта рассчитывали по следующей формуле:

$$T \text{ (моль/л)} = \frac{W}{M \times (V - V_0)} \times 1000$$

W: масса стандартного гидрофталата калия (г)

V: объем метанольного раствора гидроксида калия, израсходованный на титрование стандартного раствора кислого фталата калия, (мл)

V_0 : объем метанольного раствора гидроксида калия, израсходованный на титрование холостого раствора, (мл)

5 M: молекулярная масса стандартного кислого фталата калия

Содержание винной кислоты в образце рассчитывали по следующей формуле:

$$\text{Образец (\%)} = \frac{T \times (V - V_0)}{1000 \times W \times 2} \times 100\%$$

T: титр калиброванного метанольного раствора гидроксида калия, (моль/л)

10 V: объем метанольного раствора гидроксида калия, израсходованный на титрование раствора образца, (мл)

V_0 : объем метанольного раствора гидроксида калия, израсходованный на титрование холостого раствора, (мл)

M: молекулярная масса винной кислоты

W: масса образца, (г)

15 Результаты окончательного титрования показали, что содержание винной кислоты в кристаллической форме О тартрата соединения формулы I составило 19,2 % масс. и 21,1 % масс., соответственно, что соответствует теоретическому значению 20,2 % масс, то есть когда молярное соотношение свободное основание: винная кислота равно 2:1.

Пример 55

20 Примерно 500 мг соединения формулы I взвесили и поместили в небольшую бутылку, добавили 20 мл ацетона, систему подвергли ультразвуковой обработке и нагреванию до полного растворения соединения с получением раствора соединения формулы I в ацетоне с концентрацией 25 мг/мл. Бутылку с образцом поместили на пластину магнитной мешалки, произвели перемешивание на магнитной мешалке и медленно по
25 каплям добавили 11,2 мл раствора L-(+)-винной кислоты в ацетоне (концентрация L-(+)-винной кислоты в ацетоне составляла 25 мг/мл), систему перемешивали в течение ночи, отфильтровали и твердое вещество сушили в вакууме при 50 °C с получением твердого L-(+)-тартрата соединения формулы I. При испытании твердое вещество представляло собой кристаллическую форму О тартрата соединения формулы I. Дифрактограмма XPRD
30 соответствует дифрактограмме на Фиг. 38.

Пример 56

В колбу №1 добавили 2,0 г соединения формулы I с чистотой 99,9 %, определенной с помощью ВЭЖХ, полученного очисткой компонента А в примере 27, и 40 мл ацетона (20 объемов), систему перемешивали до тех пор, пока все не растворилось и раствор не стал прозрачным; в колбу №2 добавили 0,61 г L-(+)-винной кислоты и 40 мл ацетона (20 объемов), систему перемешивали до тех пор, пока все не растворилось и раствор не стал прозрачным; раствор из колбы №2 добавили в колбу №1 в течение 2-3 минут; температуру системы повысили до 50-60 °С, и систему перемешивали в течение 2 часов; систему охлаждали до комнатной температуры и сконцентрировали примерно до 40 мл; систему перемешивали при комнатной температуре при 25-30 °С в течение 1 часа; систему охлаждали до 5-10 °С, перемешивали при 5-10 °С в течение 1 часа; отфильтровали и фильтровальный осадок сушили с помощью воздуходувки при температуре 50-55 °С в течение 16 часов с получением 2,4 г продукта с чистотой, определенной с помощью ВЭЖХ, 99,6 % и выходом 95,6 %. При тестировании твердое вещество представляло собой кристаллическую форму О тартрата соединения формулы I. Дифрактограмма XPRD соответствует дифрактограмме на Фиг. 38.

Пример 57

В колбу №1 добавили 2,0 г соединения формулы I с чистотой 99,9 %, определенной с помощью ВЭЖХ, полученного очисткой компонента А в примере 27, и 40 мл ацетона (20 объемов), температуру повысили до 50-55 °С, систему перемешивали до тех пор, пока все не растворилось и раствор не стал прозрачным; в колбу №2 добавили 0,61 г L-(+)-винной кислоты и 40 мл ацетона (20 объемов), температуру повысили до 50-55 °С, систему перемешивали, пока раствор не стал прозрачным, раствор из колбы №2 добавили в колбу №1 в течение 2-3 минут; систему перемешивали при 45-50 °С в течение 2 часов; систему сконцентрировали в вакууме примерно до 40 мл при 45-50 °С; охлаждали до 20-25 °С, перемешивали в течение 1 часа; охлаждали до 5-10 °С, перемешивали при 5-10 °С в течение 1 часа; отфильтровали, и фильтровальный осадок сушили с помощью воздуходувки при температуре 50-55 °С в течение 16 часов с получением 2,4 г продукта с чистотой, определенной с помощью ВЭЖХ, 99,8 % и выходом 95,62 %. При испытании твердое вещество представляло собой кристаллическую форму О тартрата соединения формулы I. Дифрактограмма XPRD соответствует дифрактограмме на Фиг. 38.

Пример 58

В колбу №1 добавили 36,0 г соединения формулы I с чистотой, определенной с помощью ВЭЖХ, 99,85 %, полученного очисткой компонента А в примере 26, и 720 мл ацетона (20 объемов), температуру повысили до 50-55 °С, систему перемешивали до тех

пор, пока все не растворилось и раствор не стал прозрачным; в колбу №2 добавили 11,0 г L-(+)-винной кислоты и 720 мл ацетона (20 объемов), температуру повысили до 50-55 °С, систему перемешивали до тех пор, пока все не растворилось и раствор не стал прозрачным; раствор из колбы №2 добавили в колбу №1 при температуре 45-55 °С в течение 2-3 минут; систему перемешивали при 45-50 °С в течение 2 часов; сконцентрировали в вакууме примерно до 720 мл; охлаждали до 5-10 °С, перемешивали в течение 1 часа при 5-10 °С; отфильтровали и фильтровальный осадок сушили с помощью воздушной сушилки при температуре 50-55 °С в течение 16 часов с получением 43,6 г продукта с чистотой, определенной с помощью ВЭЖХ, 99,96 % и выходом 96,6 %. При тестировании твердое вещество представляло собой кристаллическую форму О тартрата соединения формулы I. Дифрактограмма XPRD соответствует дифрактограмме на Фиг. 38.

Пример 59

В колбу №1 добавили 189,6 г соединения формулы I с чистотой, определенной с помощью ВЭЖХ, 99,9 %, полученного очисткой компонента А в примере 28, и 3792 мл ацетона (20 объемов), температуру повысили до 50-55 °С, систему перемешивали до тех пор, пока все не растворилось и раствор не стал прозрачным; в колбу №2 добавили 57,6 г L-(+)-винной кислоты и 3792 мл ацетона (20 объемов), температуру повысили до 50-55 °С, систему перемешивали до тех пор, пока все не растворилось и раствор не стал прозрачным; раствор из колбы №2 добавили в колбу №1 при температуре 45-55 °С; систему перемешивали при 45-50 °С в течение 2 часов; сконцентрировали в вакууме примерно до 3800 мл (примерно 20 объемов); охлаждали до 17 - 21 °С, перемешивали в течение 1 часа; охлаждали до 5-10 °С, перемешивали при 5-10 °С в течение 1 часа; отфильтровали и фильтровальный осадок сушили с помощью воздушной сушилки при температуре 50-55 °С в течение 28 часов с получением 223,2 г продукта с чистотой, определенной с помощью ВЭЖХ, 99,98 % и выходом 94,0 %. При тестировании твердое вещество представляло собой кристаллическую форму О тартрата соединения формулы I. Дифрактограмма XPRD соответствует дифрактограмме на Фиг. 38.

Пример 60

В колбу для роторного испарителя добавили 0,65 кг соединения формулы I с чистотой, определенной с помощью ВЭЖХ, 100,0 %, полученного очисткой компонента А в примере 30, и 7,7 кг ацетона, колбу вращали на водяной бане роторного испарителя при 40-50 °С в течение 1 часа, чтобы раствор стал прозрачным; этот прозрачный раствор перенесли в РТ1 (реактор 1) путем компрессии азотом через трубопроводный фильтр в зону очистки; колбу для роторного испарителя промыли 2,6 кг ацетона, а затем этот промывочный ацетон перенесли в РТ1 путем компрессии азотом через трубопроводный фильтр; объем реакционной жидкости в реакторе в зоне очистки откалибровали до 13,0 л;

в колбу для роторного испарителя добавили 7,7 кг ацетона и 0,198 кг L-винной кислоты, колбу вращали на водяной бане роторного испарителя при 40-50 °C в течение 1 часа, чтобы раствор стал прозрачным; этот прозрачный раствор перенесли в PT2 (реактор 2), путем компрессии азотом через трубопроводный фильтр; колбу для роторного испарителя промыли 2,6 кг ацетона, а затем этот промывочный ацетон перенесли в PT2 путем компрессии азотом через трубопроводный фильтр; температуру жидкого материала в реакторе повысили до 40-50 °C, материал из PT2 добавили в реактор PT1 в течение 1 часа; температуру материалов в реакторе поддерживали в интервале 40-50 °C, систему перемешивали и реакцию осуществляли в течение 4 часов; температуру в реакторе снизили до 25-35 °C; систему перегнали в вакууме при давлении $\leq$ - 0,080 МПа до калибровочного объема 13,0 л; температуру жидкого материала в реакторе понизили до 15-25 °C, и систему перемешивали при этой температуре в течение 1 часа, затем температуру в реакторе понизили до 0-10 °C; температуру в реакторе поддерживали в интервале 0-10 °C, и систему перемешивали в течение 1 часа; систему отфильтровали в вакууме, фильтровальный осадок промывали ацетоном (2,5 кг); отбирали образцы и анализировали их. Чистота тартрата соединения формулы I в фильтровальном осадке составила 99,98 % (по ВЭЖХ); максимальное содержание индивидуальной примеси составило 0,02%; фильтровальный осадок сушили в течение 24 часов при 45-55 °C в вакууме при давлении $\leq$ - 0,080 МПа; взяли образцы и проанализировали их, количество остаточного ацетона составляло $\leq$ 5000 ч/млн; сушильный шкаф охлаждали до 15-25 °C; получили 0,74 кг продукта, взяли образцы и проанализировали их. Чистота тартрата соединения формулы I по данным ВЭЖХ составила 99,95 %; максимальное содержание индивидуальной примеси составило 0,03%; количества остаточных растворителей соответствуют требованиям. При дополнительном тестировании продукт представлял собой кристаллическую форму O тартрата соединения формулы I. Дифрактограмма XPRD соответствует дифрактограмме на Фиг. 38.

Экспериментальная часть

Экспериментальный пример 1: Испытание на растворимость

Взвесили 4 порции каждой из кристаллической формы 1 соединения формулы I, кристаллической формы F фосфата соединения формулы I и кристаллической формы O тартрата соединения формулы I, взяв подходящее количество, и каждую порцию поместили в прозрачную стеклянную бутылку объемом 4 мл, добавили 1 мл воды, искусственную желудочную жидкость (SGF), искусственную кишечную жидкость в состоянии натошак (FaSSiF) и искусственную кишечную жидкость в состоянии сытости (FeSSiF), соответственно, для получения суспензии образца, которую быстро перенесли в шейкер (37 °C, 200 об/мин) и встряхивали в течение определенного времени. Образцы

наблюдали через 5 минут, добавили некоторое количество образца или среды для получения мягкой суспензии, и отбор образцов проводили через 30 минут, 2 часа, 4 часа и 24 часа, соответственно. Образцы центрифугировали в течение 10 минут при 12000 об/мин для получения супернатанта. Супернатант разбавили соответствующим образом и анализировали с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии. Условия хроматографирования показаны в таблице 20.

Таблица 20. Условия проведения высокоэффективной жидкостной хроматографии при определении растворимости

Инструмент	Система Agilent 1200 DAD HPLC		
Хроматографическая колонка	Waters XBridge Shield RP184,6×150 мм, 3,5 мкм		
Подвижная фаза	А: 0,1% раствор трифторуксусной кислоты В: 0,1% раствор трифторуксусной кислоты в ацетонитриле		
Температура колонки	30 °C		
Детектор	ДМД (DAD)		
Длина волны обнаружения	230 нм		
Объем инъекции	5 мкл		
Скорость потока в колонке	1,0 мл/мин		
Продолжительность	15 мин		
Время сбора	15 мин		
Процедура элюирования	Время (мин)	А (%)	В (%)
	0,0	95	5
	7,0	65	35
	10,0	5	95
	10,1	95	5
	15	95	5

Концентрацию образца рассчитывали методом внешнего стандарта. Результаты испытаний представлены в таблице 21.

Таблица 21 Результаты растворимости кристаллической формы 1 соединения формулы I, кристаллической формы F фосфата соединения формулы I и кристаллической

формы О тартрата соединения формулы I в воде, SGF, FaSSIF и FeSSIF в разные моменты времени

Образец	Среда	Растворимость (в расчете на соединение формулы I, мг/мл)			
		30 мин	2 ч	4 ч	24 ч
Кристаллическая форма 1 соединения формулы I	Вода	1,35	1,73	1,49	1,43
	Искусственная желудочная жидкость (SGF)	16,40	16,96	15,17	16,41
	Искусственная кишечная жидкость в состоянии натошак (FaSSIF)	2,59	1,86	1,81	1,56
	Искусственная кишечная жидкость в состоянии сытости (FeSSIF)	2,91	2,20	2,61	3,29
Кристаллическая форма F фосфата соединения формулы I	Вода	35,73	35,14	36,32	39,53
	Искусственная желудочная жидкость (SGF)	155,84	176,85	148,76	174,35
	Искусственная кишечная жидкость в состоянии натошак (FaSSIF)	57,23	79,34	85,21	93,28
	Искусственная кишечная жидкость в состоянии сытости (FeSSIF)	4,22	3,89	3,56	3,64
Кристаллическая форма О тартрата соединения формулы I	Вода	12,53	12,11	12,13	12,97
	Искусственная желудочная жидкость (SGF)	31,18	29,85	33,21	30,22
	Искусственная кишечная жидкость в состоянии натошак (FaSSIF)	9,95	10,03	10,24	11,36
	Искусственная кишечная жидкость в состоянии сытости (FeSSIF)	4,28	4,31	4,41	3,98

Результаты показали, что кристаллическая форма F фосфата соединения формулы I и кристаллическая форма O тартрата соединения формулы I могут значительно превосходить растворимость соединения I в воде, SGF и FaSSIF. Растворимость кристаллической формы F фосфата соединения формулы I в воде, SGF, FaSSIF и FeSSIF в момент времени через 24 часа была в 27, 10, 60 и 1 раз выше, чем у соединения формулы I, соответственно; растворимость кристаллической формы O тартрата соединения формулы I в воде, SGF, FaSSIF и FeSSIF в момент времени через 24 часа была в 9, 2, 7 и 1 раз выше, чем у соединения формулы I, соответственно.

Экспериментальный пример 2: Испытание 1 на стабильность

Взвесили примерно 1 мг кристаллической формы 1 соединения формулы I, кристаллической формы F фосфата соединения формулы I и кристаллической формы O тартрата соединения формулы I, и каждый образец поместили в прозрачную стеклянную бутылку объемом 20 мл, соответственно, затем каждый образец поместили в камеру для исследования стабильности в ускоренных условиях деградации (40 °C, относительная влажность 75 %, открытая) и при высокой температуре (60 °C, закрытая). Для открытых образцов крышку бутылки снимали, а горлышко бутылки закрывали бумагой из алюминиевой фольги с проколами, чтобы избежать перекрестного загрязнения; для закрытых образцов бутылки плотно закрывали. Образцы отбирали через 1 и 2 недели соответственно, образцы разбавили разбавителем (метанол/вода 1:1, об/об), жидкую фазу анализировали в соответствии с условиями хроматографирования, указанными в таблице 22, и определяли чистоту образцов.

Таблица 22. Условия проведения высокоэффективной жидкостной хроматографии при испытании на стабильность образцов в твердом состоянии

Инструмент	Система Agilent 1200 DAD HPLC
Хроматографическая колонка	WATERS Xbridge C18250×4,6 мм 5 мкм
Подвижная фаза	A: 20 mM раствор гидрофосфата калия; B: метанол
Температура колонки	40 °C
Детектор	ДМД (DAD)
Длина волны обнаружения	220 нм
Объем инъекции	5,0 мкл

Скорость потока в колонке	1,0 мл/мин		
Продолжительность	35 мин		
Продолжительность после анализа	42 мин		
Концентрация образца	0,5 мг/мл		
Процедура элюирования	Время (мин)	A (%)	B (%)
	0	95	5
	30	25	75
	35	25	75

Чистоту образцов рассчитывали методом нормализации площадей. Результаты испытаний представлены в таблице 23.

Таблица 23. Стабильность кристаллической формы 1 соединения формулы I, кристаллической формы F фосфата соединения формулы I и кристаллической формы O тартрата соединения формулы I в твердом состоянии в ускоренных условиях деградации

Образец	0 дней	Исследование стабильности (чистота, площадь, %)					
		60 °C			40 °C/75 % отн. влажн.		
		1 неделя	2 недели	Кристаллическая форма	1 неделя	2 недели	Кристаллическая форма
Кристаллическая форма 1 соединения формулы I	99,80	99,81	99,83	изменилась	99,82	99,82	изменилась
Кристаллическая форма F фосфата соединения формулы I	99,34	99,32	99,16	без изменений	99,33	99,35	без изменений
Кристаллическая форма O тартрата соединения формулы I	99,22	99,34	99,36	без изменений	99,31	99,36	без изменений

Результаты показали, что внешний вид кристаллической формы 1 соединения формулы I, кристаллической формы F фосфата соединения формулы I и кристаллической формы O тартрата соединения формулы I не изменился в течение 2 недель, и они представляли собой почти бесцветный порошок. Не было выявлено значительных различий в чистоте и явного увеличения количества примесей, что указывает на хорошую химическую стабильность в течение 2 недель. Тесты ДПР и ДСК (Фиг. 45-50) показали, что

у образцов не было выявлено значительных различий в исходных кристаллических формах и исходных температурах плавления кристаллической формы F фосфата соединения формулы I и кристаллической формы O тартрата соединения формулы I с таковыми после 2 недель, что говорит о хорошей физической стабильности фосфата соединения формулы I и тартрата соединения формулы I при высокой температуре (60 °C) и в ускоренных условиях деградации (40 °C при относительной влажности 75 %). Кристаллическая форма 1 соединения формулы I изменилась при высокой температуре (60 °C) и в условиях ускоренной деградации (40 °C при относительной влажности 75 %). Из результатов испытаний свободного основания до и после исследования ДСП можно видеть, что стабильность кристаллической формы свободного основания была плохой.

Экспериментальный пример 3: Испытание 2 на стабильность

Кристаллическая форма O тартрата соединения формулы I была протестирована с помощью способа установления равновесия в системе суспензия/растворитель, способа кристаллизации при нагревании и быстром/медленном охлаждении, способа с использованием антирастворителя и способа испарения растворителя и кристаллизации из раствора, чтобы выяснить, действительно ли происходило превращение кристаллов в различных растворителях и условиях испытаний и чтобы дополнительно проверить их термодинамическую стабильность.

1. Способ медленного испарения растворителя (EVA)

Взвесили 5 порций (10 мг/порция) кристаллической формы O тартрата соединения формулы I, полученного в примере 55, и каждую порцию поместили в бутылку для образцов, добавили указанное в таблице 24 количество тетрагидрофурана, этанола, метанола, ацетона и изопропанола, бутылки подвергли обработке ультразвуком для растворения образцов, полученный раствор отфильтровали в новую бутылку для образцов с нейлоновой мембраной с размером пор 0,45 мкм, бутылку для образцов открыли и поместили в вытяжной шкаф, растворитель упарили естественным образом при комнатной температуре (примерно 20-25 °C), осажденное твердое вещество собрали. После испытания полученные твердые вещества в этих пяти испытаниях представляли собой кристаллическую форму O тартрата соединения формулы I, и их дифрактограммы XPRD соответствуют дифрактограммам на Фиг. 38.

Таблица 24. Условия испытаний и сводка результатов для способа медленного испарения растворителя

Растворитель	Общий объем растворителя (мл)	Кристаллическая форма
--------------	-------------------------------	-----------------------

Тетрагидрофуран	1,8	Кристаллическая форма О
Этанол	1,5	Кристаллическая форма О
Метанол	0,6	Кристаллическая форма О
Ацетон	3,6	Кристаллическая форма О
Изопропанол	4,8	Кристаллическая форма О

2. Способ установления равновесия в системе суспензия/растворитель

Взвесили 18 порций кристаллической формы О тартрата соединения формулы I, затем к каждой порции, соответственно, добавили определенное количество растворителя, а именно тетрагидрофурана, этанола, этилацетата, н-гептана, толуола, метил-трет-бутилового эфира, изопропанола, метанола и ацетона (конкретные количества указаны в таблице 25), для получения двух образцов суспензии для каждого растворителя, образцы хранили при суспендировании при комнатной температуре и при высокой температуре (50 °C). Бутылки с образцами (обернутые бумагой из фольги для защиты от света), находящиеся при комнатной температуре, поместили в ротатор Labquaker для вращения на 360°; образцы, находящиеся при высокой температуре, поместили в термостатируемый шейкер при 50 °C и суспендировали, отобрали часть от образцов на 3, 7 и 14 день, соответственно, и центрифугировали, твердый остаток собрали, растворители испарили при комнатной температуре (20-25 °C) досуха, твердые вещества собрали. При тестировании полученные твердые вещества представляли собой кристаллическую форму О тартрата соединения формулы I, и их дифрактограммы XPRD соответствуют дифрактограммам на Фиг. 38.

Таблица 25. Условия испытаний и сводка результатов для способа установления равновесия в системе суспензия/растворитель

Масса кристаллической формы О тартрата соединения	Растворитель	Общий объем растворителя (мл)	Кристаллическая форма
---	--------------	-------------------------------	-----------------------

формулы I (мг)			
34,5	Тетрагидрофуран	1	Кристаллическая форма О
28,1	Этанол	1	Кристаллическая форма О
23,1	Этилацетат	1	Кристаллическая форма О
22,4	н-гептан	1	Кристаллическая форма О
20,0	Толуол	1	Кристаллическая форма О
20,3	Метил-трет-бутиловый эфир	1	Кристаллическая форма О
30,1	Изопропанол	1	Кристаллическая форма О
50,6	Метанол	0,5	Кристаллическая форма О
28,9	Ацетон	1	Кристаллическая форма О

3. Способ с использованием антирастворителя

Взвесили 21 пропорцию кристаллической формы О тартрата соединения формулы I, последовательно добавили определенный объем растворяющих растворителей, приведенных в таблице 26, системы подвергли ультразвуковой обработке для растворения, полученные растворы отфильтровали через нейлоновую мембрану с размером пор 0,45 мкм в новую бутылку для образцов, при перемешивании на магнитной мешалке в каждую бутылку для образцов медленно добавили по каплям различные антирастворители, систему растворителей, в которой твердое вещество выпало в осадок, центрифугировали, твердое вещество собрали, растворитель испарили при комнатной температуре (20-25 °C) досуха; систему растворителей, в которой твердое вещество не выпало в осадок, перемешивали в течение 48 часов. Если твердое вещество не осаждалось, систему перемешивали в открытой бутылке до тех пор, пока твердое вещество не выпало в осадок. При тестировании полученные твердые вещества представляли собой кристаллическую форму О тартрата соединения формулы I, их дифрактограммы XPRD соответствуют дифрактограммам на Фиг. 38.

Таблица 26. Условия испытаний и сводка результатов для способа с использованием антирастворителя

Растворитель			Кристаллическая форма продукта
Антирастворитель	Растворяющий растворитель	Соотношение объемов (мл:мл) (Антирастворитель/ Растворяющий растворитель)	Кристаллическая форма О
н-гептан	Тетрагидрофуран	10/2,2	
	Этанол	8,5/1,7	
	Изопропанол	16,8/4,2	
	Метанол	5/0,5	
	Ацетон	8/4	
Толуол	Тетрагидрофуран	20/2,2	Кристаллическая форма О
	Этанол	8,5/1,8	
	Изопропанол	25,2/4,2	
	Метанол	5/0,5	
	Ацетон	24/4	
Метил-трет-бутиловый эфир	Тетрагидрофуран	20/2,2	Кристаллическая форма О
	Этанол	17/1,8	
	Изопропанол	25,2/4,2	
	Метанол	5/0,5	
	Ацетон	24/4	
Этилацетат	Тетрагидрофуран	20/2,3	Кристаллическая форма О
	Этанол	17/1,7	
	Изопропанол	25,2/4,2	
	Метанол	5/0,5	
	Ацетон	24/4	

5. Способ нагревания и быстрого охлаждения раствора (HFC)

- 5 5 порций (примерно 20 мг/порция) кристаллической формы О тартрата соединения формулы I взвесили и поместили в бутылки для образцов, добавили указанное в таблице 27 количество тетрагидрофурана, ацетона, этанола, изопропанола и метанола, бутылки с образцами поместили на магнитную мешалку с нагревом, нагрели до растворения на водяной бане при температуре примерно 50 °С при вращении мешалки со скоростью 200 об/мин. Температуру поддерживали в течение 15 минут, раствор отфильтровали через мембрану с размером пор 0,45 мкм в горячем состоянии и перенесли в новые бутылки для образцов, бутылки сразу же перенесли в холодильник с температурой -20 °С и выдерживали в течение ночи, системы растворителей, в которых осаждалось твердое
- 10

вещество, центрифугировали и твердое вещество собрали, растворитель испарили при комнатной температуре (20-25 °C) досуха; системы растворителей, в которых твердое вещество не осаждалось, поместили в холодильник с температурой -20 °C и выдерживали до тех пор, пока в осадок не выпало большое количество твердого вещества. В системах с тетрагидрофураном и ацетоном твердое вещество не выпадало в осадок в течение всего времени. При тестировании полученные твердые вещества, полученные из систем с этанолом, изопропанолом и метанолом, представляли собой кристаллическую форму О тартрата соединения формулы I, и их дифрактограммы XPRD соответствует дифрактограмме на Фиг. 38.

Таблица 27. Условия испытаний и сводка результатов для способа нагревания и быстрого охлаждения раствора

Растворитель	Объем растворителя (мл)	Кристаллическая форма
Тетрагидрофуран	1,5	/
Ацетон	2,0	/
Этанол	0,8	Кристаллическая форма О
Изопропанол	2,0	Кристаллическая форма О
Метанол	0,3	Кристаллическая форма О

6. Способ нагревания и медленного охлаждения раствора (HSC)

5 порций (примерно 20 мг/порция) кристаллической формы О тартрата соединения формулы I взвесили и поместили в бутылки для образцов, добавили указанное в таблице 28 количество тетрагидрофурана, ацетона, этанола, изопропанола и метанола, бутылки с образцами поместили на магнитную мешалку с нагревом, нагрели до растворения на водяной бане при температуре примерно 50 °C при вращении мешалки со скоростью 200 об/мин. Температуру поддерживали в течение 15 минут, раствор отфильтровали через мембрану с размером пор 0,45 мкм в горячем состоянии и перенесли в новые бутылки для образцов, медленно охлаждали до комнатной температуры со скоростью 6 °C/ч в течение ночи, бутылки для образцов поместили в холодильник (2-8 °C), системы растворителей, в которых твердое вещество выпало в осадок, центрифугировали, твердое вещество собрали, растворитель испарили при комнатной температуре (20-25 °C) досуха; системы

растворителей, в которых твердое вещество не осаждалось, выдерживали в холодильнике с температурой -20 °С до тех пор, пока не выпало в осадок большое количество твердого вещества. В системах с тетрагидрофураном, ацетоном и метанолом твердые вещества не осаждались в течение всего времени. При тестировании полученные твердые вещества из систем с этанолом и изопропанолом представляли собой кристаллическую форму О тартрата соединения формулы I, и их дифрактограммы XPRD соответствует дифрактограмме на Фиг. 38.

Таблица 28. Условия испытаний и сводка результатов для способа нагревания и медленного охлаждения раствора

Растворитель	Объем растворителя (мл)	Кристаллическая форма
Тetraгидрофуран	1,5	/
Ацетон	0,3	/
Этанол	2,0	/
Изопропанол	0,8	Кристаллическая форма О
Метанол	2,0	Кристаллическая форма О

Приведенные выше результаты испытаний показали, что после обработки кристаллической формы О тартрата соединения формулы I различными способами, включая способ установления равновесия в системе суспензия/растворитель, способ кристаллизации при нагревании и быстром/медленном охлаждении, способ с использованием антирастворителя и способ испарения растворителя и кристаллизации из раствора, она по-прежнему представляла собой монокристаллическую форму О. Кристаллическая форма О тартрата соединения формулы I является термически стабильной преобладающей кристаллической формой.

Тест 4: биохимический тест ТУК2

Подходящее количество соединения формулы I взвесили для биохимического теста ТУК2.

Тест был проведен компанией Reaction Biology Corp, Малверн, Пенсильвания (Anastassiadis et al. *Nat Biotechnol.* **2011**; 29(11):1039-45). Стадии кратко описаны ниже.

Реагенты:

Основной рабочий буферный раствор: 20 мМ ГЭПЭС (pH 7,5), 10 мМ MgCl₂, 1 мМ ЭГТК, 0,02 % бридж, 0,02 мг/мл БСА, 0,1 мМ Na₃VO₄, 2 мМ ДТТ и 1 % ДМСО. Необходимые кофакторы добавляли к каждой киназной реакции.

5 Стадии реакции:

1. Подготовка указанного субстрата в свежем приготовленном основном рабочем буферном растворе;

2. Перенос необходимого кофактора в указанный выше матричный раствор.

3. Перенос указанной киназы в раствор субстрата при слабом перемешивании;

10 4. Перенос соединения формулы I в ДМСО в реакционную смесь, содержащую киназу, с помощью Acoustic technique (Echo 550; нанолитровый диапазон), культивирование в течение 20 минут при комнатной температуре;

5. Введение ³³P-АТФ (удельная активность: 10 мКи/мкл) в реакционную смесь для запуска реакции;

15 6. Культивирование при комнатной температуре и проведение киназной реакции в течение 2 часов;

7. Нанесение реакции на ионообменную бумагу P81;

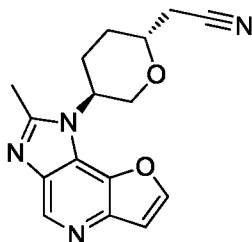
8. Проверка киназной активности с помощью метода связывания на фильтрах.

20 Результаты тестов показали, что соединение формулы I также является сильным ингибитором TYK2, и его IC₅₀ составляет менее 10 нМ.

Специалист в данной области техники может понять и внести некоторые модификации или изменения в настоящее изобретение в соответствии с инструкциями, приведенными в настоящем описании. Эти модификации и изменения попадают в объем, определяемый формулой изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Кристаллическая форма 1 соединения формулы I



I

характеризующаяся пиками на ее дифрактограмме рентгеновской порошковой
5 дифракции при углах 2 тета (2θ), составляющих $13,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,6^\circ \pm 0,2^\circ$ и $21,9^\circ \pm 0,2^\circ$.

2. Кристаллическая форма 1 соединения формулы I по п. 1, характеризующаяся пиками на ее дифрактограмме рентгеновской порошковой дифракции при углах 2θ , составляющих $9,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $13,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $18,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,9^\circ \pm 0,2^\circ$ и $27,3^\circ \pm 0,2^\circ$.

3. Кристаллическая форма 1 соединения формулы I по п. 1 или 2,
10 характеризующаяся пиками на ее дифрактограмме рентгеновской порошковой дифракции при углах 2θ , составляющих $9,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $10,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $13,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $18,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $18,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $24,1^\circ \pm 0,2^\circ$ и $27,3^\circ \pm 0,2^\circ$.

4. Способ получения кристаллической формы 1 соединения формулы I по любому из п.п. 1-3, включающий:

15 растворение неочищенного продукта на основе соединения формулы I в метаноле, перемешивание при $40-60^\circ\text{C}$ в течение 0,5-2 часов, охлаждение до $5-15^\circ\text{C}$, перемешивание в течение от 15 минут до 1 часа, фильтрование, промывание фильтровального осадка МТБЭ и сушку с получением кристаллической формы 1 соединения формулы I.

20 5. Способ получения по п. 4, включающий:

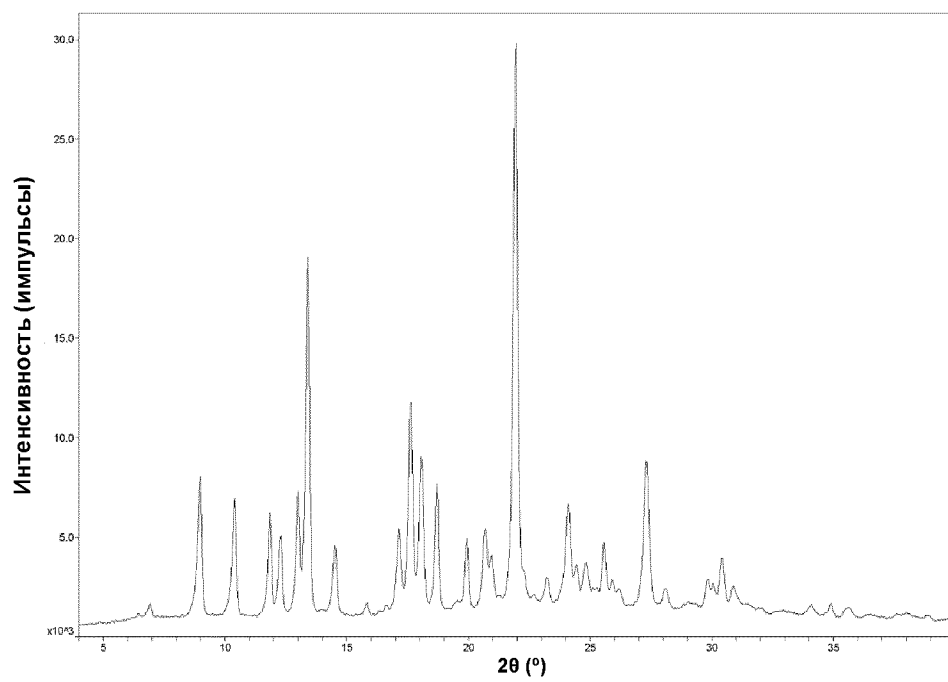
после растворения неочищенного продукта на основе соединения формулы I в метаноле перемешивание при 50°C в течение 1 часа, охлаждение до 10°C , перемешивание в течение 0,5 часа, фильтрование, промывание фильтровального осадка МТБЭ и сушку фильтровального осадка в вакууме при 50°C в течение 16 часов с
25 получением кристаллической формы 1 соединения формулы I;

объемное соотношение метанола и МТБЭ предпочтительно составляет от 3:1 до 2:1, предпочтительно 8:3;

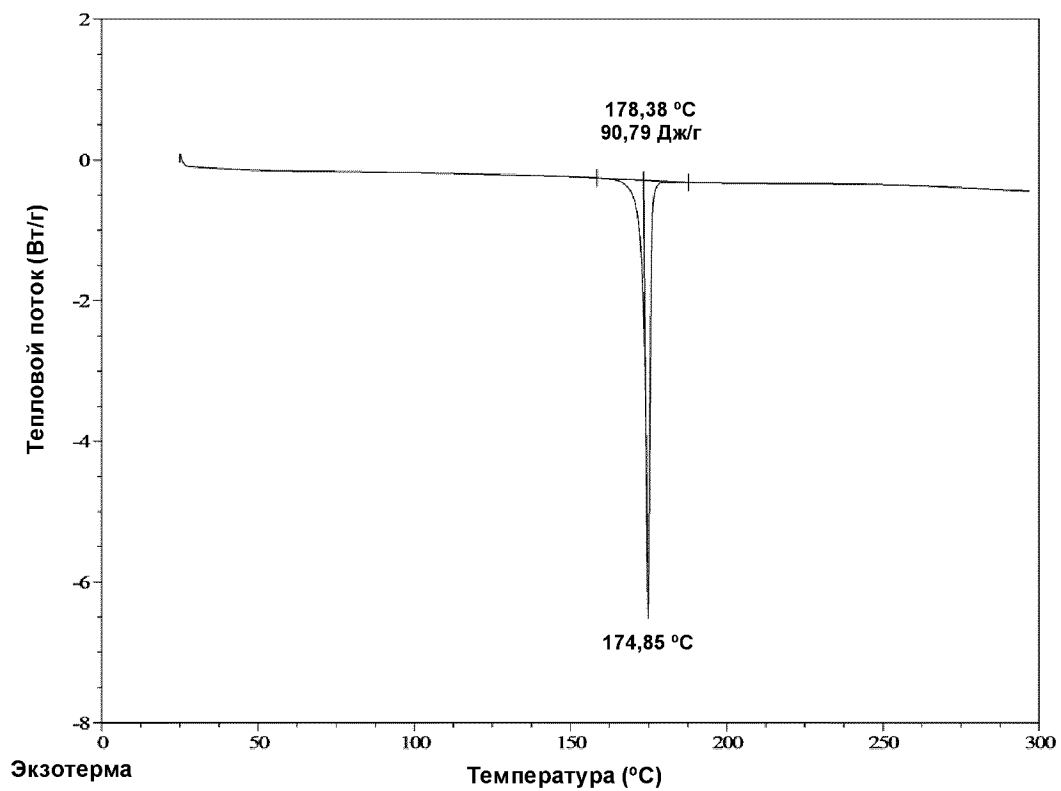
предпочтительно после растворения неочищенного продукта на основе соединения формулы I в метаноле добавление в систему активированного угля и средства на основе кремния для удаления металлов.

6. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму 1 соединения формулы I по любому из п.п. 1-3.

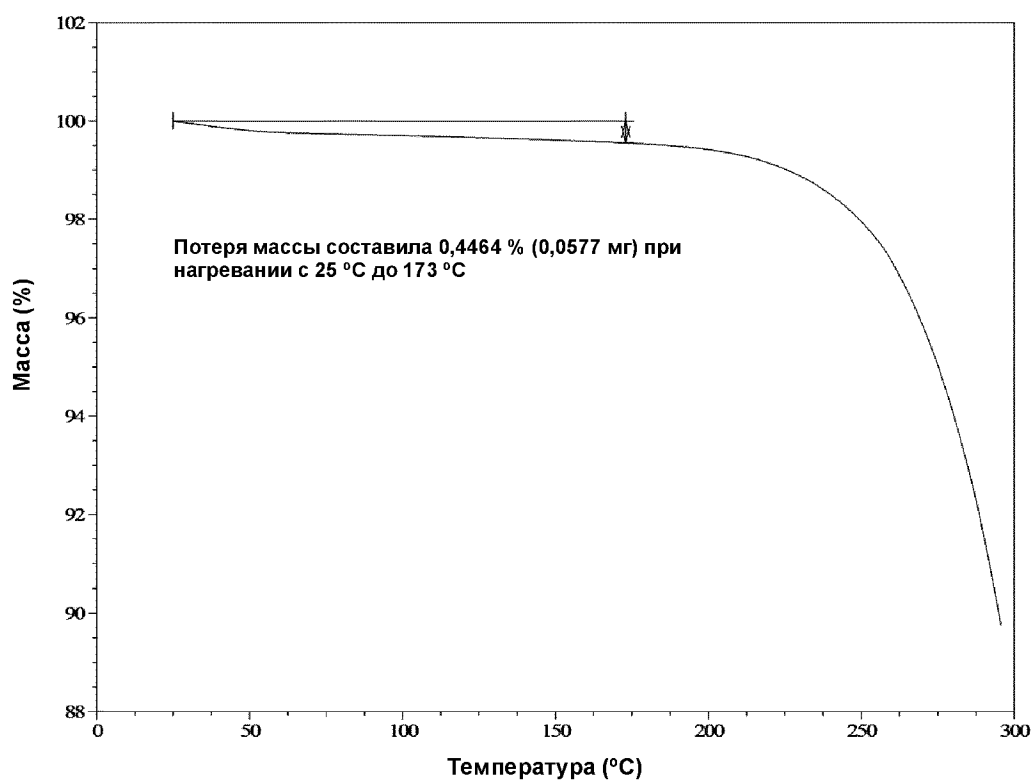
7. Кристаллическая форма 1 соединения формулы I по любому из п.п. 1-3 для лечения заболеваний или состояний, связанных с JAK1/TYK2, где указанные заболевания или состояния предпочтительно представляют собой аутоиммунные заболевания или нарушения, более предпочтительно представляют собой ревматоидный артрит или воспалительные заболевания или расстройства, а также раковые или опухолевые пролиферативные заболевания или расстройства.



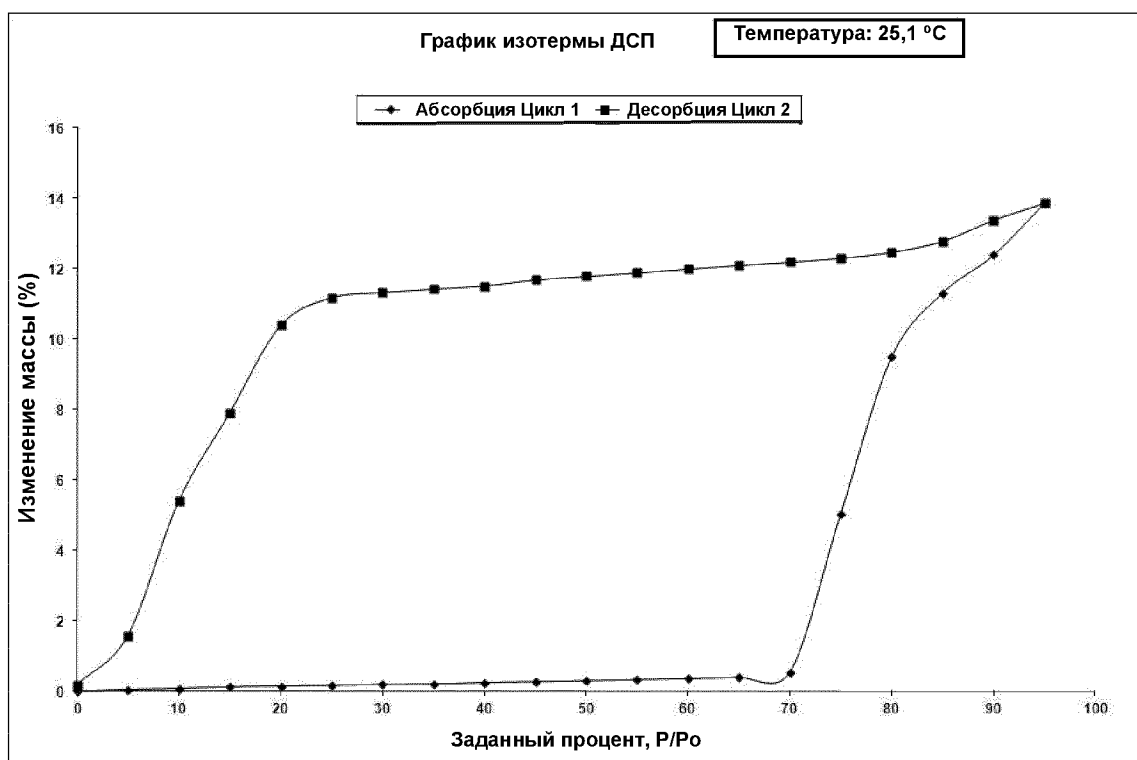
Фигура 1



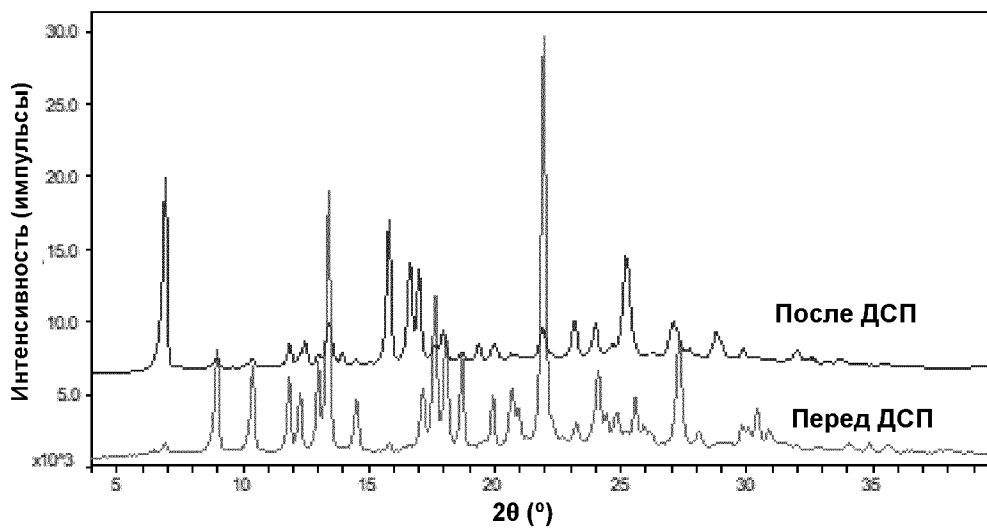
Фигура 2



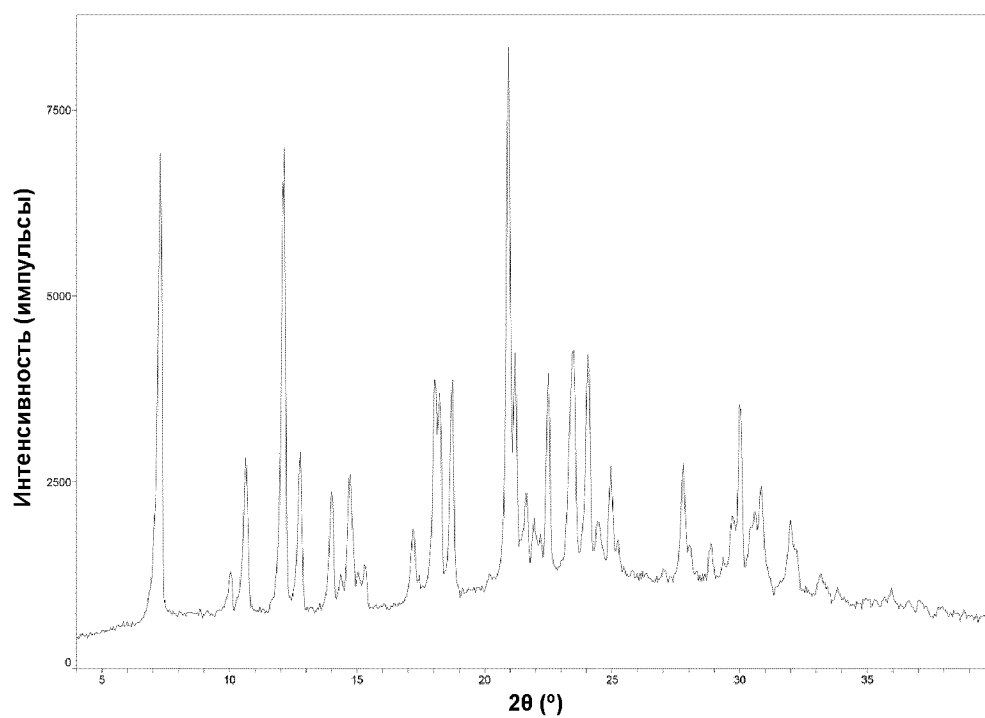
Фигура 3



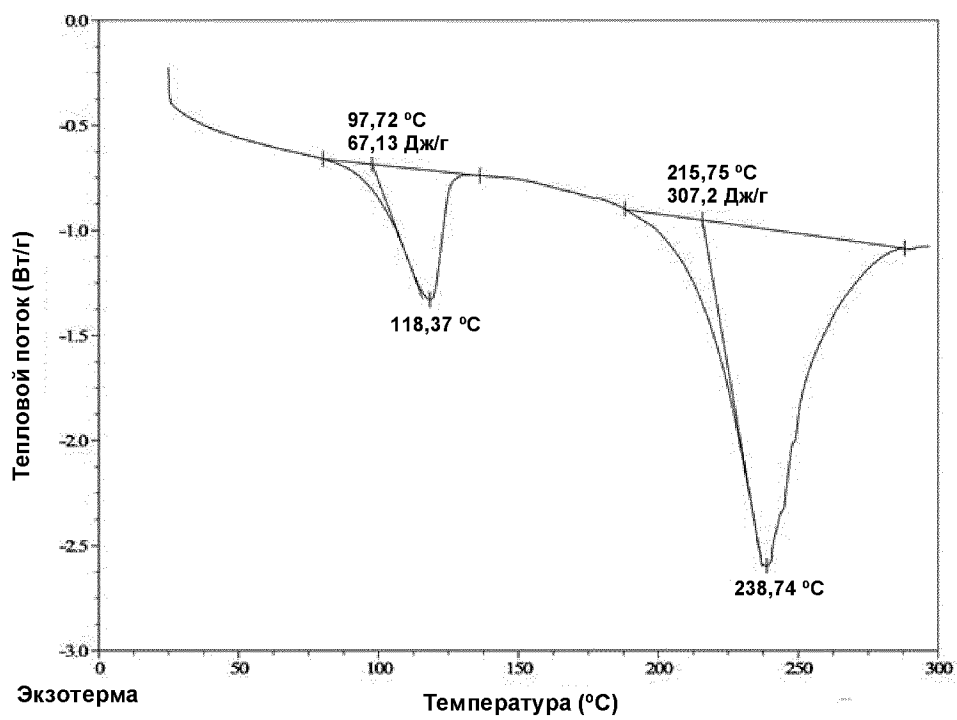
Фигура 4



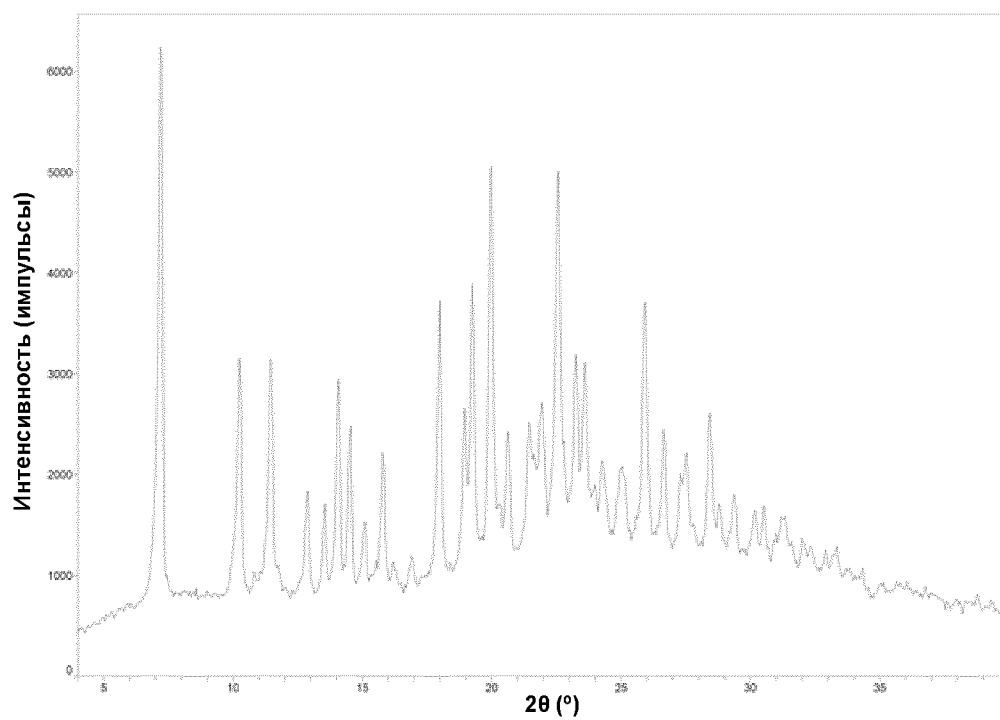
Фигура 5



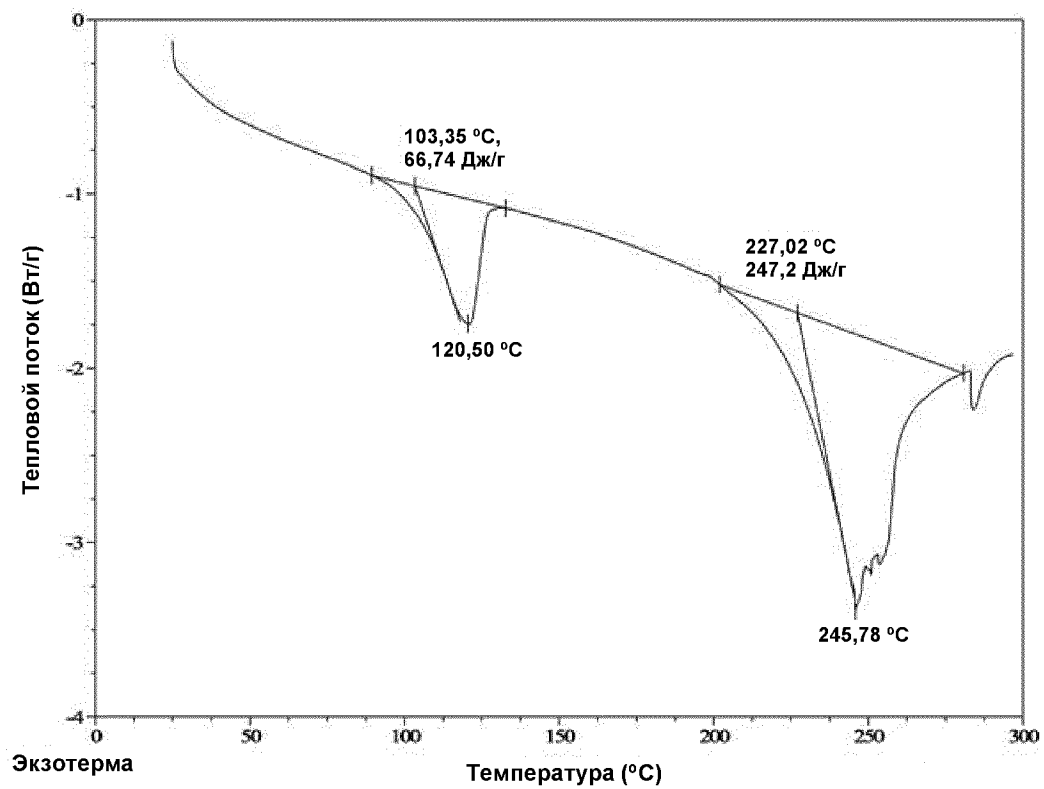
Фигура 6



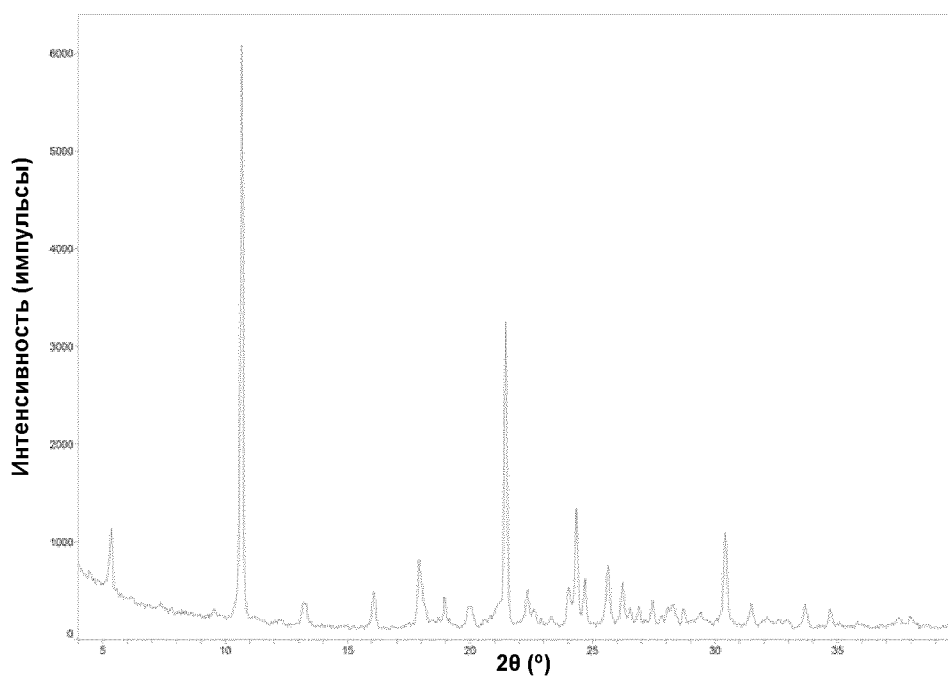
Фигура 7



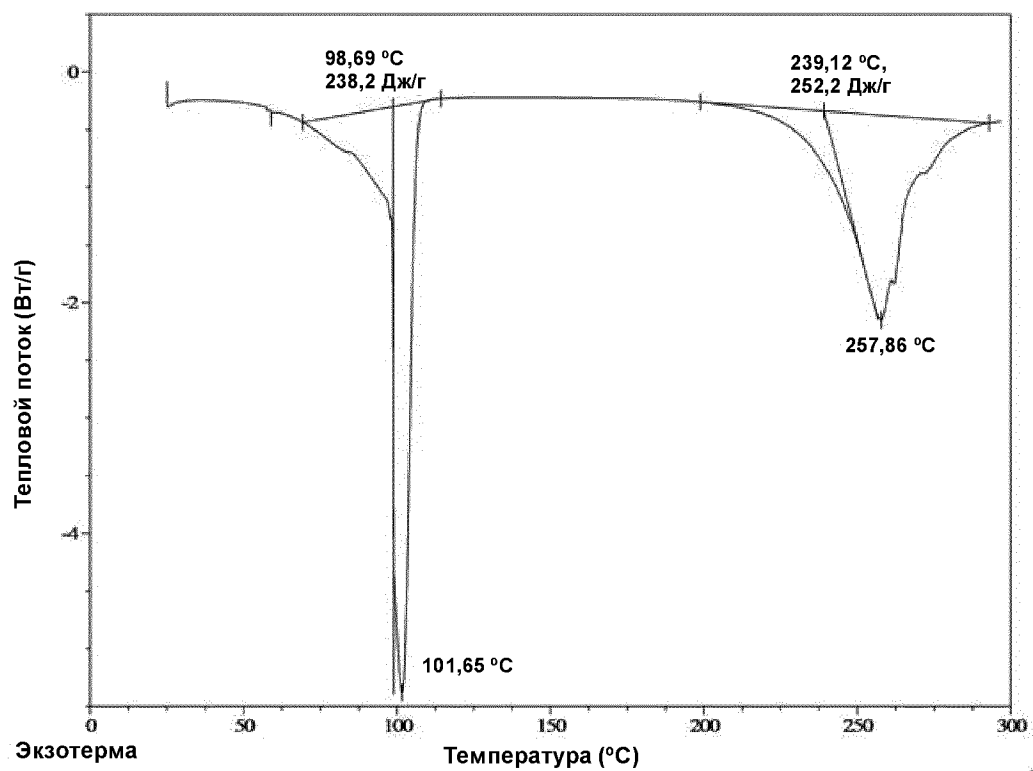
Фигура 8



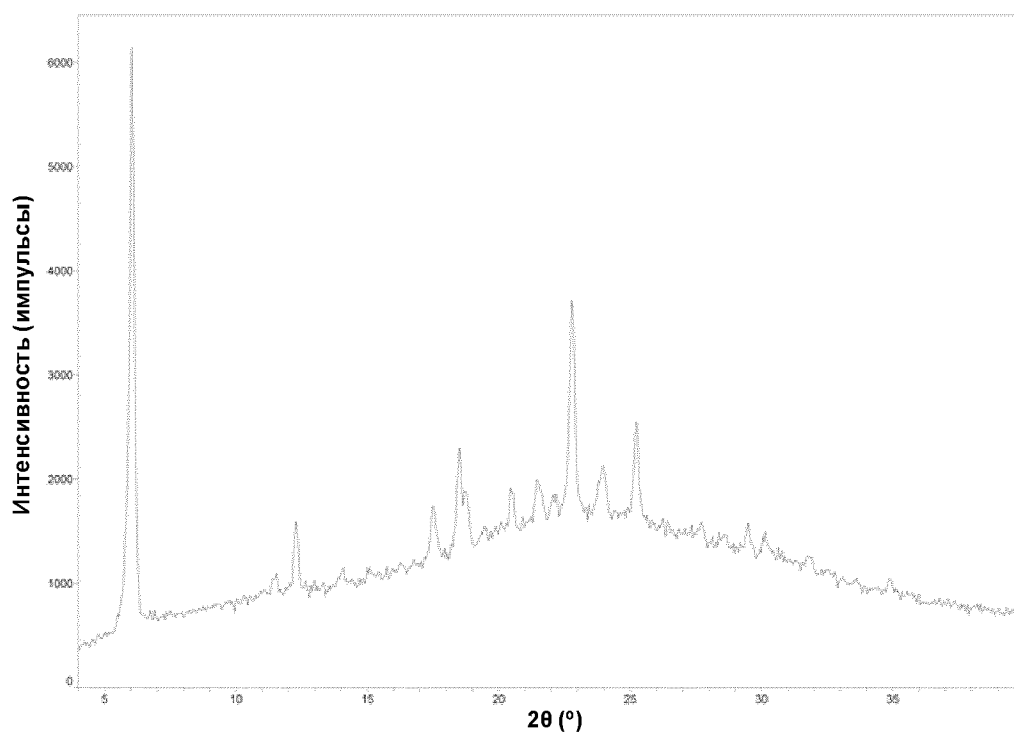
Фигура 9



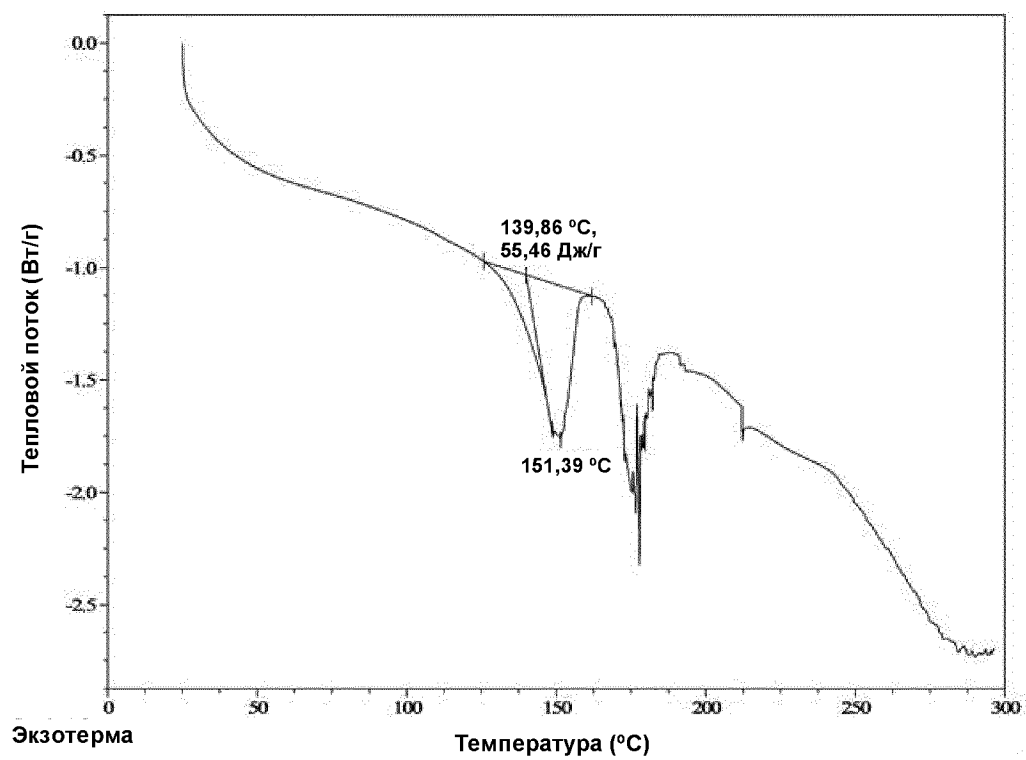
Фигура 10



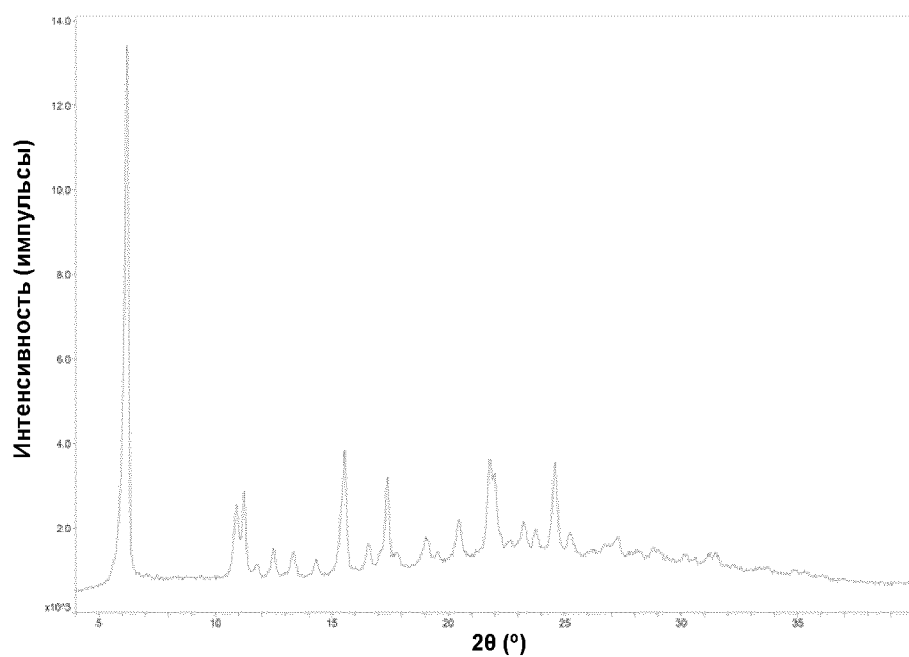
Фигура 11



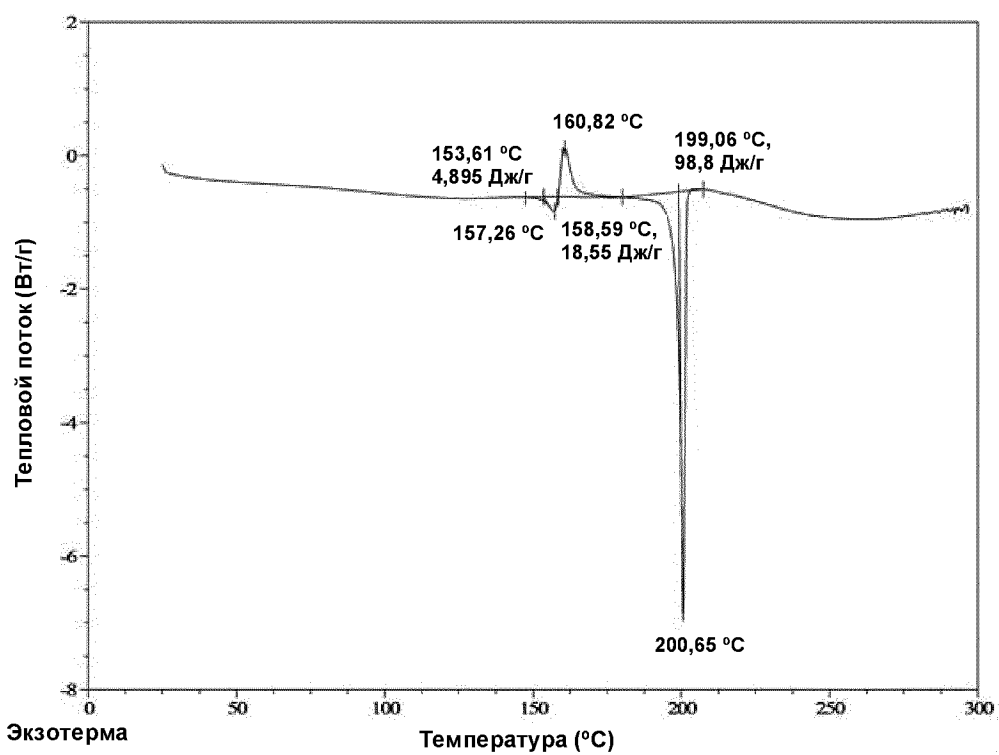
Фигура 12



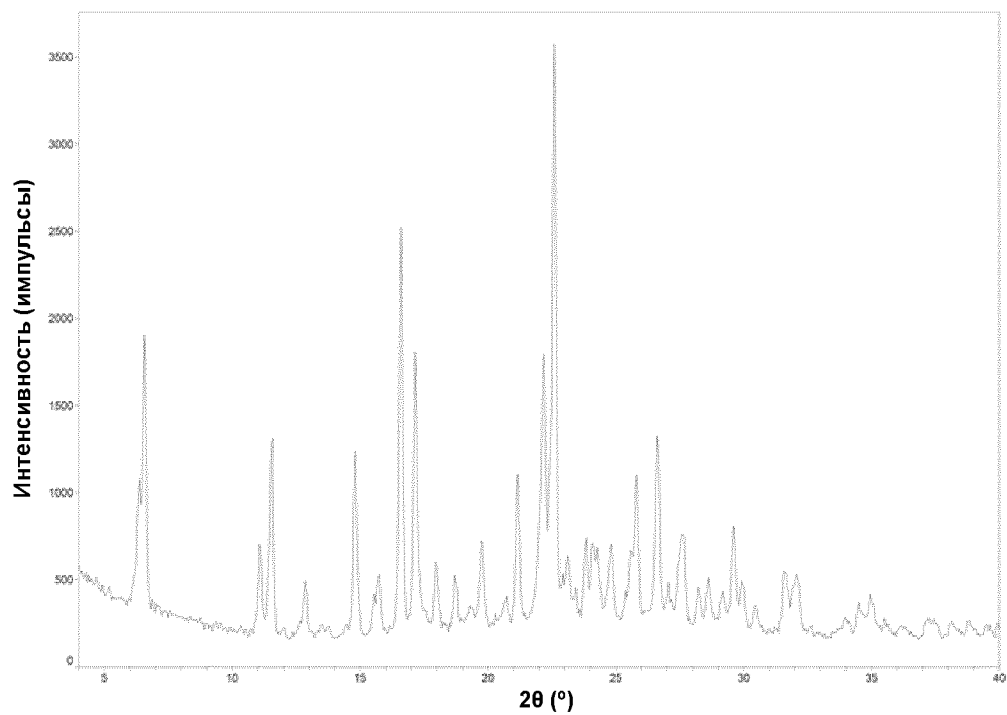
Фигура 13



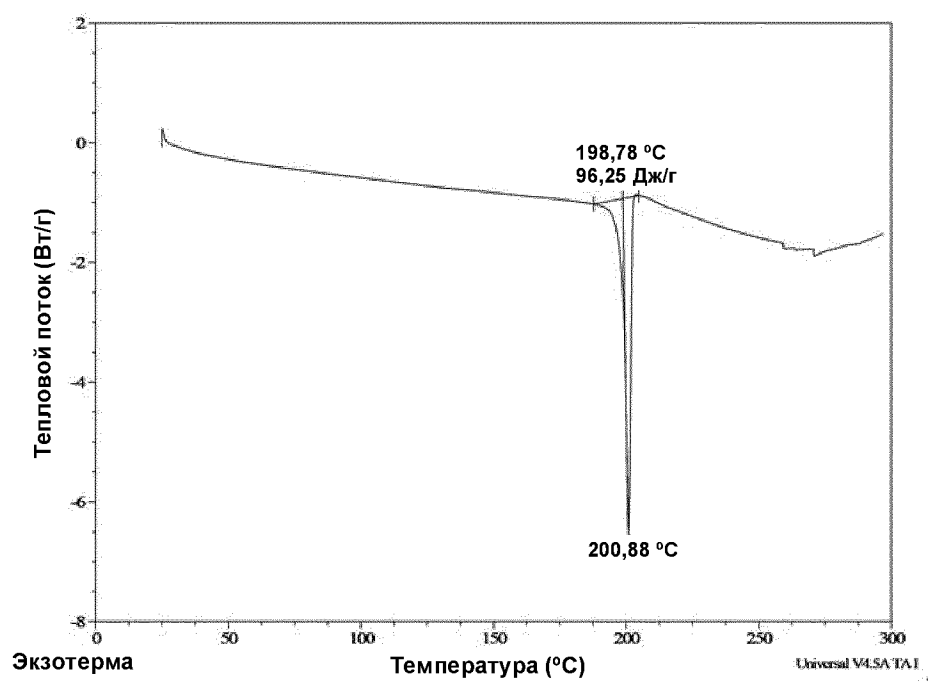
Фигура 14



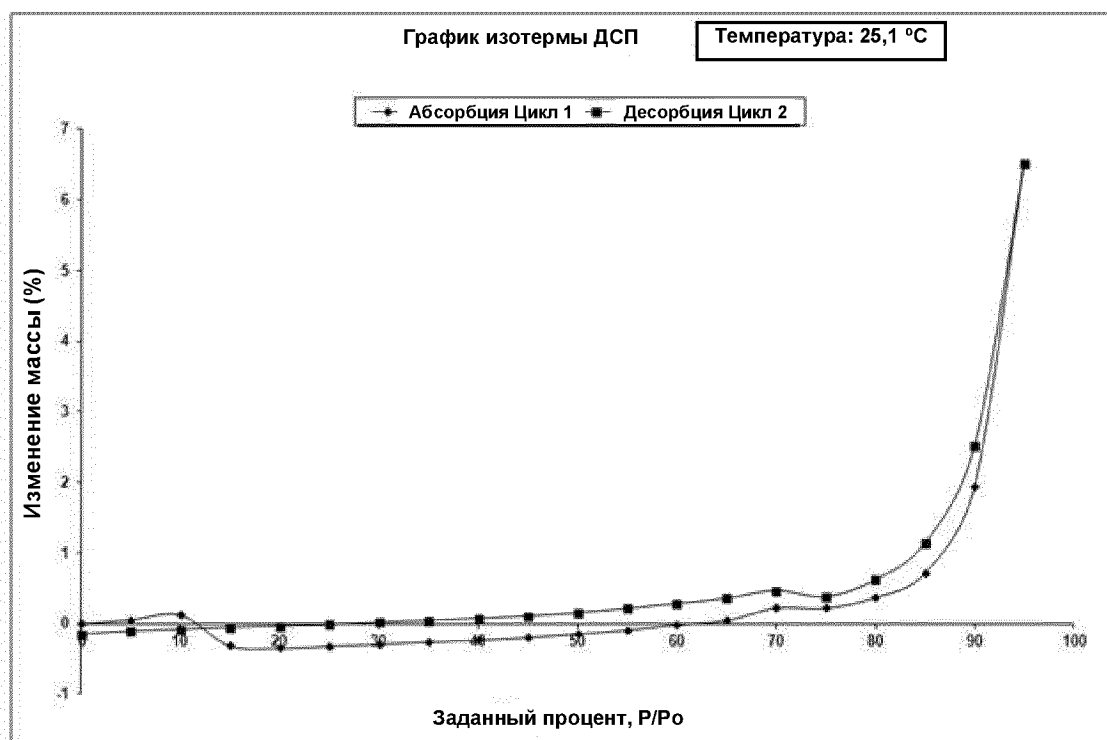
Фигура 15



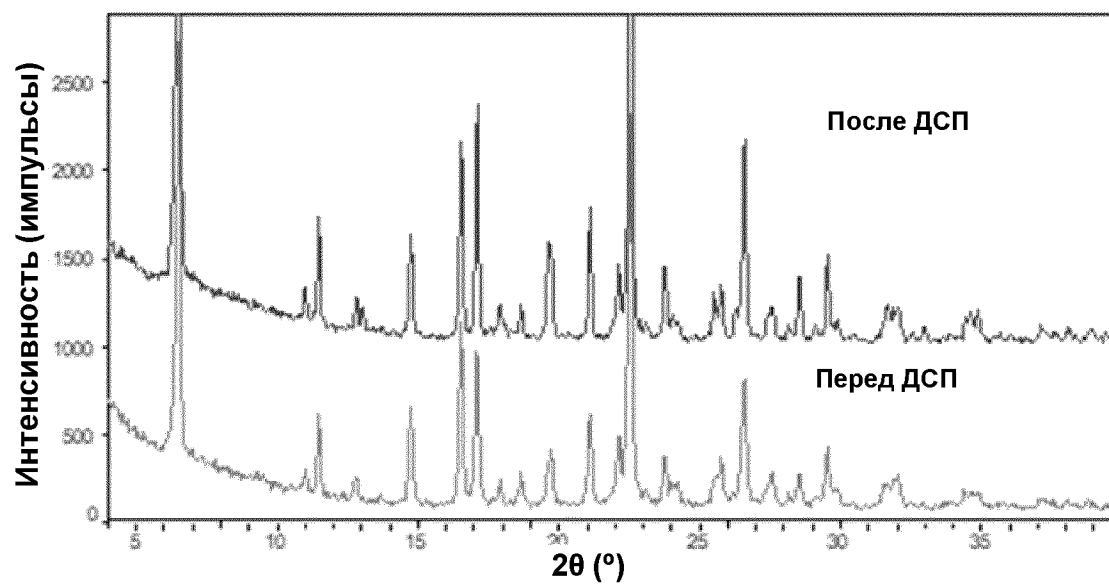
Фигура 16



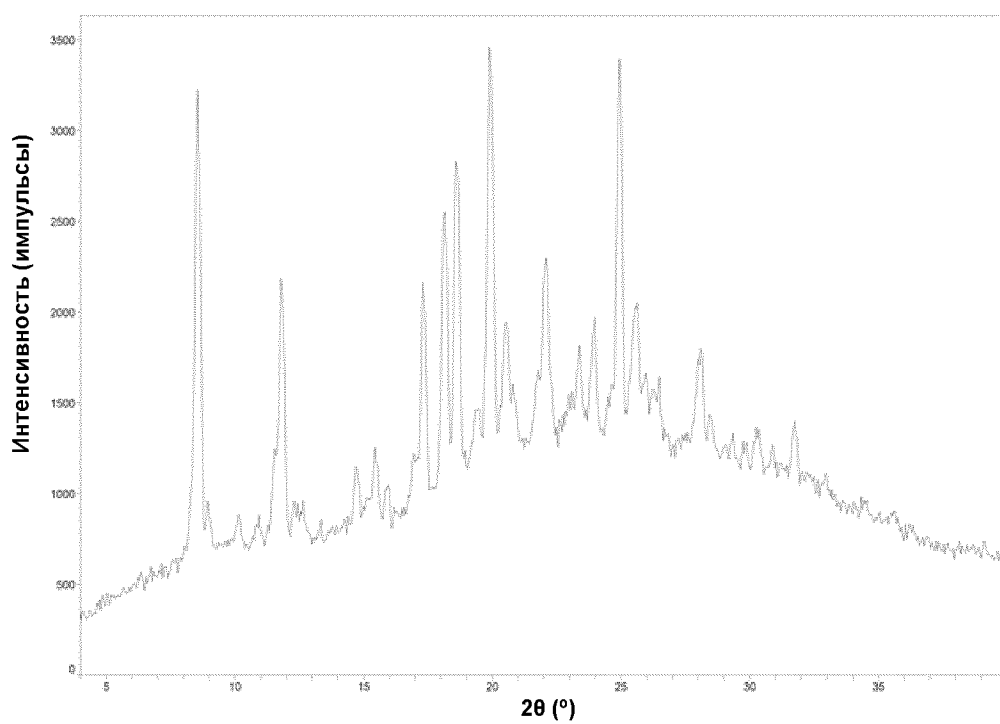
Фигура 17



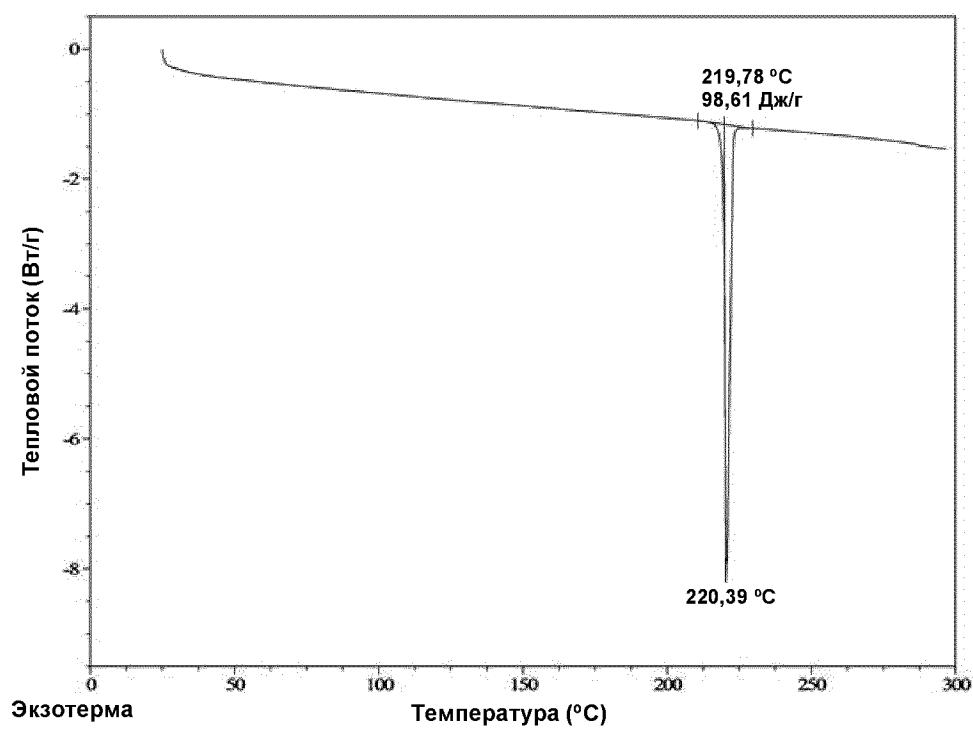
Фигура 18



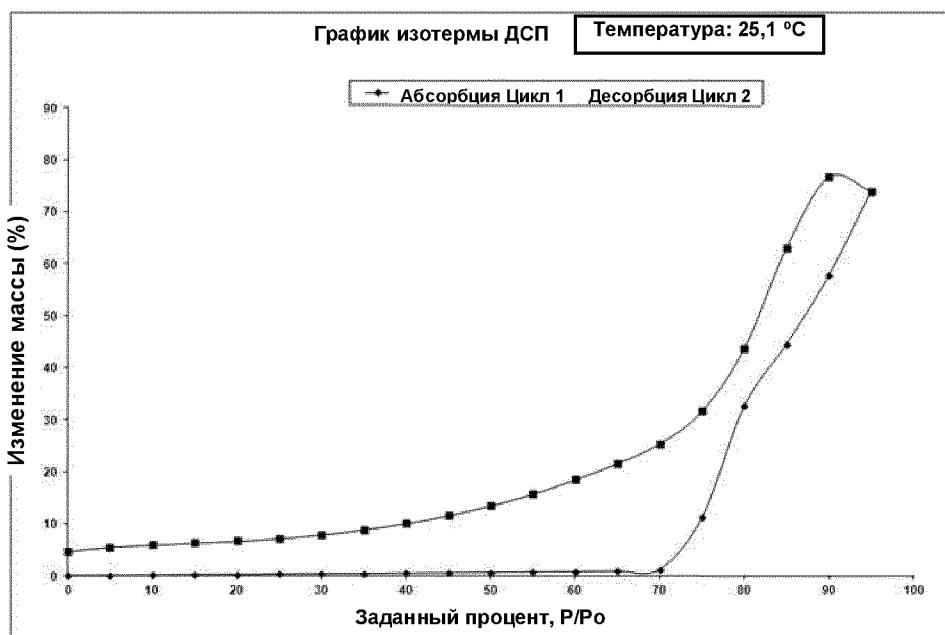
Фигура 19



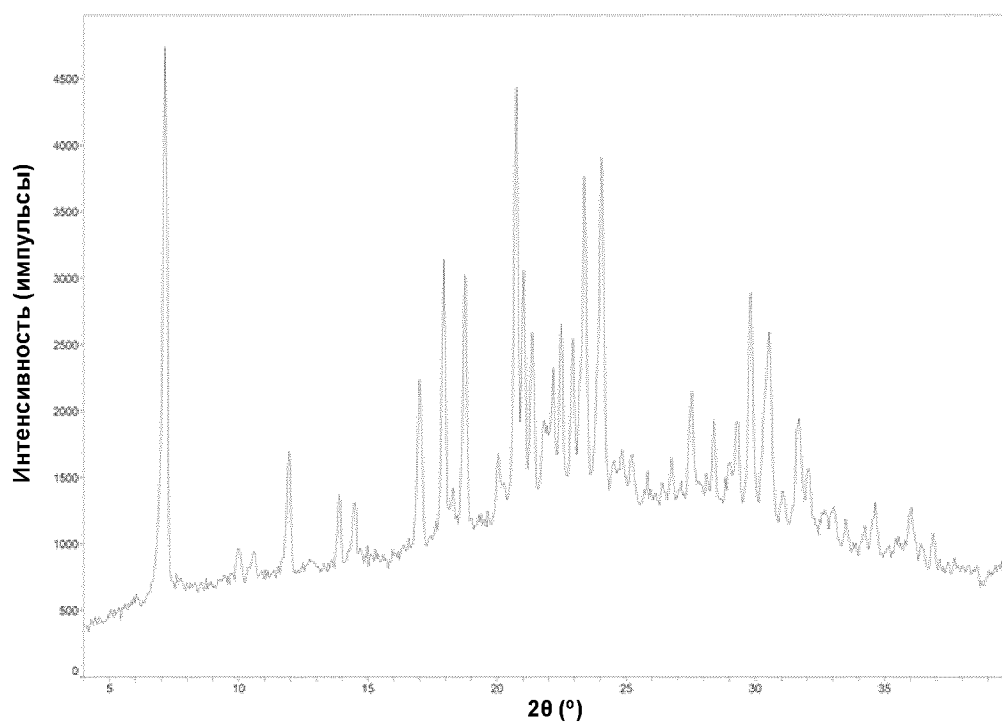
Фигура 20



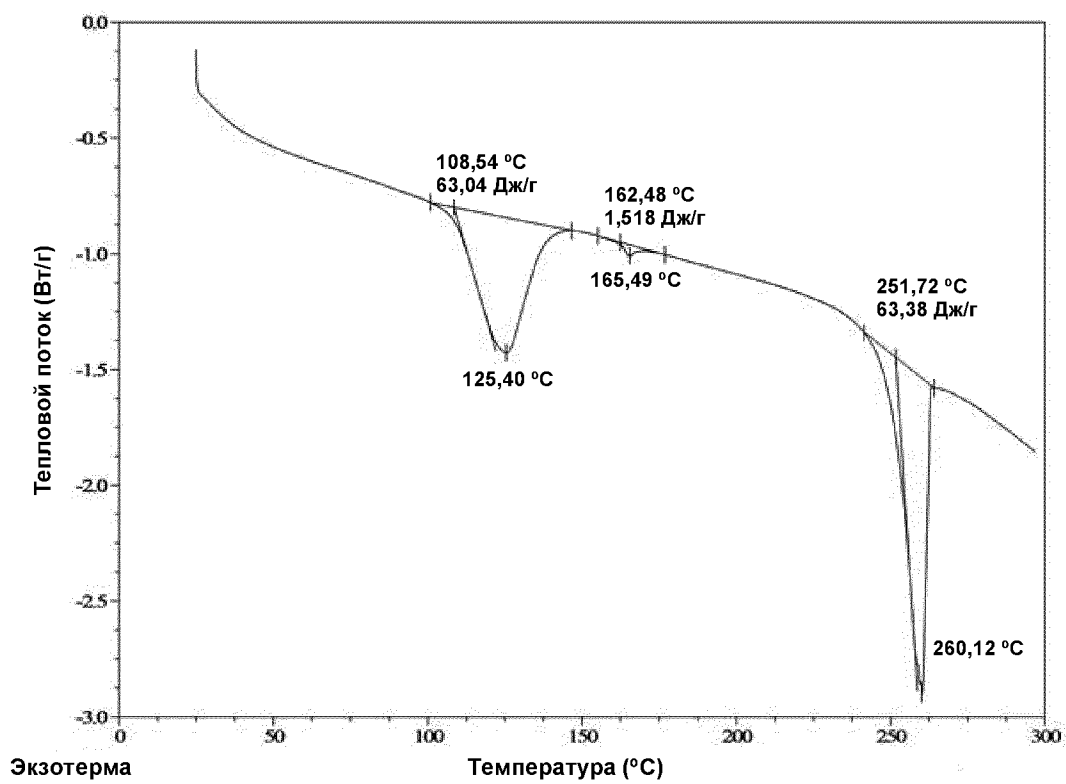
Фигура 21



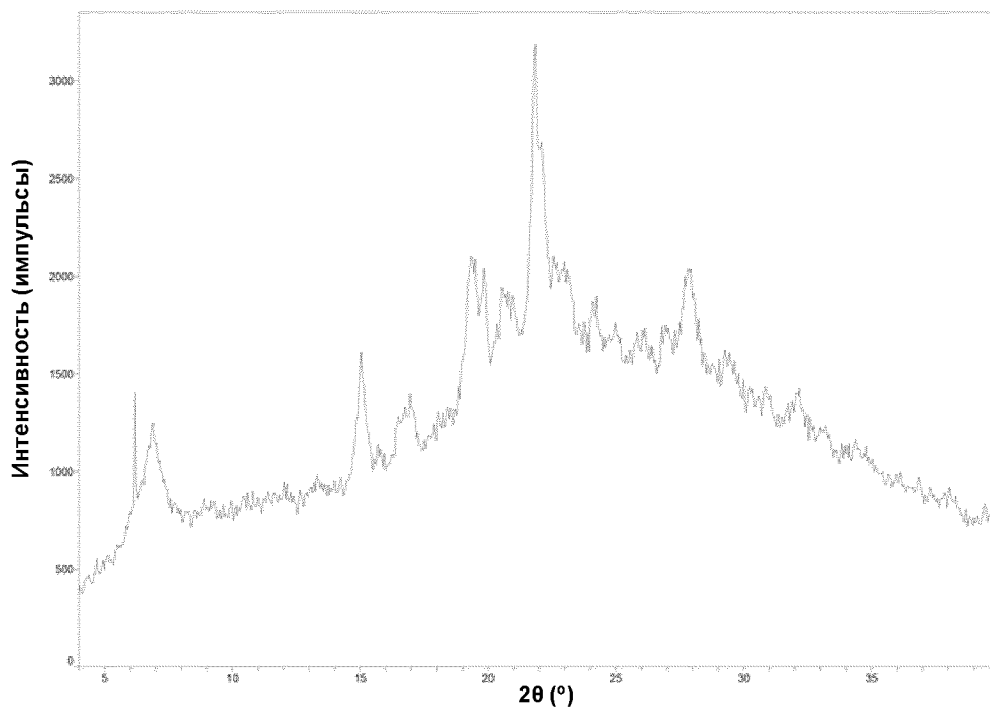
Фигура 22



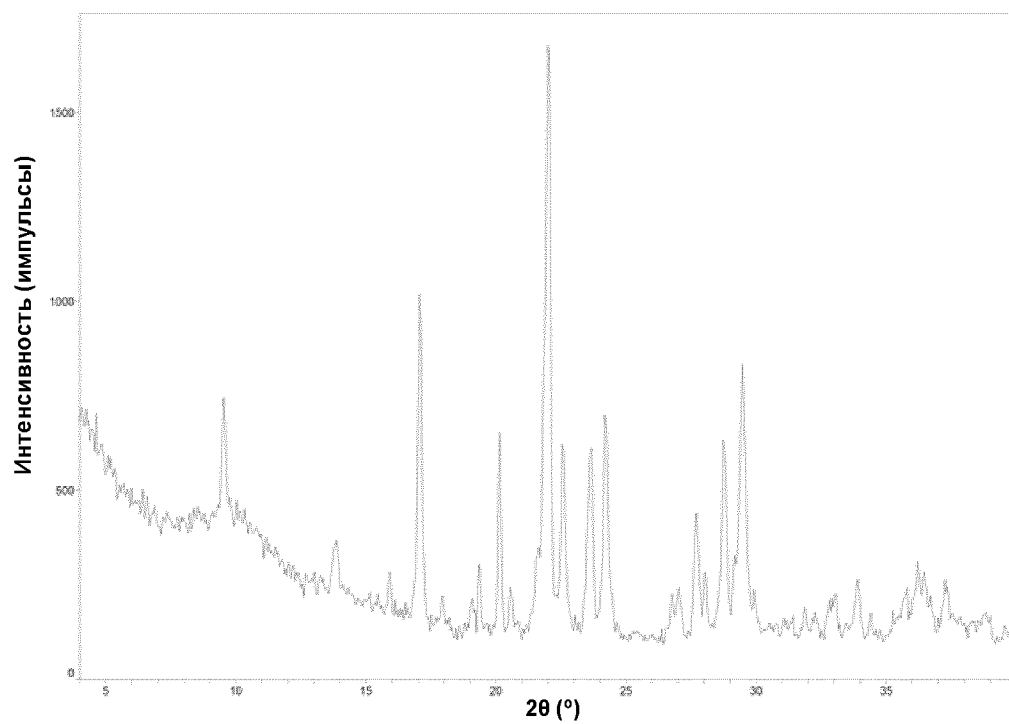
Фигура 23



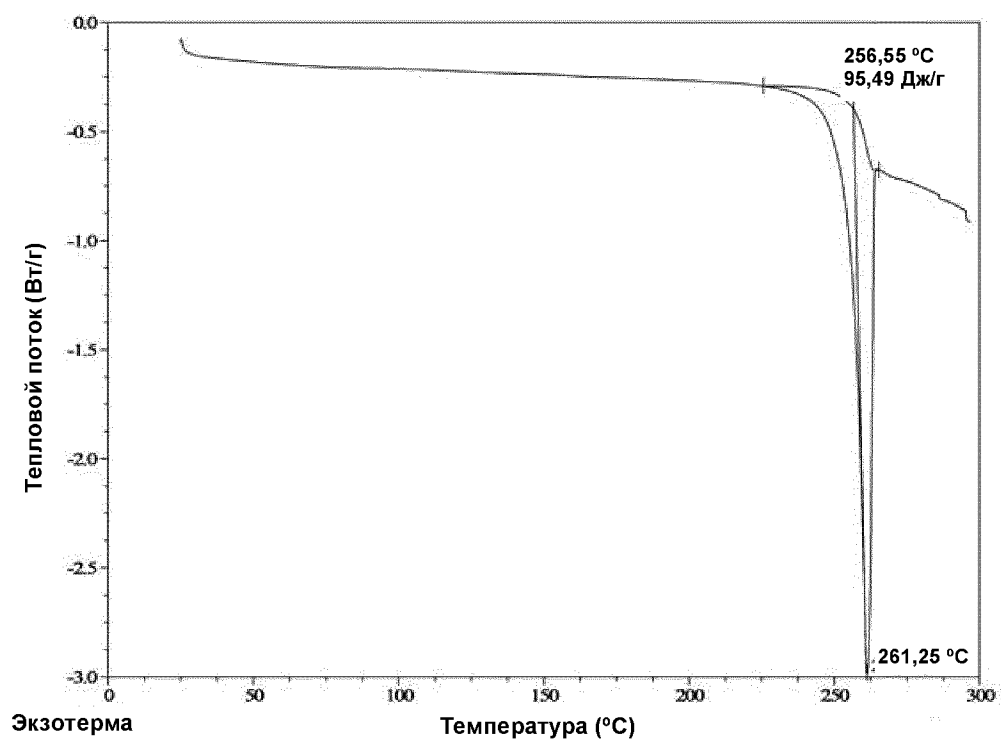
Фигура 24



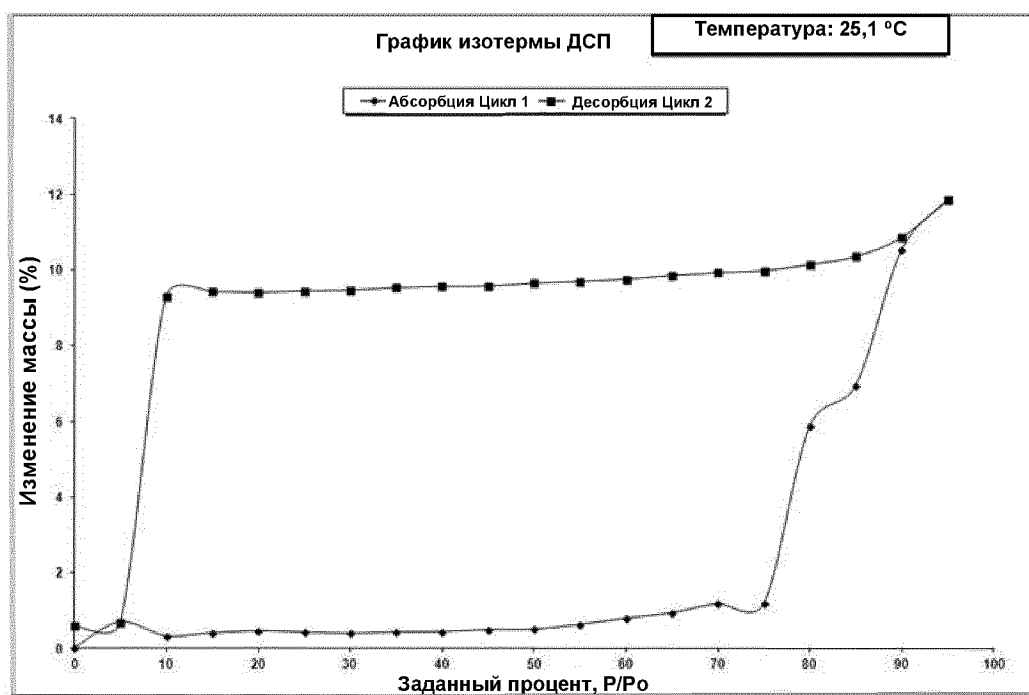
Фигура 25



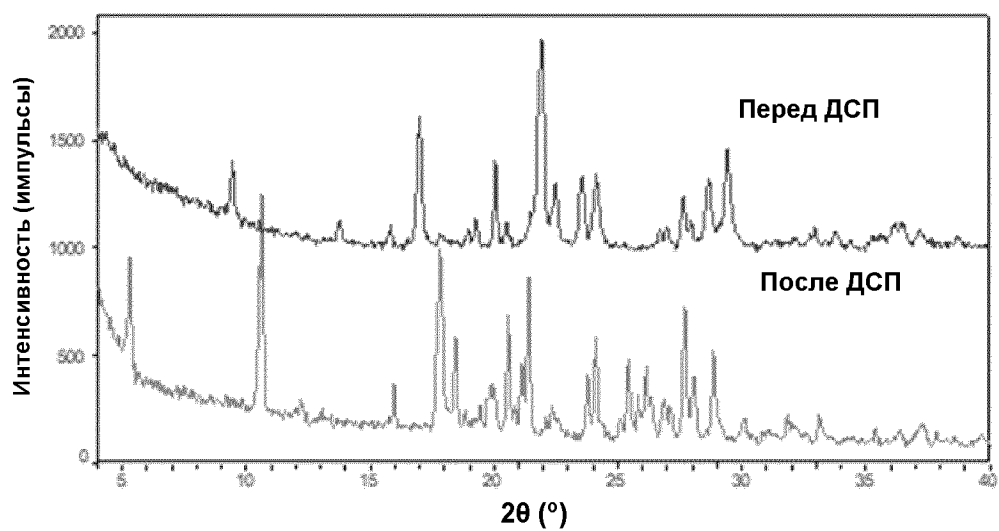
Фигура 26



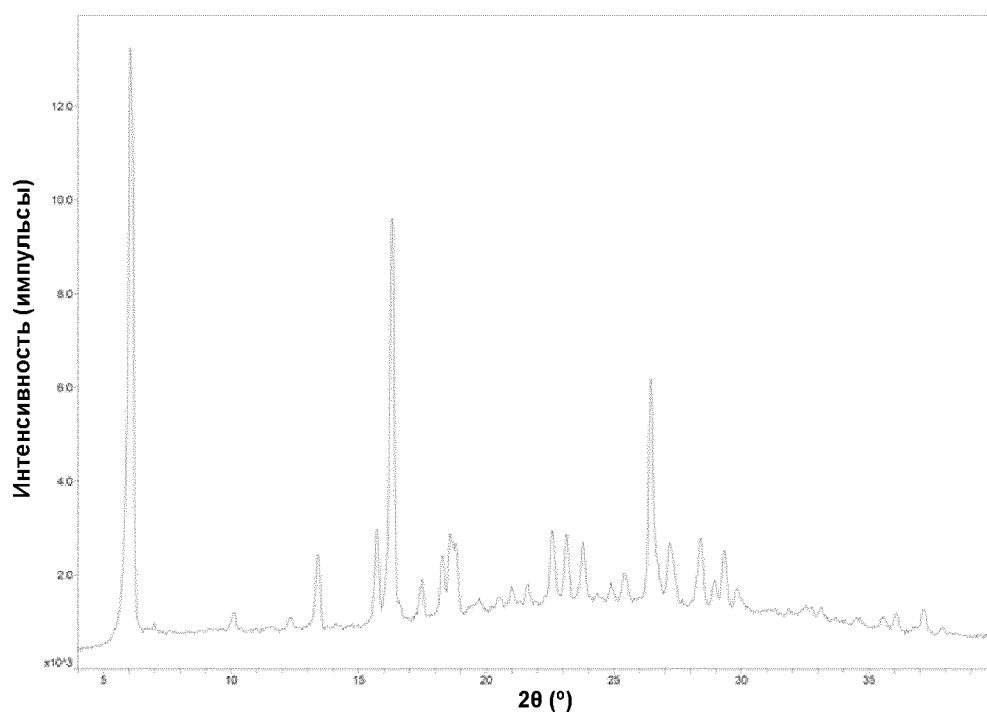
Фигура 27



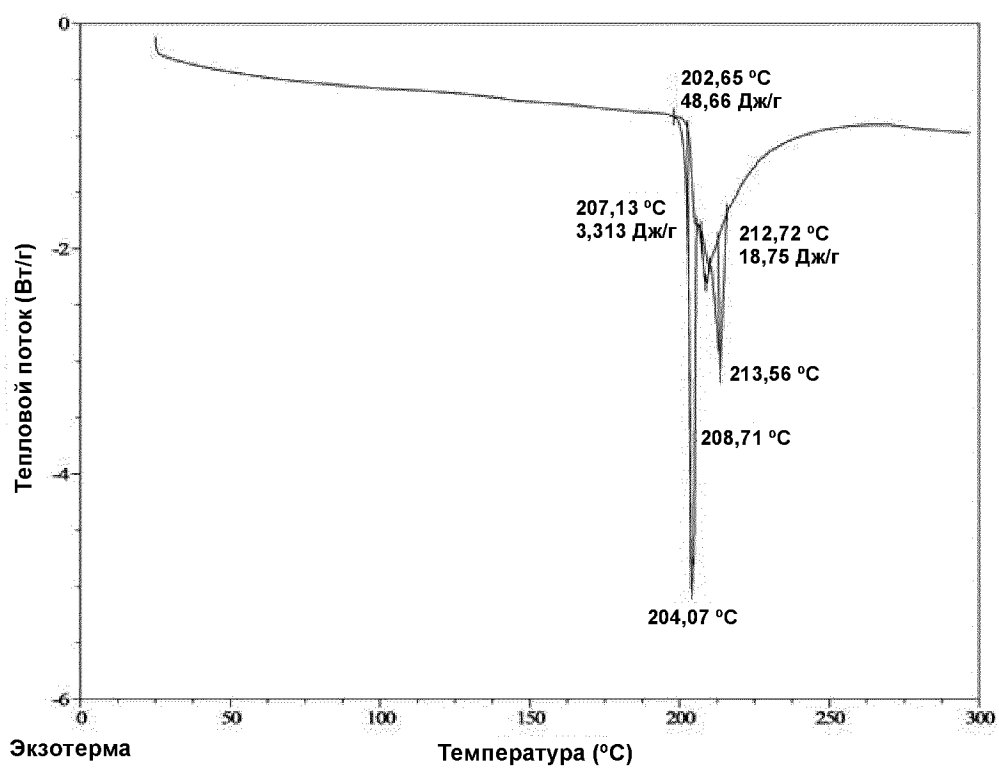
Фигура 28



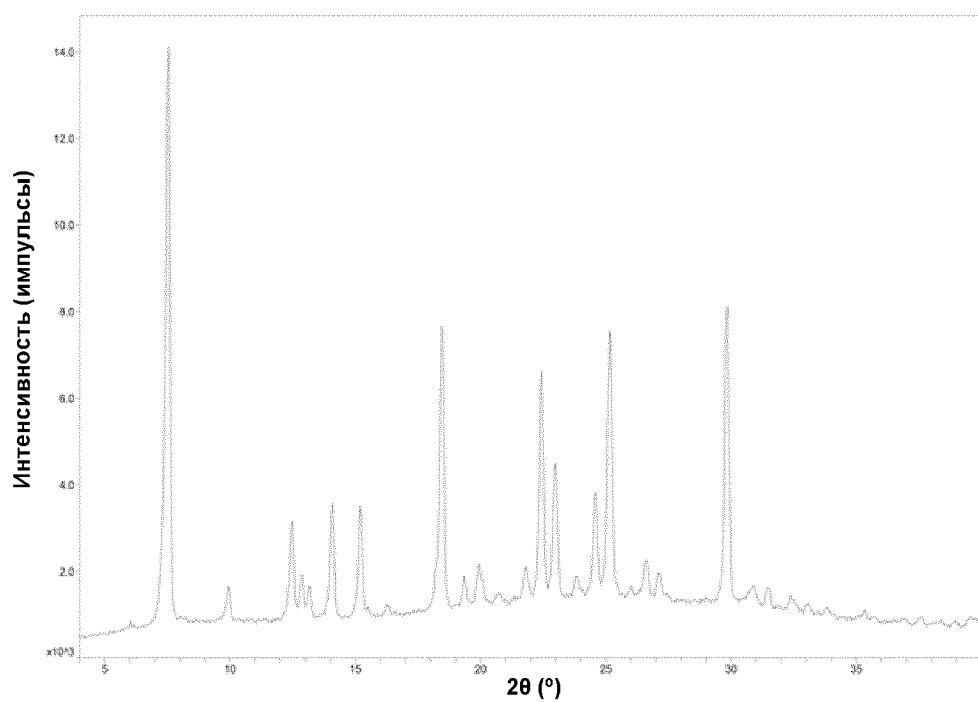
Фигура 29



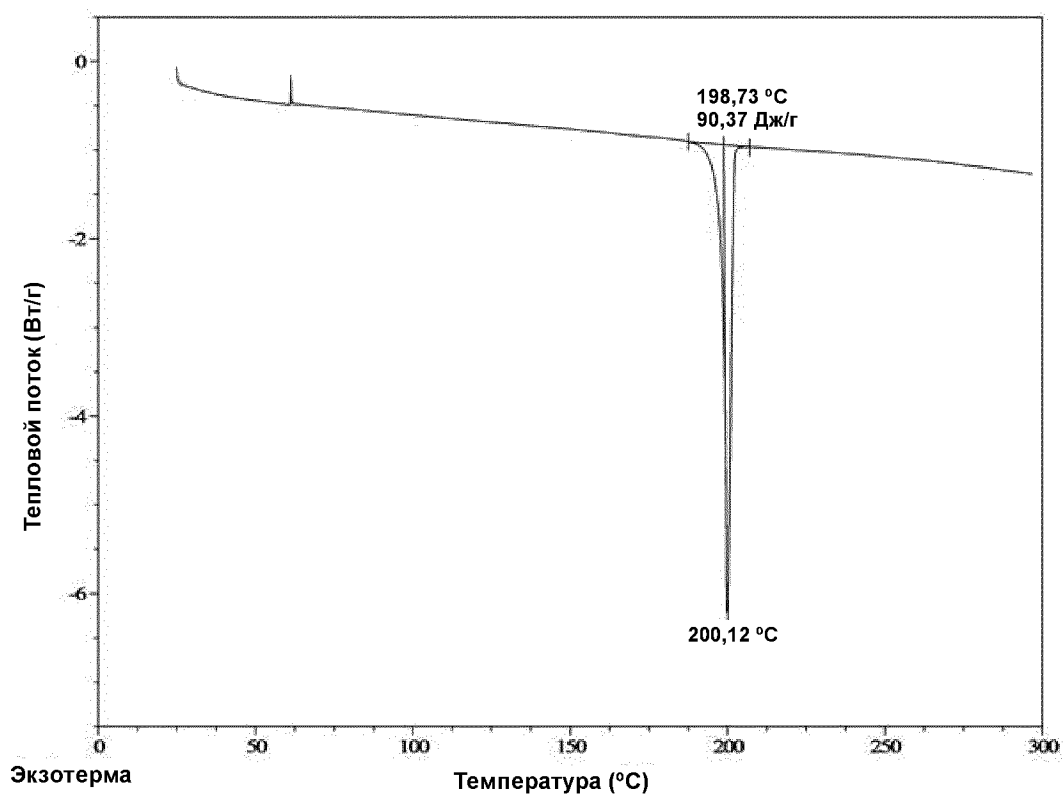
Фигура 30



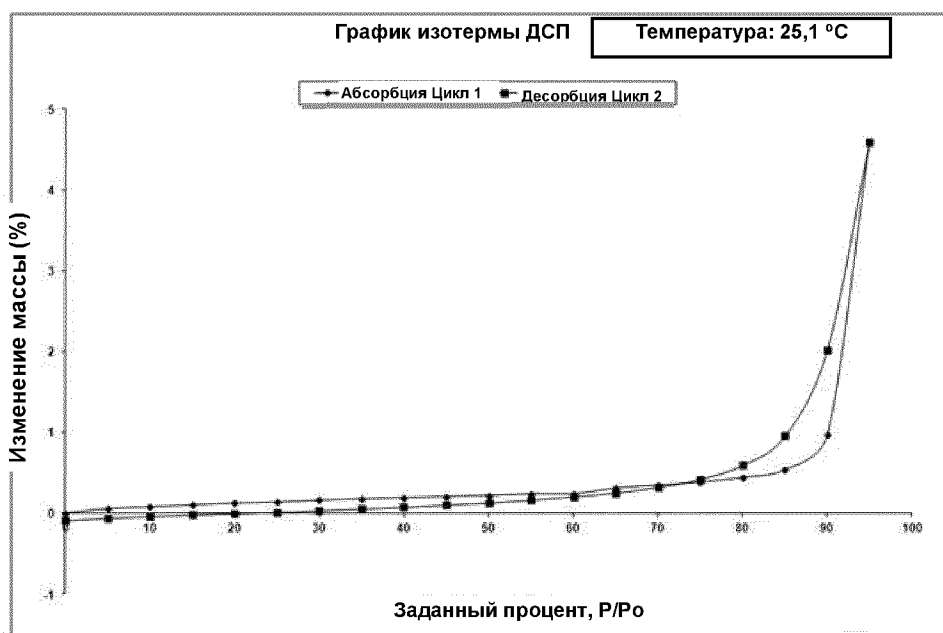
Фигура 31



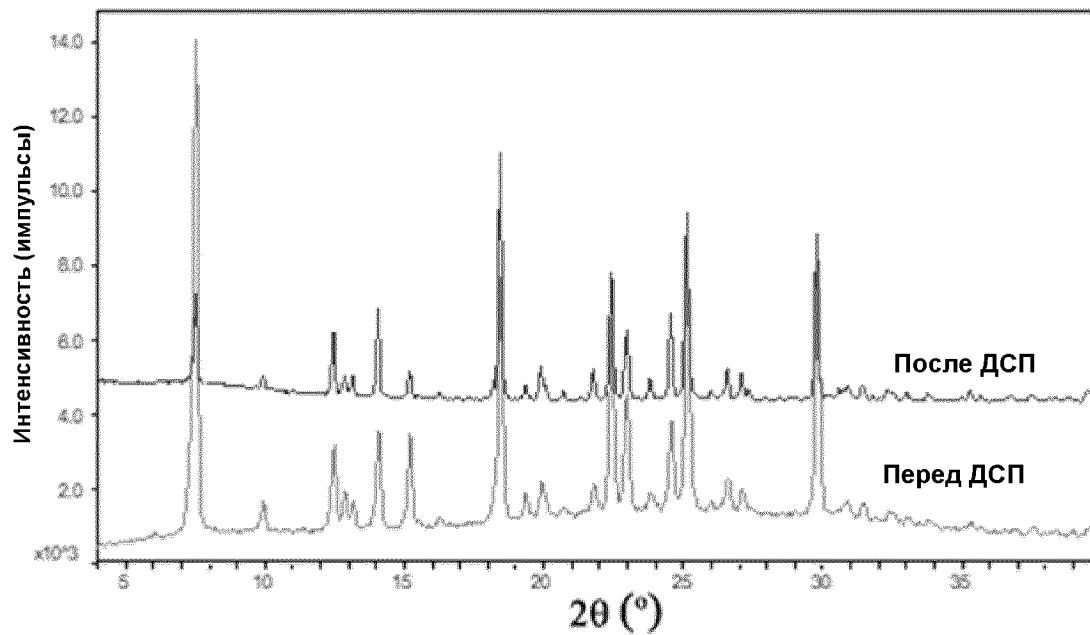
Фигура 32



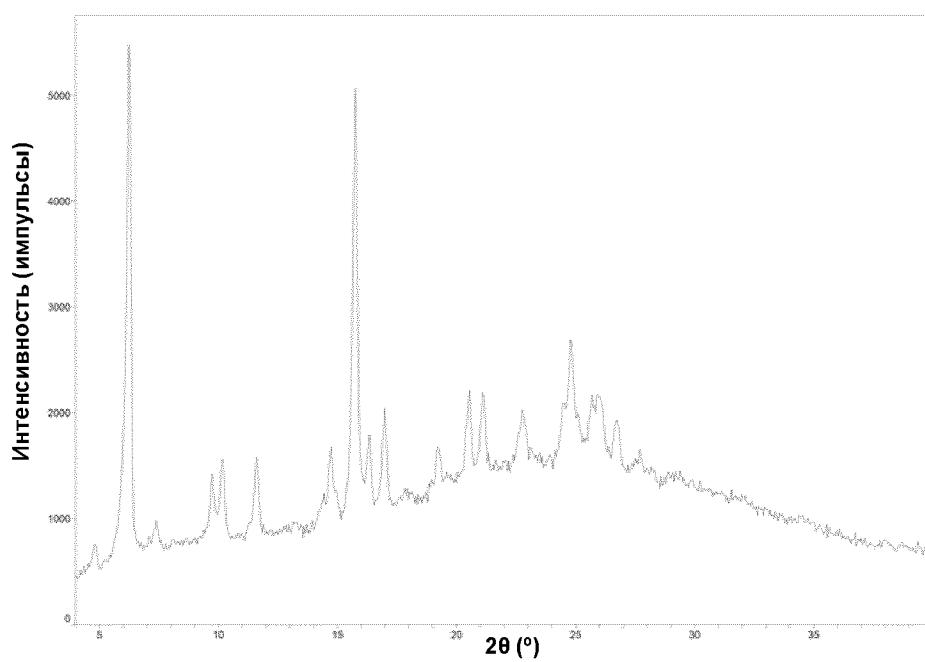
Фигура 33



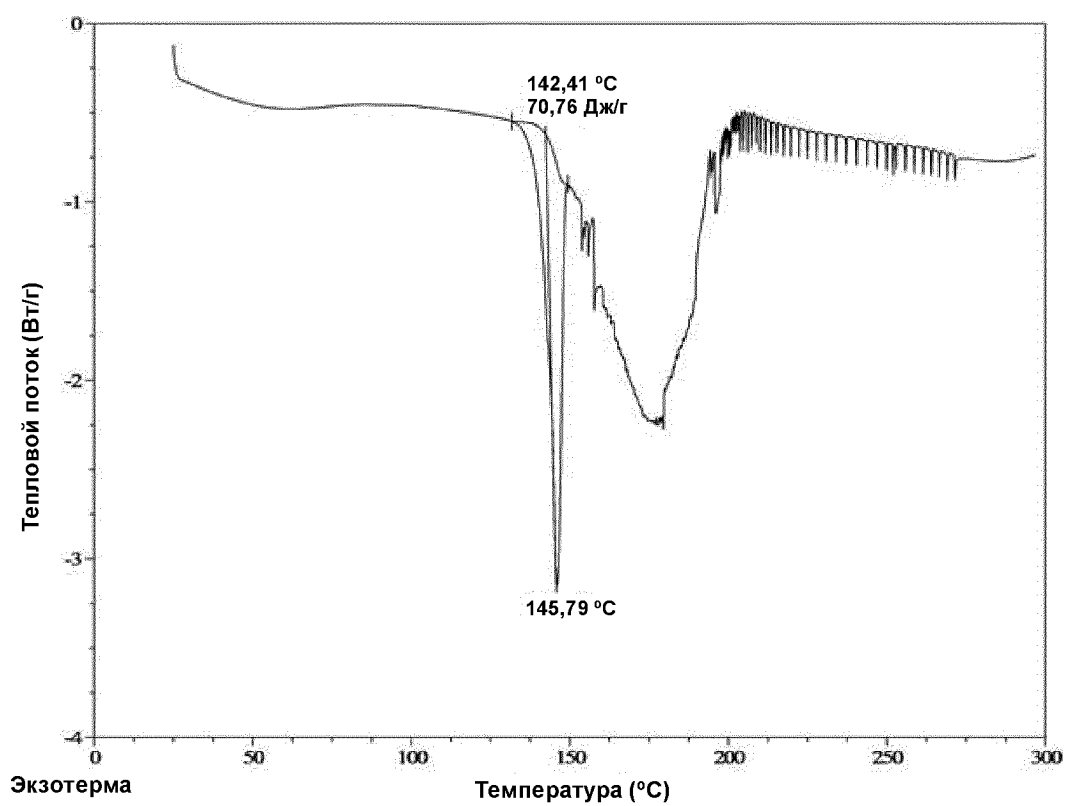
Фигура 34



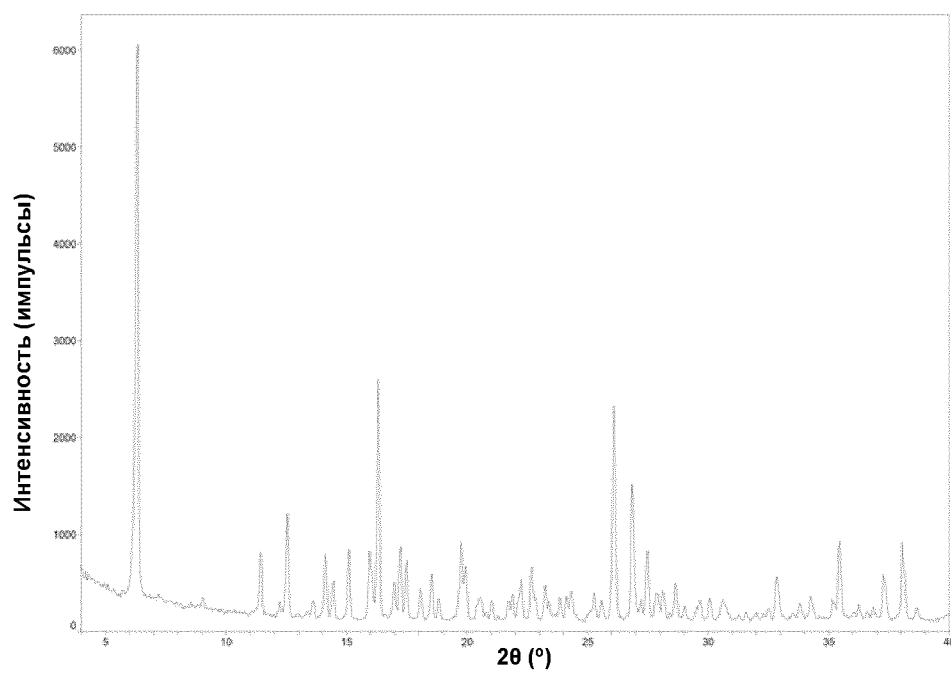
Фигура 35



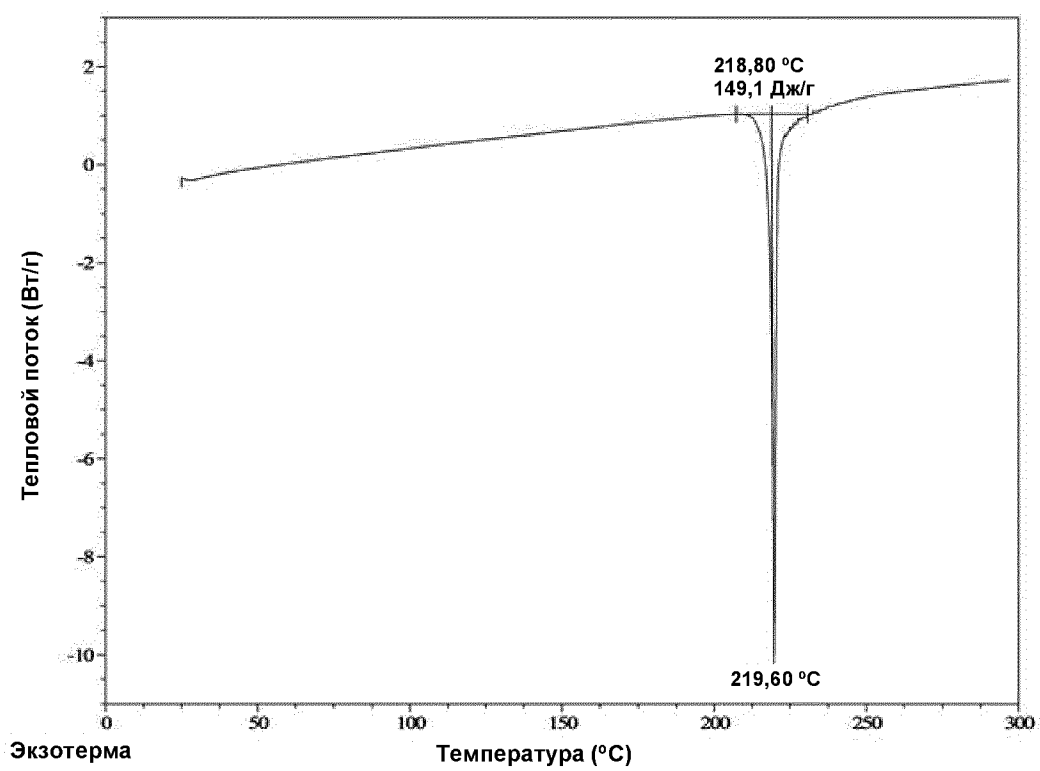
Фигура 36



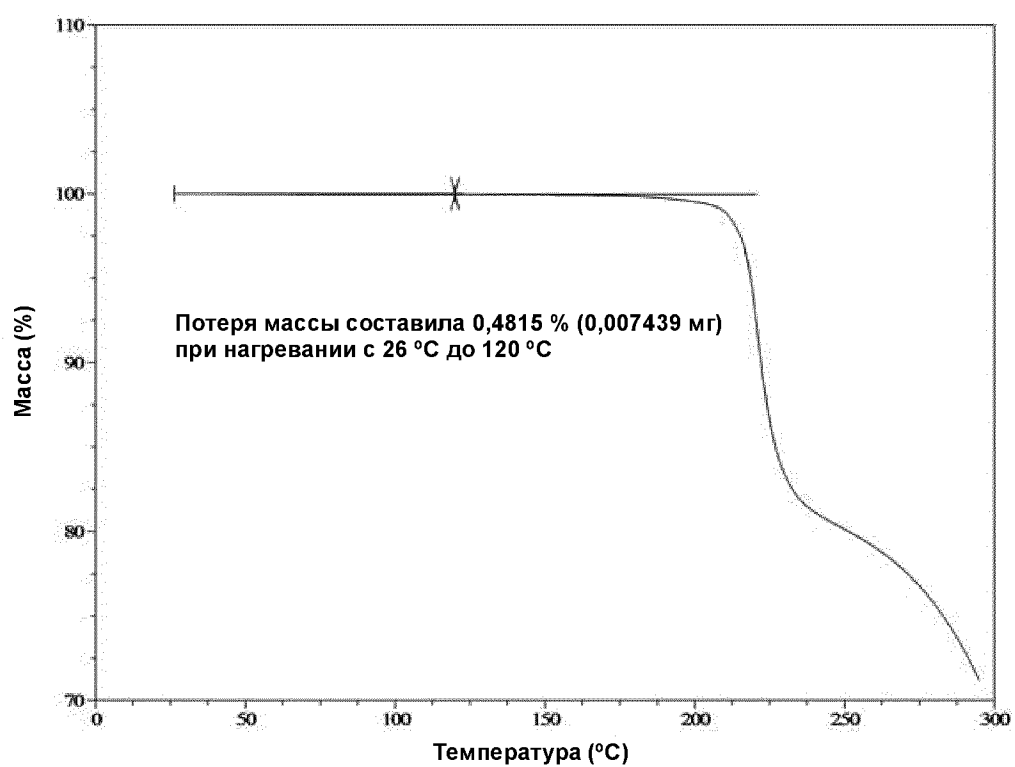
Фигура 37



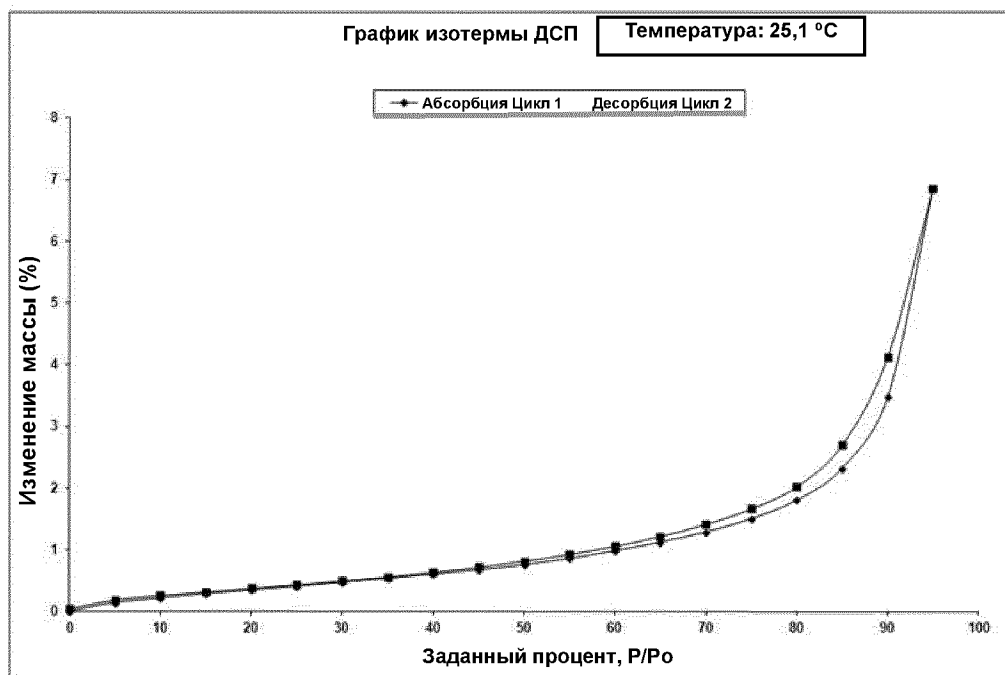
Фигура 38



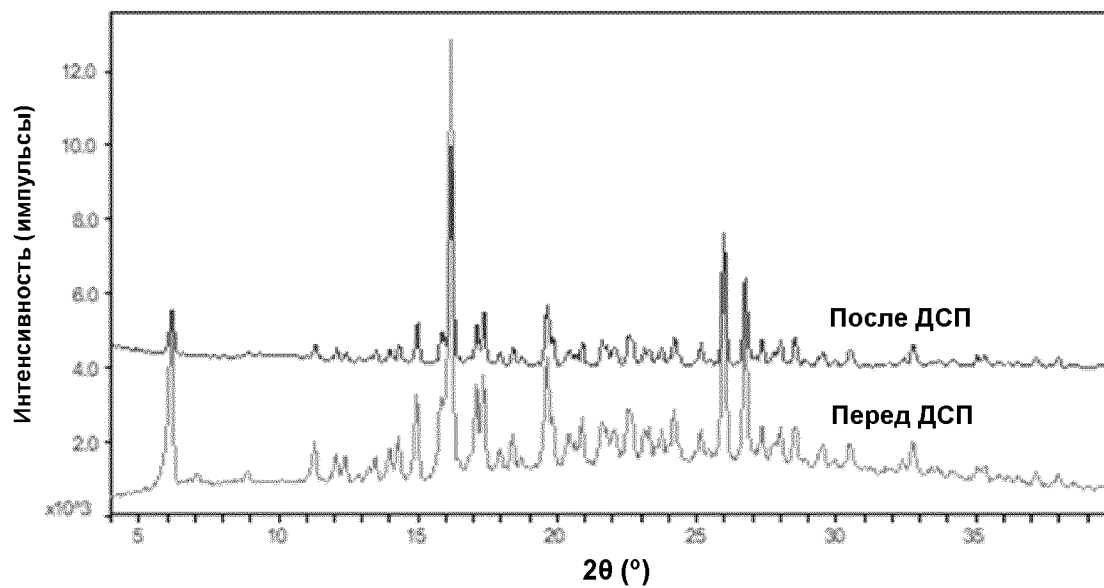
Фигура 39



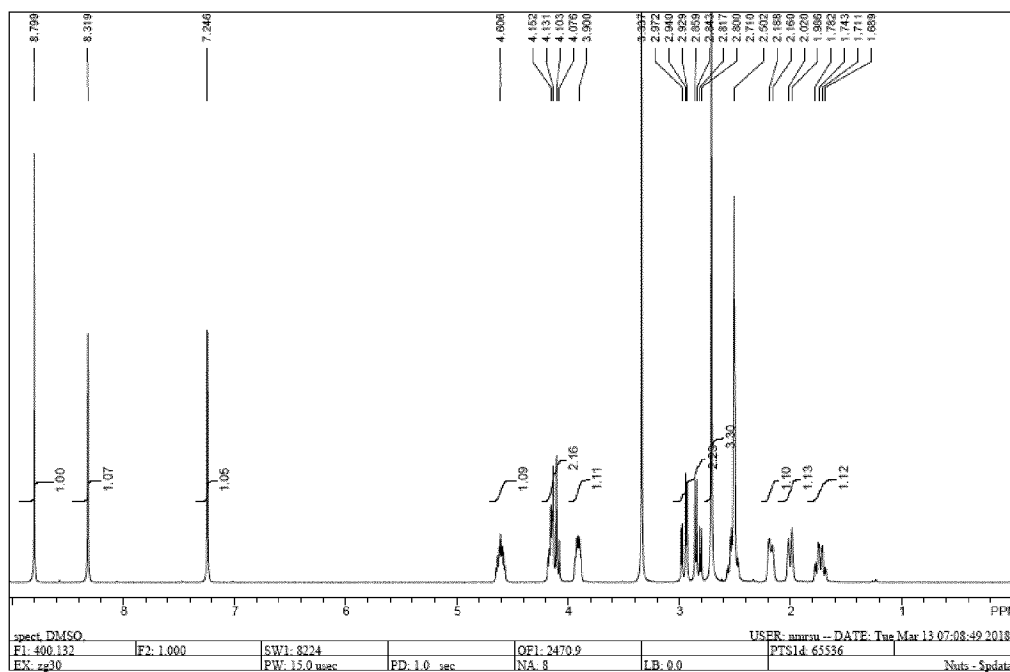
Фигура 40



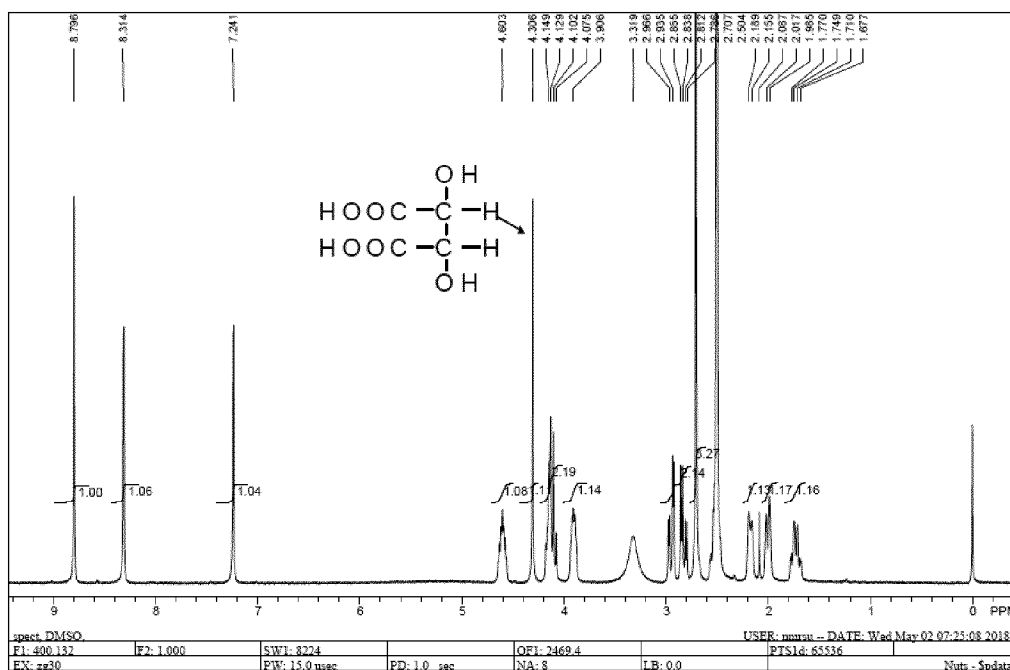
Фигура 41



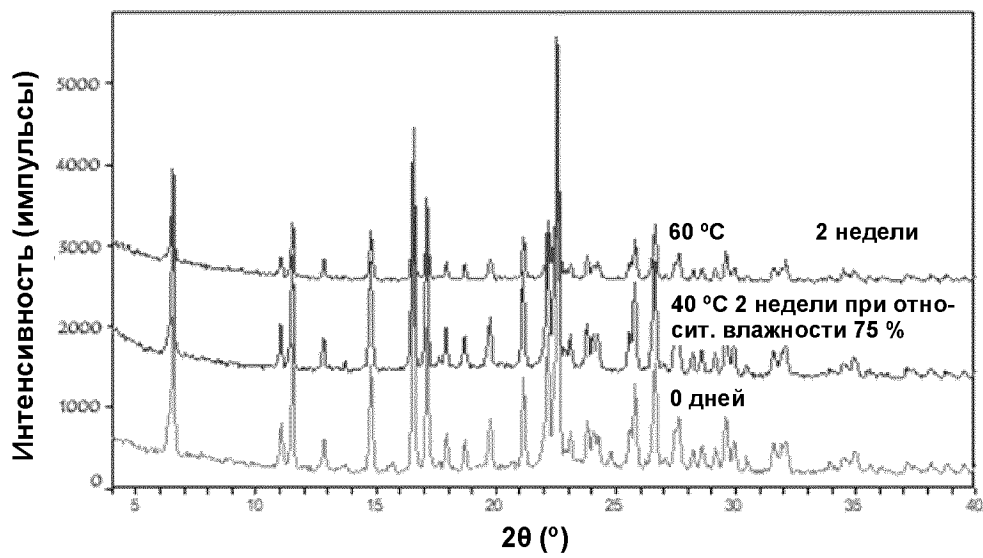
Фигура 42



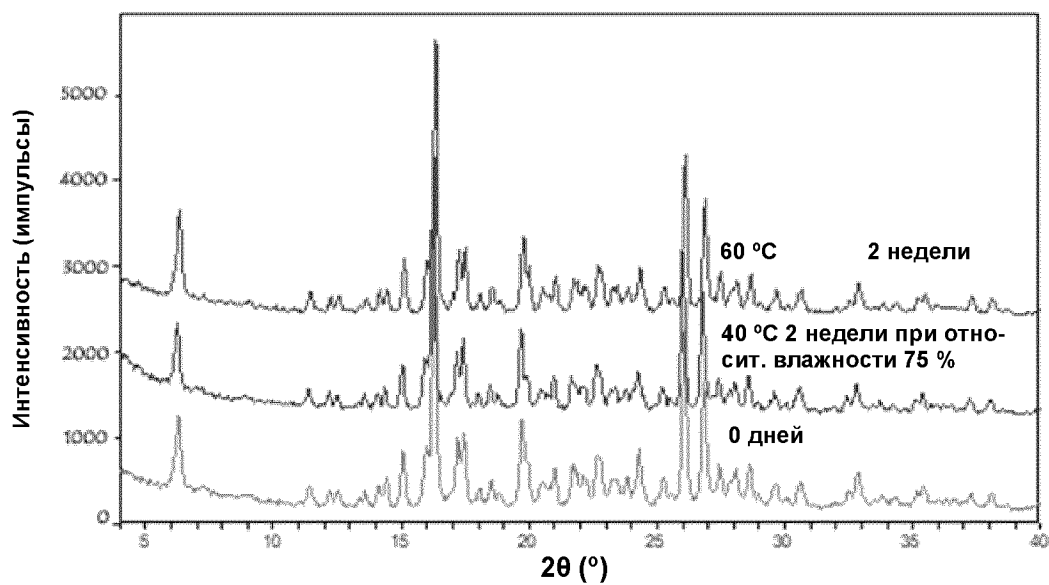
Фигура 43



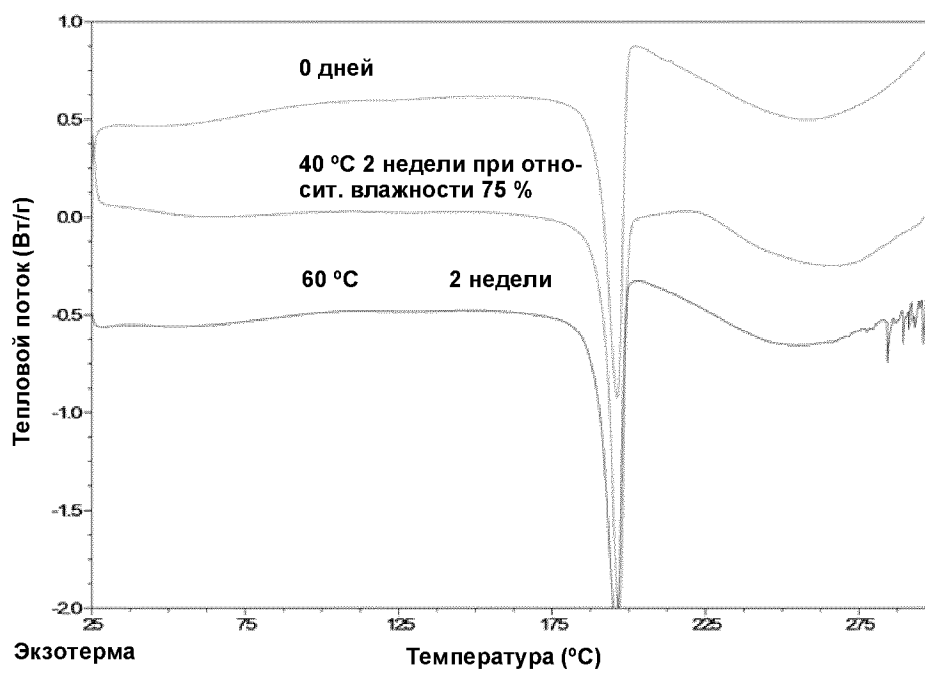
Фигура 44



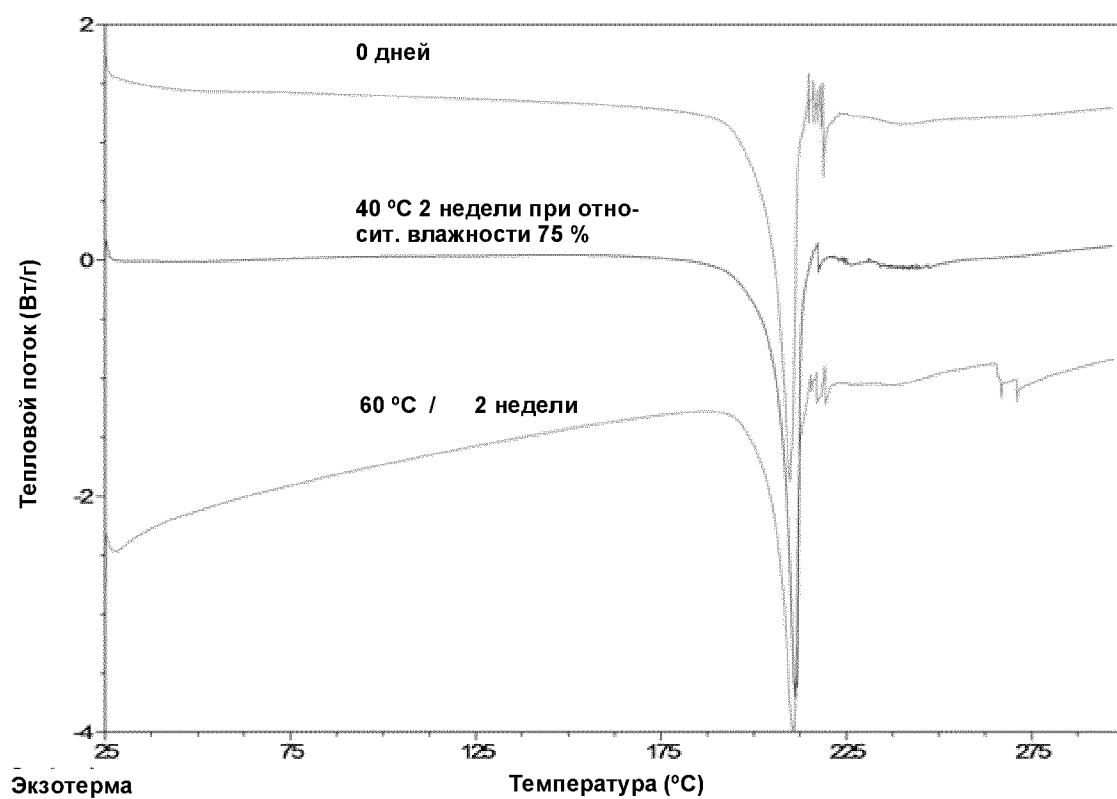
Фигура 45



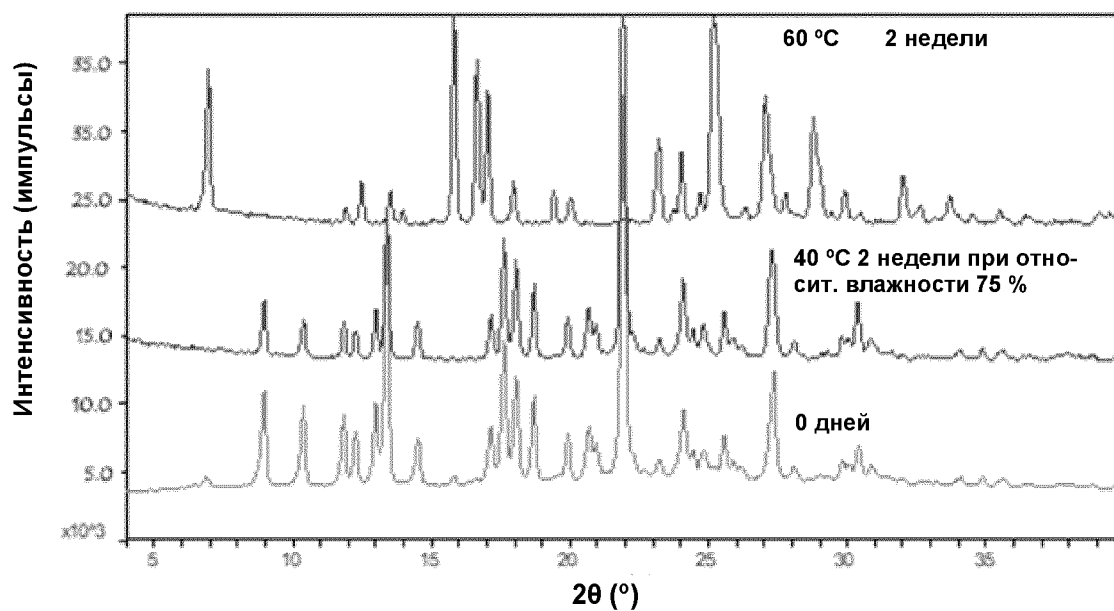
Фигура 46



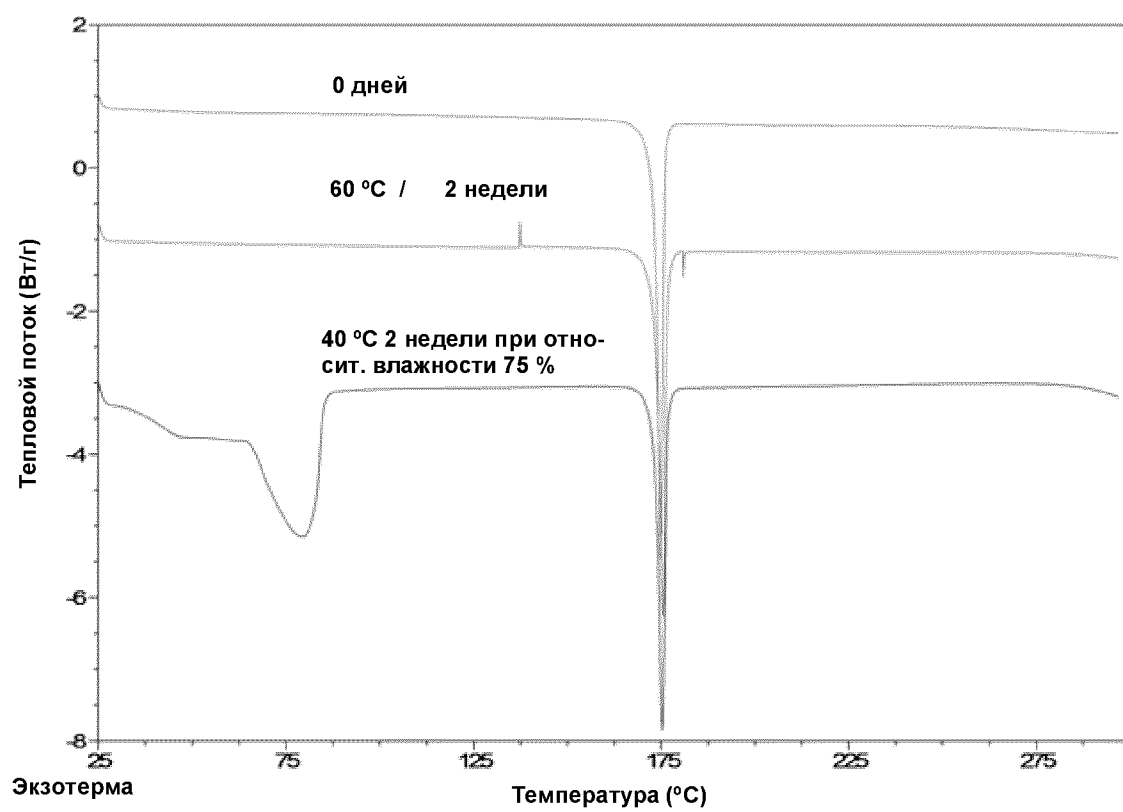
Фигура 47



Фигура 48



Фигура 49



Фигура 50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2020/088122

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/4155(2006.01)i; A61K 31/437(2006.01)i; A61K 31/519(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPODOC, DWPI, STN, ISI, ACS, CNPAT, CNTXT, CNKI, PATENTICS: A61K, Pyridine, imidazo, JAK, TYK, protein, kinase, inhibit+, furo, 激酶, 抑制剂, 咪唑, 吡喃, 膦, 硝基咪唑, 梁从新

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 108366994 A (LIANG, Congxin) 03 August 2018 (2018-08-03) abstract, description paragraph 63, embodiments 7-11, claims 5-9	5-77
Y	CN 108366994 A (LIANG, Congxin) 03 August 2018 (2018-08-03) abstract, description paragraph 63, embodiments 7-11, claims 5-9	1-4
Y	CN 106687462 A (INCYTE CORP) 17 May 2017 (2017-05-17) description, embodiment 3	1-4
Y	WO 2014071031 A1 (INCYTE CORP) 08 May 2014 (2014-05-08) description, embodiments 1-77	1-4
Y	CN 104918945 A (INCYTE CORP) 16 September 2015 (2015-09-16) description, embodiments 1-21	1-4

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

08 June 2020

Date of mailing of the international search report

30 June 2020

Name and mailing address of the ISA/CN

China National Intellectual Property Administration (ISA/ CN)
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088
China

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2020/088122

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	108366994	A	03 August 2018	IL	265358	D0	30 May 2019
				MX	2019003649	A	14 August 2019
				EP	3509591	A1	17 July 2019
				AU	2017339417	A1	28 March 2019
				CA	3039178	A1	12 April 2018
				WO	2018067422	A1	12 April 2018
				JP	2019537559	A	26 December 2019
				BR	112019005969	A2	18 June 2019
				US	2019256523	A1	22 August 2019
				EP	3509591	A4	25 March 2020
				HK	1253040	A1	06 June 2019
				KR	20190057069	A	27 May 2019
				EA	201990523	A1	31 October 2019
CN	106687462	A	17 May 2017	AU	2015253192	B2	16 May 2019
				PE	20170300	A1	19 April 2017
				CR	20160553	A	25 April 2017
				CL	2019002032	A1	29 November 2019
				US	10450325	B2	22 October 2019
				PE	03002017	A1	19 April 2017
				CL	2016002748	A1	19 May 2017
				BR	112016025427	A2	15 August 2017
				EP	3137471	A1	08 March 2017
				MX	2016014192	A	01 May 2017
				AU	2015253192	A1	01 December 2016
				SG	11201609016V	A	29 November 2016
				TW	201625643	A	16 July 2016
				US	2015344497	A1	03 December 2015
				EA	201692193	A1	31 July 2017
				KR	20170007331	A	18 January 2017
				CA	2947418	A1	05 November 2015
				SG	10201809518 Q	A	29 November 2018
				CL	2018001790	A1	31 August 2018
				IL	248542	A	30 May 2019
				JP	2017514832	A	08 June 2017
				US	9802957	B2	31 October 2017
				IL	248542	D0	29 December 2016
				WO	2015168246	A1	05 November 2015
				PH	12016502177	A1	06 February 2017
				US	2018099978	A1	12 April 2018
WO	2014071031	A1	08 May 2014	PE	20151141	A1	06 August 2015
				US	2020040002	A1	06 February 2020
				KR	20150074193	A	01 July 2015
				EA	031882	B1	29 March 2019
				PH	12015500963	B1	17 August 2015
				US	9181271	B2	10 November 2015
				AU	2013337824	A1	14 May 2015
				CN	107936039	A	20 April 2018
				IL	238410	A	28 February 2018
				US	9777017	B2	03 October 2017
				EA	201590850	A1	30 September 2015

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2020/088122

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)		Patent family member(s)		Publication date (day/month/year)					
					HK	1214823	A1	05 August 2016				
					IL	257066	D0	29 March 2018				
					CA	2888816	A1	08 May 2014				
					US	2016024109	A1	28 January 2016				
					UA	117572	C2	27 August 2018				
					JP	6359546	B2	18 July 2018				
					IL	238410	D0	30 June 2015				
					EP	2917221	A1	16 September 2015				
					US	2016015695	A1	21 January 2016				
					AU	2013337824	B2	08 March 2018				
					SG	11201503141 T	A	29 June 2015				
					JP	2015535288	A	10 December 2015				
					JP	2018141020	A	13 September 2018				
					US	9908895	B2	06 March 2018				
					MX	2015005428	A	21 July 2015				
					CL	2015001160	A1	28 August 2015				
					NZ	707495	A	25 January 2019				
					TW	201422624	A	16 June 2014				
					PH	12015500963	A1	17 August 2015				
					TW	I646099	B	01 January 2019				
					US	2018148460	A1	31 May 2018				
					PE	11412015	A1	06 August 2015				
					CN	104918945	A	16 September 2015				
					BR	112015009942	A2	11 July 2017				
					US	10370387	B2	06 August 2019				
					AR	093308	A1	27 May 2015				
					CR	20150255	A	09 September 2015				
					SG	10201703533V	A	29 June 2017				
					CN	104918945	B	05 January 2018				
					AU	2018204090	A1	28 June 2018				
					US	2014121198	A1	01 May 2014				
					CN	104918945	A	16 September 2015	PE	20151141	A1	06 August 2015
									US	2020040002	A1	06 February 2020
				KR	20150074193	A	01 July 2015					
				EA	031882	B1	29 March 2019					
				PH	12015500963	B1	17 August 2015					
				US	9181271	B2	10 November 2015					
				AU	2013337824	A1	14 May 2015					
				CN	107936039	A	20 April 2018					
				IL	238410	A	28 February 2018					
				US	9777017	B2	03 October 2017					
				EA	201590850	A1	30 September 2015					
				HK	1214823	A1	05 August 2016					
				IL	257066	D0	29 March 2018					
				CA	2888816	A1	08 May 2014					
				WO	2014071031	A1	08 May 2014					
				US	2016024109	A1	28 January 2016					
				UA	117572	C2	27 August 2018					
				JP	6359546	B2	18 July 2018					
				IL	238410	D0	30 June 2015					

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2020/088122

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		EP 2917221 A1	16 September 2015
		US 2016015695 A1	21 January 2016
		AU 2013337824 B2	08 March 2018
		SG 11201503141 T A	29 June 2015
		JP 2015535288 A	10 December 2015
		JP 2018141020 A	13 September 2018
		US 9908895 B2	06 March 2018
		MX 2015005428 A	21 July 2015
		CL 2015001160 A1	28 August 2015
		NZ 707495 A	25 January 2019
		TW 201422624 A	16 June 2014
		PH 12015500963 A1	17 August 2015
		TW I646099 B	01 January 2019
		US 2018148460 A1	31 May 2018
		PE 11412015 A1	06 August 2015
		BR 112015009942 A2	11 July 2017
		US 10370387 B2	06 August 2019
		AR 093308 A1	27 May 2015
		CR 20150255 A	09 September 2015
		SG 10201703533V A	29 June 2017
		CN 104918945 B	05 January 2018
		AU 2018204090 A1	28 June 2018
		US 2014121198 A1	01 May 2014