



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 91332

(13) C2

(51) МПК (2009)

C07D 403/12 (2006.01)

A61K 31/505

A61P 35/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) КРИСТАЛІЧНА МАЛЕАТНА СІЛЬ ХІНАЗОЛІНУ (ВАРІАНТИ), КОРИСНА ЯК АНТИАНГІОГЕННИЙ АГЕНТ

1

(21) а200608165

(22) 18.12.2004

(24) 26.07.2010

(86) PCT/GB2004/005359, 18.12.2004

(31) 0330002.7

(32) 24.12.2003

(33) GB

(46) 26.07.2010, Бюл.№ 14, 2010 р.

(72) МАККЕЙБ ДЖЕЙМС, GB

(73) АСТРАЗЕНЕКА АБ, SE

(56) WO 00/47212 A, 17.08.2000

(57) 1. Малеатна сіль 4-((4-фтор-2-метил-1Н-індол-5-іл)пропокси)хіназоліну у вигляді кристалічної форми (Форма А), де згадана сіль має рентгенограму на порошку з принаймні одним окремим піком при 2-тета приблизно 21,5° або при 2-тета приблизно 16,4°.

2. Малеатна сіль 4-((4-фтор-2-метил-1Н-індол-5-іл)пропокси)хіназоліну у вигляді кристалічної форми (Форма А), де згадана сіль має рентгенограму на порошку з принаймні двома окремими піками при 2-тета 21,5° і 16,4°.

3. Малеатна сіль 4-((4-фтор-2-метил-1Н-індол-5-іл)пропокси)хіназоліну у вигляді кристалічної форми (Форма А) за п. 1, де згадана сіль має рентгенограму на порошку з окремими піками при 2-тета приблизно 21,5, 16,4, 24,4, 20,7, 25,0, 16,9, 12,1, 22,2, 17,4 і 17,6°.

4. Малеатна сіль 4-((4-фтор-2-метил-1Н-індол-5-іл)пропокси)хіназоліну у вигляді кристалічної форми (Форма А) за п. 1, де згадана сіль має рентгенограму на порошку, показана на Фігурі 5.

5. Малеатна сіль 4-((4-фтор-2-метил-1Н-індол-5-іл)пропокси)хіназоліну у вигляді кристалічної форми (Форма В), де згадана сіль має рентгенограму на порошку з принаймні одним окремим піком при 2-тета приблизно 24,2° або при 2-тета приблизно 22,7°.

2

6. Малеатна сіль 4-((4-фтор-2-метил-1Н-індол-5-іл)пропокси)хіназоліну у вигляді кристалічної форми (Форма В) за п. 5, де згадана сіль має рентгенограму на порошку з принаймні двома окремими піками при 2-тета 24,2° і 22,7°.

7. Малеатна сіль 4-((4-фтор-2-метил-1Н-індол-5-іл)пропокси)хіназоліну у вигляді кристалічної форми (Форма В) за п. 5, де згадана сіль має рентгенограму на порошку з окремими піками при 2-тета приблизно 24,2, 22,7, 15,7, 12,0, 27,1, 25,0, 17,7, 15,0, 23,1 і 12,6°.

8. Малеатна сіль 4-((4-фтор-2-метил-1Н-індол-5-іл)пропокси)хіназоліну у вигляді кристалічної форми (Форма В) за п. 5, де згадана сіль має рентгенограму на порошку, показана на Фігурі 8.

9. Фармацевтична композиція, яка містить малеатну сіль 4-((4-фтор-2-метил-1Н-індол-5-іл)пропокси)хіназоліну, яка присутня у вигляді кристалічної форми (Форма А) згідно з будь-яким з пп. 1-4 у комбінації з фармацевтично прийнятним наповнювачем або носієм.

10. Фармацевтична композиція, яка включає малеатну сіль 4-((4-фтор-2-метил-1Н-індол-5-іл)пропокси)хіназоліну, присутню у вигляді кристалічної форми (Форма В) згідно з будь-яким з пп. 5-8 у комбінації з фармацевтично прийнятним наповнювачем або носієм.

11. Спосіб одержання малеатної солі 4-((4-фтор-2-метил-1Н-індол-5-іл)пропокси)хіназоліну у вигляді кристалічної форми (Форма А) згідно з будь-яким з пп. 1-4, що включає:

(i) розчинення вільної основи 4-((4-фтор-2-метил-1Н-індол-5-іл)пропокси)хіназоліну в органічному розчиннику з утворенням розчину;

(ii) додавання водного розчину малеїнової кислоти або додавання розчину малеїнової кислоти в органічному розчиннику;

(13) C2

(11) 91332

(19) UA

- (iii) забезпечення мимовільного зародкоутворення;
 (iv) суспендування суміші в розчиннику до повного перетворення малеату 4-((4-фтор-2-метил-1H-індол-5-іл)окси)-6-метокси-7-(3-(піролідин-1-іл)пропокси)хіназоліну у Форму А; і
 (v) виділення твердої кристалічної речовини, що утворилась в такий спосіб.
12. Спосіб одержання малеатної солі 4-((4-фтор-2-метил-1H-індол-5-іл)окси)-6-метокси-7-(3-(піролідин-1-іл)пропокси)хіназоліну у вигляді кристалічної форми (Форма А) згідно з будь-яким з пп. 1-4, що включає:
- (i) розчинення вільної основи 4-((4-фтор-2-метил-1H-індол-5-іл)окси)-6-метокси-7-(3-(піролідин-1-іл)пропокси)хіназоліну в органічному розчиннику з утворенням розчину;
 (ii) додавання водного розчину малеїнової кислоти або додавання розчину малеїнової кислоти в органічному розчиннику;
 (iii) одержання розчину і внесення затравки Форми А малеату 4-((4-фтор-2-метил-1H-індол-5-іл)окси)-6-метокси-7-(3-(піролідин-1-іл)пропокси)хіназоліну для ініціації кристалізації Форми А малеату 4-((4-фтор-2-метил-1H-індол-5-іл)окси)-6-метокси-7-(3-(піролідин-1-іл)пропокси)хіназоліну; і
 (iv) виділення твердої кристалічної речовини, що утворилась в такий спосіб.
13. Спосіб одержання малеатної солі 4-((4-фтор-2-метил-1H-індол-5-іл)окси)-6-метокси-7-(3-(піролідин-1-іл)пропокси)хіназоліну у вигляді кри-

- сталічної форми (Форма В) згідно з будь-яким з пп. 5-8, що включає:
- (i) розчинення малеату 4-((4-фтор-2-метил-1H-індол-5-іл)окси)-6-метокси-7-(3-(піролідин-1-іл)пропокси)хіназоліну в NMP;
 (ii) додавання розчину до розчинника, в якому малеат 4-((4-фтор-2-метил-1H-індол-5-іл)окси)-6-метокси-7-(3-(піролідин-1-іл)пропокси)хіназоліну має розчинність нижчу, ніж у NMP;
 (iii) кристалізацію Форми В малеату 4-((4-фтор-2-метил-1H-індол-5-іл)окси)-6-метокси-7-(3-(піролідин-1-іл)пропокси)хіназоліну після цього; і
 (iv) виділення твердої кристалічної речовини, що утворилась в такий спосіб.
14. Застосування малеатної солі 4-((4-фтор-2-метил-1H-індол-5-іл)окси)-6-метокси-7-(3-(піролідин-1-іл)пропокси)хіназоліну згідно з будь-яким з пп. 1-8 при виробництві медикаменту, використовуваного для продукування антиангіогенної дії і/або зменшення васкулярної проникності у теплокровної тварини, такої як людина.
15. Спосіб продукування антиангіогенної дії і/або зменшення васкулярної проникності у теплокровної тварини, такої як людина, що потребує такого лікування, що включає введення згаданий тварині ефективної кількості малеатної солі 4-((4-фтор-2-метил-1H-індол-5-іл)окси)-6-метокси-7-(3-(піролідин-1-іл)пропокси)хіназоліну згідно з будь-яким з пп. 1-8.

Представлений винахід стосується малеатної солі AZD2171, зокрема, кристалічних форм малеатної солі AZD2171, способів їх одержання, фармацевтичних композицій, що їх містять як активний інгредієнт, їх застосування при виробництві медикаментів для продукування антиангіогенної дії і/або зниження васкулярної проникності у теплокровних тварин, таких як люди, і їх застосування в способах лікування захворювань пов'язаних з ангіогенезом і/або підвищеною васкулярною проникністю.

Нормальний ангіогенез відіграє важливу роль у різних процесах включаючи розвиток ембріона, загоєння ран і деяких компонентів репродуктивних функцій жінок. Небажаний або патологічний ангіогенез зв'язують із захворюваннями, до яких відносяться діабетична ретинопатія, псоріаз, рак, ревматоїдний артрит, атерома, саркома Капосі і гемангіома (Fan et al, 1995, Trends Pharmacol. Sci. 16: 57-66; Folkman, 1995, Nature Medicine 1: 27-31). Зміна васкулярної проникності відіграє важливу роль і в нормальному і патологічному фізіологічному процесах (Cullinan-Bove et al, 1993, Endocrinology 133: 829-837; Senger et al, 1993, Cancer and Metastasis Reviews, 12: 303-324). Були ідентифіковані деякі поліпептиди, що *in vitro* промотують ріст ендотеліальних клітин, включаючи, кислотний і основний фактори росту фібробласта (aFGF & bFGF) і фактор росту васкулярного ендотелію (VEGF). У силу обмеженої експресії його рецепторів, активність фактора росту VEGF, на відміну від FGF, є дещо специфічною стосовно ендотеліальних клітин. Недавні докази вказують

на те, що VEGF є важливим стимулятором і нормального, і патологічного ангіогенезу (Jakeman et al, 1993, Endocrinology, 133: 848-859; Kolch et al, 1995, Breast Pak Research and Treatment, 36:139-155) і впливає на васкулярну проникність (Connolly et al, 1989, J. Biol. Chem. 264: 20017-20024). Антагоністична дія по відношенню до VEGF шляхом секвестрації VEGF використовуючи антитіло може приводити до інгібування росту пухлини (Kim et al, 1993, Nature 362: 841-844).

Рецептори тирозинкіназ (RTKs) є важливими в передачі біохімічних сигналів через плазматичну мембрану клітин. Ці трансмембранні молекули характеристично складаються з позаклітинного шодо ліганд-зв'язуючого домену з'єднаного через сегмент у плазматичній мембрані з внутрішньоклітинним доменом тирозинкінази. Зв'язування ліганда з рецептором приводить до стимулювання зв'язаної з рецептором активності тирозинкінази, що у свою чергу приводить до фосфорилування тирозинових залишків і на рецепторі, і на інших внутрішньоклітинних молекулах. Зміни у фосфорилуванні тирозину ініціюють сигнальний каскад, що приводить до різних клітинних відповідей. Отримано дані по амінокислотній послідовності, по принаймні, дев'ятнадцяти окремим підродинам RTK. Одна з цих підродинам включає *fin*s-подібний рецептор тирозинкінази, Flt-1, кіназа включає домен утримуючий рецептор, KDR (також відноситься до Flk-1), і інший *fin*s-подібний рецептор тирозинкінази, Flt-4. Дві ці споріднені RTK, Flt-1 і KDR, зв'язують VEGF з високим ступенем спорідненості (De Vries et al, 1992, Science 255: 989-991; Terman et

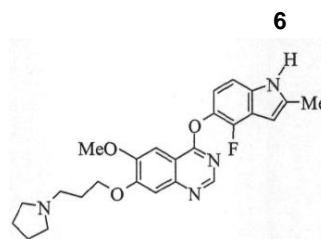
al, 1992, Biochem. Biophys. Res. Comm. 1992, 187: 1579-1586). Зв'язування VEGF з цими рецепторами, що експресуються в гетерологічних клітинах, зв'язують зі зміною в статусі фосфорилування тирозину клітинних протеїнів і припливом кальцію.

VEGF є ключовим стимулятором для васкулогенеза і ангиогенеза. Цей цитокін стимулює фенотип васкулярного розростання шляхом індукування проліферації ендотеліальних клітин, експресію протеази і міграцію і наступну організацію клітин з утворенням капілярних трубок (Keck, P.J., Hauser, S.D., Krivi, G., Sanzo, K., Warren, T., Feder, J., and Connolly, D.T., Science (Washington DC), 246: 1309-1312, 1989; Lamoreaux, W.J., Fitzgerald, M.E., Reiner, A., Hasty, K.A., and Charles, S.T., Microvasc. Res., 55: 29-42, 1998; Pepper, M.S., Montesano, R., Mandroita, S.J., Orci, L. and Vassalli, J.D., Enzyme Protein, 49: 138-162, 1996.). Крім того, VEGF індукує значну васкулярну проникність (Dvorak, H.F., Detmar, M., Claffey, K.P., Nagy, J.A., van de Water, L., and Senger, D.R., (Int. Arch. Allergy Immunol., 707: 233-235, 1995; Bates, D.O., Heald, R.I., Curry, F.E. and Williams, B. J. Physiol. (Lond.), 533: 263-272, 2001), промотує утворення гіпер-проникної, недорозвинутої васкулярної сітки, що є характеристикою патологічного ангиогенеза.

Було показано, що активація тільки KDR є достатньою для промотування всіх основних фенотипових відповідей на VEGF, включаючи проліферацію ендотеліальних клітин, міграцію і життєздатність, і індукує васкулярну проникність (Meyer, M., Clauss, M., Lepple-Wienhues, A., Waltenberger, J., Augustin, H.G., Ziche, M., Lanz, C., Biittner, M., Rziha, H.-J., and Dehio, C, EMBO J., 18: 363-374, 1999; Zeng, H., Sanyal, S. and Mukhopadhyay, D, J. Biol. Chem., 276: 32714-32719, 2001; Gille, H., Kowalski, J., Li, B., LeCouter, J., Moffat, B, Zioncheck, T.F., Pelletier, N. and Ferrara, N., J. Biol. Chem., 276: 3222-3230, 2001).

Сполуки, що інгібують дію VEGF є цінними при лікуванні захворювань пов'язаних з ангиогенезом і/або підвищенням васкулярної проникності, таких як рак (включаючи лейкемію, множинну мієлому і лімфому), діабет, псоріаз, ревматоїдний артрит, саркома Капосі, гемангіома, гострий і хронічний нефрит, атерома, артеріальний рестеноз, аутоімунні захворювання, гостре запалення, утворення надмірних рубців і спайок, ендометріоз, лімфоедема, дисфункціональна маткова кровотеча і захворювання очей із проліферацією ретинальних судин, включаючи макулярну дегенерацію.

Похідні хіназоліну, що є інгібіторами VEGF рецептора тирозинкінази, описуються в WO 00/47212. Сполука AZD2171 є ілюстративною з WO 00/47212, (дивитися Приклад 240), і являє собою 4-((4-фтор-2-метил-1-я-індол-5-іл)окси)-6-метокси-7-(3-(піролідін-1-іл)пропокси)хіназолін формули I:



(I)

AZD2171 виявляє відмінну активність у *in vitro* дослідженнях (а) ферменту і (б) HUVEC, що описано в WO 00/47212 і тут далі. IC₅₀ значення AZD2171 по інгібуванню активності ізольованої KDR (VEGFR-2) і Flt-1 (VEGFR-1) тирозинкінази в дослідженні ферменту були <2 nM і 5 ± 2 nM, відповідно. AZD2171 сильно інгібує VEGF-стимульовану проліферацію ендотеліальних клітин (IC₅₀ значення складає 0,4 ± 0,2 nM у дослідженні HUVEC), але в помітній мірі не інгібує проліферацію базальних ендотеліальних клітин при > 1250 кратному збільшенні концентрації (IC₅₀ значення складає > 500 nM). Піст Calu-6 пухлинного ксенотрансплантата в *in vivo* (в) моделі солідної пухлини, описаної тут далі, інгібувався на 49%**, 69%*** і 91%*** після 28 денного перорального введення один раз у день 1,5, 3 і 6 мг/кг/день AZD2171, відповідно (P**<0,01, P***<0,0001; однобічний t тест).

Більш стабільні форми фармацевтично активної сполуки, наприклад, більш стабільні кристалічні форми, є переважними з комерційної точки зору для рецептур і виробництва. Оскільки використання більш стабільної форми знижує ризик її перетворення в іншу форму під час процедури одержання рецептури, такої як пресування. Це у свою чергу забезпечує велику передбачуваність властивостей кінцевої рецептури, таких як швидкість розчинення таблеток, біодоступність активного інгредієнта. Використання більш стабільної форми активного інгредієнта дозволяє збільшити контроль над фізичними властивостями рецептури.

Вільна основа AZD2171 (4-((4-фтор-2-метил-1H-індол-5-іл)окси)-6-метокси-7-(3-(піролідін-1-іл)пропокси)хіназолін) при умовах навколишнього середовища являє собою кристалічний моногідрат. Диференціальна скануюча калориметрія (ДСК) проведена у відповідності зі способом описаним тут далі показала велику широку ендотерму між 95° і 170° С унаслідок втрати води і плавлення (Фігура 1). Термогравіметричний (ТГА) аналіз (деталі приведені тут далі) показує втрату маси в 4,02% між 80° С і 115° С (Фігура 1). Аналіз вмісту води по Карлу Фішеру (деталі приведені тут далі) дає цифру 3,9%, що вказує на те, що уся втрата маси є наслідком втрати води.

Зрозуміло, що значення початку/піка температури ДСК може незначно змінюватися від одного приладу до іншого або від одного зразка до іншого, і тому приведені значення не повинні витлумачуватися як абсолютні.

Вільна основа AZD2171 характеризується присутністю, принаймні, одного з наступних 2θ значень виміряних використовуючи випромінювання CuKα: 18,3 і 20,8. Вільна основа AZD2171 характеризується рентгенограмою на порошку, як

показано на Фігурі 2. Десять найбільш виступаю-

чих піків показані в Таблиці 1.

Таблиця 1: Десять найбільш виступаючих піків рентгенограми на порошку вільної основи AZD2171

Кут 2-Тета (2θ)	Значення інтенсивності	Відносна інтенсивність
18,287	100	дс
20,807	66,7	дс
27,277	48,9	дс
23,370	42,8	дс
14,684	39,8	дс
25,070	37,6	дс
13,966	32,2	дс
21,711	26,6	дс
22,898	23,1	дс
26,790	22,9	дс

дс = дуже сильна

Було знайдено, що коли зразок вільної основи AZD2171 дегідратує, наприклад, при нагріванні до 100 °C, зразок стає аморфним (Фігура 3) і потім не регідратує, а залишається після цього аморфним. Це може створювати проблеми, якщо вільна основа AZD2171 піддається маніпуляціям по формуванню фармацевтичної композиції, оскільки вільна основа AZD2171 може дегідратувати під час деяких процесів, наприклад, зменшення розміру часточок (такого як подрібнення), висушування лікарського засобу в масі, формулювання, виробництва. Для того, щоб сформулювати вільну основу AZD2171 у фармацевтичну композицію буває необхідно зменшити розмір часточок до деякої межі, що може привести до дегідратації і, тому, існує ризик утворення аморфного матеріалу. Були проведені дослідження по зменшенню розміру часточок зразка моногідрату вільної основи AZD2171 шляхом подрібнення і потім їх досліджували на наявність аморфного матеріалу. Фігура 4 показує, що аморфний матеріал, насправді, утворюється під час зменшення розміру часточок вільної основи AZD2171. Це підтверджується розширенням піків і утворенням аморфного 'горбка' - дивіться Фігуру 4. Аморфна або напіваморфна форма вільної основи AZD2171 може створювати проблеми під час виробництва й обумовлювати нерепродукуєму біодоступність.

Визначення альтернативних форм AZD2171, форм, що відрізняються від вільної основи і які мають поліпшені властивості у твердому стані, є метою 5 представленого винаходу.

Прикладом альтернативної форми є сіль AZD2171. У WO 00/47212 говориться, що фармацевтично прийнятними солями сполук винаходу можуть бути кислотно-адитивні солі сполук винаходу, що є досить основними для утворення таких солей. Такими кислотно-адитивними солями є солі з неорганічними й органічними кислотами, що

утворюють фармацевтично прийнятні аніони, такі як галогеноводні, особливо, із хлорводневою або бромводневою кислотою, або сірчаною або фосфорною кислотою, або з трифтороцтовою кислотою, лимонною або малеїною кислотою. Крім того, WO 00/47212 вказує на те, що коли сполуки винаходу є досить кислотними, можуть утворюватися фармацевтично прийнятні солі з неорганічними й органічними основами, що утворюють фармацевтично прийнятні катіони. Такими солями з неорганічними й органічними основами є, як говорять, сіль лужного металу, така як сіль натрію або калію, сіль лужноземельного металу, така як сіль кальцію або магнію, сіль амонію або, наприклад, сіль з метиламіном, диметиламіном, триметиламіном, піперидином, морфоліном або тріс(2-гідроксиетил)аміном.

Переважаючими солями в WO 00/47212 є гідрохлориди і гідроброміди, особливо, гідрохлориди.

Ніде в WO 00/47212 не згадується, що специфічна сіль окремої сполуки виявляє непередбачувано сприятливі властивості.

Непередбачувано і не очікувано ми встановили, що малеатна сіль AZD2171 є особливо стабільною формою AZD2171 з поліпшеними властивостями у твердому стані, у порівнянні з вільною основою й у порівнянні з іншими солями, що піддавалися дослідженню.

Малеат AZD2171 легко кристалізується, є висококристалічним, негігроскопічним і має репродукуєме стехіометричне співвідношення лікарський засіб до протиіону 1:1.

Таким чином, малеат AZD2171 є легко кристалізуємым, є висококристалічним, негігроскопічним і має репродукуєме стехіометричне співвідношення лікарський засіб до протиіону приблизно 1:1.

Було отримано кілька солей AZD2171 і сім з яких були кристалічними: 5 малонат, сукцинат, фумарат, малеат, тартрат, адипат і малат. Дослі-

джували твердотільні властивості цих 7 солей і

результати цих досліджень приведені в Таблиці 2:

Таблиця 2: Властивості солей AZD2171

Сіль	Кристалічність (Так/Ні)	Стехіометричне співвідношення лікарський засіб : протиіон ^а	Вміст води при ВВ 80% ^б	Доказ утворення гідрату ^б (Так/Ні)	Відсутність поліморфів ^в
Малонат	Так	-	-	Так	≥ 3
Сукцинат	Так	1:0,63	11,4	Ні	≥ 2
Фумарат	Так	1:0,5	3,5	Ні	≥ 3
Малеат	Так	1:1	0,4	Ні	≥ 2
Тартрат	Так	1:0,75	9,3	Ні	≥ 1
Адипат	Так	1:0,75	-	Ні	≥ 3
Малат	Так	-	7,7	Так	-

^а Стехіометричне співвідношення лікарський засіб : протиіон з даних спектра ¹H ЯМР

^б Вміст води при відносній вологості 80% (ВВ). Доказ гідратування одержували з даних дослідження сорбції води (спостерігався гістерезис і абсорбція води) або даних термогравіметричного аналізу (ТГА)

^в Відсутність поліморфізму одержували з термограм диференціальної скануючої калориметрії (ДСК)

Термін 'негіроскопічний' означає абсорбцію води < 1% при ВВ 80%.

Малеатна сіль AZD2171 була неочікувано кращою, ніж інші, оскільки, з 7 солей які було можна кристалізувати, тільки вона була негіроскопічною сіллю, була висококристалічною і мала репродукуєме стехіометричне співвідношення лікарський засіб до протиіону 1:1.

Таким чином, було знайдено, що малеат AZD2171 був не тільки негіроскопічною сіллю, був висококристалічним і мав репродукуєме стехіометричне співвідношення лікарський засіб до протиіону приблизно 1:1.

Малеатна сіль AZD2171 є, по суті, вільною від аморфного матеріалу і може, як очікується, легше перероблятися в рецептури, ніж вільна основа AZD2171, і забезпечує більш репродукуємі результати дозування. Вираження "по суті, вільна від аморфного матеріалу" означає, що кількість амо-

рфного матеріалу менше ніж 10%, переважно менше ніж 5%, більш переважно менше ніж 2%.

Малеатна сіль AZD2171 є негіроскопічною, що повинно попереджати або зменшувати будь-які проблеми пов'язані зі зміною маси активного інгредієнта під час процесів, таких як подрібнення.

Відповідно до представленого винаходу, забезпечується малеатна сіль AZD2171.

Малеат AZD2171 має дві кристалічні форми А і В.

Відповідно до представленого винаходу, забезпечується малеатна сіль AZD2171 у вигляді кристалічної форми, Форма А.

Форма А малеату AZD2171 характеризується присутністю, принаймні, одного з наступних значень 2θ виміряних використовуючи випромінювання CuKα: 21,5 і 16,4. Форма А малеату AZD2171 характеризується рентенограмою на порошок, по суті, як показано на Фігурі 5. Десять найбільш виступаючих піків показані в Таблиці 3:

Таблиця 3
Десять найбільш виступаючих піків рентгенограми на порошку Форми
А малеату AZD2171

Кут 2-Тета (2θ)	Значення інтенсивності	Відносна інтенсивність
21,522	100	дс
16,366	78,3	дс
24,381	73,7	дс
20,721	71,7	дс
25,025	71,5	дс
16,921	55,5	дс
12,085	44,1	дс
22,177	42,2	дс
17,444	40,7	дс
17,627	39,1	дс

дс = дуже сильний

Відповідно до представленого винаходу забезпечується малеатна сіль AZD2171 у вигляді першої кристалічної форми, Форма А, де згадана сіль має рентгенограму на порошку з, принаймні, одним окремим піком приблизно при 2-тета = 21,5°.

Відповідно до представленого винаходу забезпечується малеатна сіль AZD2171 у вигляді першої кристалічної форми, Форма А, де згадана сіль має рентгенограму на порошку з, принаймні, одним окремим піком приблизно при 2-тета = 16,4°.

Відповідно до представленого винаходу забезпечується малеатна сіль AZD2171 у вигляді першої кристалічної форми, Форма А, де згадана сіль має рентгенограму на порошку з, принаймні, двома окремими піками при 2-тета = 21,5° і 16,4°.

Відповідно до представленого винаходу забезпечується малеатна сіль AZD2171 у вигляді першої кристалічної форми, Форма А, де згадана сіль має рентгенограму на порошку з окремими піками приблизно при 2-тета = 21,5, 16,4, 20 24,4, 20,7, 25,0, 16,9, 12,1, 22,2, 17,4 і 17,6°.

Відповідно до представленого винаходу забезпечується малеатна сіль AZD2171 у вигляді першої кристалічної форми, Форма А, де згадана сіль має рентгенограму на порошку, по суті, таку ж як рентгенограма на порошку показана на Фігурі 5.

Відповідно до представленого винаходу забезпечується малеатна сіль AZD2171 у вигляді першої кристалічної форми, Форма А, де згадана сіль має рентгенограму на порошку з, принаймні, одним окремим піком при 2-тета = 21,5° плюс або мінус 0,5° 2-тета.

Відповідно до представленого винаходу забезпечується малеатна сіль AZD2171 у вигляді першої кристалічної форми, Форма А, де згадана сіль має рентгенограму на порошку з, принаймні, одним окремим піком при 2-тета = 16,4° плюс або мінус 0,5° 2-тета.

Відповідно до представленого винаходу забезпечується малеатна сіль AZD2171 у вигляді першої кристалічної форми, Форма А, де згадана сіль має рентгенограму на порошку з, принаймні, двома окремими піками при 2-тета = 21,5° і 16,4°, де згадані значення можуть бути плюс або мінус 0,5° 2-тета.

Відповідно до представленого винаходу забезпечується малеатна сіль AZD2171 у вигляді першої кристалічної форми, Форма А, де згадана сіль має рентгенограму на порошку з окремими піками при 2-тета = 21,5, 16,4, 24,4, 20,7, 20 25,0, 16,9, 12,1, 22,2, 17,4 і 17,6°, де згадані значення можуть бути плюс або мінус 0,5° 2-тета.

Відповідно до представленого винаходу забезпечується малеатна сіль AZD2171 у вигляді першої кристалічної форми, Форма А, де згадана сіль має рентгенограму на порошку з, принаймні, одним окремим піком при 2-тета = 21,5°.

Відповідно до представленого винаходу забезпечується малеатна сіль AZD2171 у вигляді першої кристалічної форми, Форма А, де згадана сіль має рентгенограму на порошку з, принаймні, одним окремим піком при 2-тета = 16,4°.

Відповідно до представленого винаходу забезпечується малеатна сіль AZD2171 у вигляді першої кристалічної форми, Форма А, де згадана сіль має 30 рентгенограму на порошку з, принаймні, двома окремими піками при 2-тета = 21,5° і 16,4°.

Відповідно до представленого винаходу забезпечується малеатна сіль AZD2171 у вигляді першої кристалічної форми, Форма А, де згадана сіль має рентгенограму на порошку з окремими піками при 2-тета = 21,5, 16,4, 24,4, 20,7, 25,0, 16,9, 12,1, 22,2, 17,4 і 17,6°.

Відповідно до представленого винаходу забезпечується малеатна сіль AZD2171 у вигляді першої кристалічної форми, Форма А, де згадана

сіль має рентгенограму на порошку, як показано на Фігурі 5.

ДСК аналіз показав, що Форма А малеату AZD2171, являє собою тверду речовину з високою температурою плавлення і початком плавлення при 198,3° С і піком при 200,08° С (Фігура 6).

Таким чином, ДСК аналіз показав, що Форма А малеату AZD2171 являє собою тверду речовину з високою температурою плавлення і початком плавлення приблизно при 198,3° С і піком приблизно при 200,08° С

Відповідно до представленого винаходу забезпечується малеатна сіль AZD2171 у вигляді другої кристалічної форми, Форма В.

Форма В малеату AZD2171, характеризується присутністю, принаймні, одного з наступних значень 2 θ виміряних використовуючи випромінювання CuK α : 24,2 і 22,7. Форма В малеату AZD2171 характеризується рентгенограмою на порошку, по суті, як показано на Фігурі 8. Десять найбільш виступаючих піків показані в Таблиці 4:

Таблиця 4

Десять найбільш виступаючих піків рентгенограми на порошку Форми

В малеату AZD2171

Кут 2-Тета (2 θ)	Значення інтенсивності	Відносна інтенсивність
24,156	100	дс
22,740	84,3	дс
15,705	64,0	дс
11,995	63,7	дс
27,087	60,9	дс
25,032	56,8	дс
17,724	37,7	дс
15,044	35,4	дс
23,102	34,5	дс
12,625	34,2	дс

дс = дуже сильний

Відповідно до представленого винаходу забезпечується малеатна сіль AZD2171 у вигляді другої кристалічної форми, Форма В, де згадана сіль має рентгенограму на порошку з, принаймні, одним окремим піком приблизно при 2-тета = 24,2°.

Відповідно до представленого винаходу забезпечується малеатна сіль AZD2171 у вигляді другої кристалічної форми, Форма В, де згадана сіль має рентгенограму на порошку з, принаймні, одним окремим піком приблизно при 2-тета = 22,7°.

Відповідно до представленого винаходу забезпечується малеатна сіль AZD2171 у вигляді другої кристалічної форми, Форма В, де згадана сіль має рентгенограму на порошку з окремими піками приблизно при 2-тета = 24,2, 22,7, 20 15,7, 12,0, 27,1, 25,0, 17,7, 15,0, 23,1 і 12,6°.

Відповідно до представленого винаходу забезпечується малеатна сіль AZD2171 у вигляді другої кристалічної форми, Форма В, де згадана сіль має рентгенограму на порошку, по суті, таку ж як рентгенограма на порошку показана на Фігурі 8.

Відповідно до представленого винаходу забезпечується малеатна сіль AZD2171 у вигляді другої кристалічної форми, Форма В, де згадана сіль має рентгенограму на порошку з, принаймні, одним окремим піком при 2-тета = 24,2° плюс або мінус 0,5° 2-тета.

Відповідно до представленого винаходу забезпечується малеатна сіль AZD2171 у вигляді другої кристалічної форми, Форма В, де згадана сіль має рентгенограму на порошку з, принаймні, одним окремим піком при 2-тета = 22,7° плюс або мінус 0,5° 2-тета.

Відповідно до представленого винаходу забезпечується малеатна сіль AZD2171 у вигляді другої кристалічної форми, Форма В, де згадана сіль має рентгенограму на порошку з, принаймні, двома окремими піками при 2-тета = 24,2° і 22,7°, де згадані значення можуть бути плюс або мінус 0,5° 2-тета.

Відповідно до представленого винаходу забезпечується малеатна сіль AZD2171 у вигляді другої кристалічної форми, Форма В, де згадана сіль має рентгенограму на порошку з окремими піками при 2-тета - 24,2, 22,7, 15,7, 12,0, 20 27,1, 25,0, 17,7, 15,0, 23,1 і 12,6°, де згадані значення можуть бути плюс або мінус 0,5° 2-тета.

Відповідно до представленого винаходу забезпечується малеатна сіль AZD2171 у вигляді

другої кристалічної форми, Форма В, де згадана сіль має рентгенограму на порошку з, принаймні, одним окремим піком при 2-тета = $24,2^\circ$. 25 Відповідно до представленого винаходу забезпечується малеатна сіль

AZD2171 у вигляді другої кристалічної форми, Форма В, де згадана сіль має рентгенограму на порошку з, принаймні, одним окремим піком при 2-тета = $22,7^\circ$.

Відповідно до представленого винаходу забезпечується малеатна сіль AZD2171 у вигляді другої кристалічної форми, Форма В, де згадана сіль має рентгенограму на порошку з, принаймні, двома окремими піками при 2-тета = $24,2^\circ$ і $22,7^\circ$.

Відповідно до представленого винаходу забезпечується малеатна сіль AZD2171 у вигляді другої кристалічної форми, Форма В, де згадана сіль має рентгенограму на порошку з окремими піками при 2-тета = $24,2$, $22,7$, $15,7$, $12,0$, $27,1$, $25,0$, $17,7$, $15,0$, $23,1$ і $12,6^\circ$.

Відповідно до представленого винаходу забезпечується малеатна сіль AZD2171 у вигляді другої кристалічної форми, Форма В, де згадана сіль має рентгенограму на порошку, як показано на Фігурі 8.

ДСК аналіз показав, що Форма В малеату AZD2171 являє собою тверду речовину з високою температурою плавлення і початком плавлення при $194,43^\circ\text{C}$ і піком при $195,97^\circ\text{C}$ (Фігура 9).

Таким чином, ДСК аналіз показав, що Форма В малеату AZD2171 являє собою тверду речовину з високою температурою плавлення і початком плавлення приблизно при $194,43^\circ\text{C}$ і піком приблизно при $195,97^\circ\text{C}$.

Форма В є метастабільною у порівнянні з Формою А (точка плавлення і нагрівання плавлення Форми В нижче ніж у Форми А). Форма А є більш термодинамічно стабільною формою. Суміш Форми А і В перетворюється у Форму А при суспендуванні в метанолі при 40°C протягом 4 днів (Фігура 10).

Форма А є більш переважною ніж Форма В.

Малеат AZD2171 є негігроскопічним і абсорбує < 1% води при відносній вологості 80% (Фігура 7).

Дані ЯМР аналізу зняті після одержання малеатної солі в Прикладі 1 вказують на стехіометричне співвідношення 1:1.

Відповідно до іншого аспекту представленого винаходу забезпечується дималеатна сіль AZD2171. Дималеатну сіль можна одержати шляхом додавання 25 двох моль малеїнової кислоти до одного моля вільної основи AZD2171.

Коли вказується, що представлений винахід стосується кристалічної форми вільної основи AZD2171, або Форми А малеату AZD2171, або Форми В малеату AZD2171, ступінь кристалічності без проблем складає більше ніж приблизно 60%, більш просто, більше ніж приблизно 80%, переважно, більше ніж приблизно 90% і 30 більш переважно більше ніж приблизно 95%. Найбільше переважно ступінь кристалічності складає більше ніж приблизно 98%.

Форми А і В малеатної солі AZD2171 мають рентгенограми на порошку, по суті, такі ж як рентгенограми на порошку показані на Фігурах 5 і 8,

відповідно, і мають, по суті, десять найбільш виступаючих піків (значення кута 2-тета) показані в Таблицях 3 і 4, відповідно. Зрозуміло, що значення 2-тета рентгенограми на порошку можуть незначно змінюватися від одного приладу до іншого або від одного зразка до іншого, і тому приведені значення не повинні витлумачуватися як абсолютні.

Відомо, що рентгенограму на порошку можна одержати, коли мається одна або кілька помилок виміру, що залежать від умов вимірювання (таких як устаткування або використовуваний прилад). Зокрема, загальновідомо, що інтенсивність у рентгенограмі на порошку може змінюватись в залежності від умов вимірювання. Тому, повинно бути зрозуміло, що форми малеатної солі AZD2171 представленого винаходу не обмежуються кристалами, що забезпечують рентгенограми на порошку ідентичні рентгенограмам на порошку показаним на Фігурах 5 і 8, і будь-які кристали рентгенограми на порошку яких є, по суті, такими ж самими як показано на Фігурах 5 і 8, попадають у рамки представленого винаходу. Фахівець в області рентгенографії на порошку здатний оцінити реальну ідентичність рентгенограм на порошку.

Фахівцям в області рентгенографії на порошку буде зрозуміло, що відносна інтенсивність піків може залежати від, наприклад, крупинок з розміром більше 30 мікронів і неоднорідності співвідношень, що можуть впливати на аналіз зразків. Фахівцеві в даній області також повинно бути зрозуміло, що на розташування відображень може впливати точність розташування по висоті, на якій знаходиться зразок у дифрактометрі і калібрування нуля дифрактометра. Незначний вплив також може спричиняти планарність поверхні зразка. Тому, приведені дані дифракційної картини не повинні розглядатися як абсолютні значення. (Jenkins, R & Snyder, R.L. 'Introduction to X-Ray Powder Diffractometry' John Wiley & Sons 1996; Bunn, C.W. (1948), Chemical Crystallography, Clarendon Press, London; Klug, H. P. & Alexander, L. E. (1974), X-Ray Diffraction Procedures).

Як правило, помилка вимірювання кута дифракції в рентгенівській дифрактограмі на порошку складає приблизно 5% або менше, зокрема, плюс або мінус $0,5^\circ$ 2-тета, і такий ступінь помилки вимірювання повинен братися в увагу, коли розглядають рентгенограми на порошку приведені на Фігурах 2, 3, 4, 5, 8 і 10 і коли аналізують Таблиці 1, 3 і 4. Крім того, повинно бути зрозуміло, що інтенсивності можуть мінятися в залежності від умов експерименту й отриманого зразка (переважної орієнтації).

Щоб уникнути сумнівів, терміни, такі як 'малеатна сіль AZD2171' і 'AZD2171 малеатна сіль' стосуються кожної і будь-якої з форм малеатної солі AZD2171, де 'Форма А малеату AZD2171' стосується окремої кристалічної форми відомої як Форма А і 'Форма В малеату AZD2171' стосується окремої кристалічної форми відомої як Форма В.

У відповідності з наступним аспектом винаходу, забезпечується фармацевтична композиція, що містить малеатну сіль AZD2171, як визначено тут раніше, у комбінації з фармацевтично прийнятним наповнювачем або носієм.

Композиція може бути у формі придатній для перорального введення, (наприклад, як таблетки, коржі, тверді або м'які капсули, водні або масляні суспензії, емульсії, порошки або гранули, що диспергуються, сиропи або еліксири), для введення за допомогою інгаляції (наприклад, як добре подрібнений порошок або рідкий аерозоль), для введення за допомогою вдмухування (наприклад, як добре подрібнений порошок), для парентеральної ін'єкції (наприклад, як стерильний розчин, суспензія або емульсія для внутрішньовенного, підшкірного, внутрішньом'язового, внутрішньосудинного введення або шляхом вливання), для місцевого введення (наприклад, як креми, мазі, гелі або водні або масляні розчини або суспензії), або для ректального введення (наприклад, як супозиторій). Переважно малеатну сіль AZD2171 вводять перорально. Взагалі, згадані вище композиції можна одержати звичайним чином використовуючи звичайні наповнювачі.

Композиції представленого винаходу переважно існують у вигляді одиначної дозованої форми. Малеат AZD2171 будуть вводити теплокровній тварині у вигляді одиначної дози в інтервалі 1-50 мг на квадратний метр поверхні тіла тварини, наприклад, приблизно 0,03-1,5 мг/кг людині. Передбачається одиначна доза в інтервалі, наприклад, 0,01-1,5 мг/кг, наприклад 0,05-0,75 мг/кг, переважно 0,03-0,5 мг/кг і вона являє собою терапевтично ефективну дозу. Одиначна доза в такій формі як таблетка або капсула буде звичайно містити, наприклад, 1-50 мг активного інгредієнта. Переважно використовується денна доза в інтервалі 0,03-0,5 мг/кг. Розмір дози необхідної для терапевтичного або профілактичного лікування окремого захворювання буде неминуче змінюватися в залежності від суб'єкта, що зазнає лікування, шляху введення і складності захворювання, що лікується. Відповідно, оптимальну дозу може визначити професіонал, що призначає лікування будь-якому окремому пацієнтові.

У відповідності з наступним аспектом представленого винаходу, забезпечується застосування малеатної солі AZD2171, як тут визначено вище, у способі лікування людини або тварини за допомогою терапії.

Наступною характерною рисою представленої винаходу є малеатна сіль AZD2171, як визначено тут раніше, для застосування як медикаменту, зручним є застосування малеатної солі AZD2171, як визначено тут раніше, для продукування ангіогенної дії і/або зниження васкулярної проникності у теплокровній тварини, такої як людина.

Таким чином, у відповідності з наступним аспектом винаходу забезпечується застосування малеатної солі AZD2171, як визначено тут раніше, при виробництві медикаменту використовуюваного при продукуванні ангіогенної дії і/або зниженні васкулярної проникності у теплокровній тварини, такої як людина.

У відповідності з наступним аспектом представленого винаходу, забезпечується спосіб продукування ангіогенної дії і/або зниження васкулярної проникності у теплокровній тварини, такої як людина, що потребує такого лікування, що включає

введення згаданий тварині ефективної кількості малеатної солі AZD2171, як визначено тут раніше.

Малеатна сіль AZD2171 являє собою агент з ангіогенною дією і/або агент що знижує васкулярну проникність і може бути використаний як єдиний терапевтичний агент або може включати, на додавання до малеату AZD2171, один або більшу кількість речовин і/або методик лікування. Таке спільне лікування має бути здійснене шляхом одночасного, послідовного або роздільного введення індивідуальних компонентів лікування. В області медичної онкології є нормальним застосування комбінації різних форм терапії для лікування кожного окремого пацієнта з раком. У медичній онкології іншим компонентом(ами) такого комбінованого лікування на додавання до малеатної солі AZD2171 може бути: хірургічне втручання, радіотерапія або хіміотерапія. Така хіміотерапія може охоплювати три основних категорії терапевтичних агентів:

(i) інші ангіогенні агенти, такі як агенти, що інгібують дію фактора росту васкулярного ендотелію, (наприклад, бевацизумаб [Avastin™] - антитіло фактора росту клітин васкулярного ендотелію, і агенти, механізм дії яких відрізняється від визначеного тут раніше (наприклад, ліномід, інгібітори функціонування інтегрину $\alpha v \beta 3$, ангіостатин, разоксин, талідомід), і включаючи васкулярно-націлені агенти (наприклад, комбретастатинфосфат і сполуки описані в міжнародних заявках WO00/40529, WO 00/41669, WO01/92224, WO02/04434 і WO02/08213 і агенти що руйнують васкулярну систему описані в міжнародній заявці № WO 99/02166, повний опис якого включено сюди як посилання, (наприклад, N-ацетилколхінол-О-фосфат));

(ii) цитостатичні агенти, такі як антиестрогени (наприклад, томоксифен, тореміфен, ралоксифен, дролоксифен, йодоксифен), даунрегулятори рецептора естрогена (наприклад, фулвестрант), прогестогени (наприклад, мегестролацетат), інгібітори ароматази (наприклад, анастрозол, летразол, воразол, ексеместан), антипрогестогени, антиандрогени (наприклад, флутамід, нілутамід, бікалутамід, ципротеронацетат), агоністи і антагоністи LHRH (гормон, що вивільняє лютеїнізуючий гормон) (наприклад, гозерелінацетат, лупролід, бузерелін), інгібітори 5 α -редуктази (наприклад, фінастерид), антиінвазійні агенти (наприклад, інгібітори металопротеїнази подібні маримастату і інгібітори функціонування рецептора активатора плазміногену урокіназового типу) і інгібітори функціонування фактора росту, (такими факторами росту є, наприклад, тромбоцитарний фактор росту і гепатотичний фактор росту), такими інгібіторами є антитіла фактора росту, антитіла рецептора фактора росту, (наприклад, трастузумаб [Herceptin™] - антитіло анти-erbB2 і цетуксимаб [C225]) - антитіло анти-erbB1, інгібітори фарнезилтрансферази, інгібітори тирозинкінази, наприклад, інгібітори родини епідермального фактора росту (наприклад, інгібітори тирозинкінази родини EGFR (рецептор епідермального фактора росту), такі як N-(3-хлор-4-фторфеніл)-7-метокси-6-(3-морфолінопропокси)хіназолін-4-амін (гефитиніб, AZD1839), N-(3-етинілфеніл)-6,7-біс(2-

метоксисетокси)хіназолін-4-амін (ерлотиніб, OSI-774) і 6-акриламід-N-(3-хлор-4-фторфеніл)-7-(3-морфолінопропокси)хіназолін-4-амін (CI 1033)) і інгібітори серин/треонінкінази); і

(iii) антипроліферативні/антинеопластичні лікарські засоби і їх комбінації, використовувані в медичній онкології, такі як антиметаболіти (наприклад, антифолати подібні метотрексату, фторпіримідини подібні 5-фторурацилу, тегафір, аналоги пурину й аденозину, цитозинарабінозид); протипухлинні антибіотики (наприклад, антрацикліни подібні адриаміцину, блеоміцину, доксорубіцину, даунорубіцину, епірубіцину і ідарубіцину, мітоміцин-С, дактономіцин, митраміцин); похідні платини (наприклад, цисплатин, карбоплатин); алкілу вальні агенти (наприклад, азотистий іприт, мелфалан, хлорамбуцил, бузулфан, циклофосфамід, іфосфамід, нітросечовина, тіотепа); антимітотичні агенти (наприклад, алкалоїди барвінку подібні вінкристину, вінбластину, віндесину, вінорелбіну, і таксоїди подібні токсолу, таксотеру); інгібітори топоізомерази (наприклад, епіподофілотоксини подібні етопозиду і теніпозиду, амсакрин, топотекан, камптотецин, а також іринотекан); також ферменти (наприклад, аспарагіназа); і інгібітори тимідилатсинтази (наприклад, ралтитрексед); і додатковими типами хіміотерапевтичних агентів є:

(iv) модифікатори біологічної відповіді (наприклад, інтерферон);

(v) антитіла (наприклад, едреколомаб);

(vi) антисмислові терапії, наприклад, що спрямовані на цілі згадані вище, такі як ISIS 2503, антисмислова анти-gas;

(vii) геннотерапевтичні підходи включаючи, наприклад, підходи по заміні аберантних генів, таких як аберантний p53 або аберантний BRCA1 або BRCA2, підходи GDEPT (пролікарська терапія із застосуванням геннаправленого ферменту), такі як застосування цитозиндеамінази, тимідинкінази або бактеріальної нітроредуктази і підходи спрямовані на збільшення толерантності пацієнта до хімотерапії або радіотерапії, такі як генна терапія спрямована на збільшення резистентності до багатьох лікарських засобів; і

(viii) імунотерапевтичні підходи, включаючи, наприклад, ex-vivo і in vivo підходи по збільшенню імуногенності пухлинних клітин пацієнта, такі як трансфекція цитокінами, такими як інтерлейкін 2, інтерлейкін 4 або фактор стимулюючий ріст гранулоцит-макрофагових колоній, підходи спрямовані на зменшення енергії Т-клітин, підходи що використовують трансфіковані імунні клітини, такі як цитокін-трансфіковані дендритні лінії клітин, підходи, що використовують, цитокін-трансфіковані пухлинні клітини і підходи, що використовують анти-ідіопатичні антитіла.

Наприклад, таке комбіноване лікування може бути здійснене шляхом одночасного, послідовного або роздільного введення малеатної солі AZD2171, як визначено тут раніше, і васкулярно націленого агента описаного в WO 99/02166, такого як N-ацетилколінол-О-фосфат (Приклад 1 WO 99/02166).

З WO 01/74360 відомо, що антиангіогенні агенти можуть бути об'єднані з антигіпертензивними агентами. Сіль представленого винаходу також

може бути введена в комбінації з антигіпертензивним агентом. Антигіпертензивним агентом є агент, що знижує тиск крові, дивіться WO 01/74360, що включений сюди як посилання.

Таким чином, відповідно до представленого винаходу забезпечується спосіб лікування захворювання зв'язаного з ангіогенезом, що включає введення ефективної кількості комбінації малеатної солі AZD2171, як визначено тут раніше, і антигіпертензивного агента теплокровній тварині, такий як людина.

У відповідності з наступним аспектом представленого винаходу, забезпечується застосування комбінації малеатної солі AZD2171, як визначено тут раніше, і антигіпертензивного агента при виробництві медикаменту для лікування захворювання зв'язаного з ангіогенезом у теплокровної тварини, такої як людина.

У відповідності з наступним аспектом представленого винаходу, забезпечується фармацевтична композиція, що містить малеатну сіль AZD2171, як визначено тут раніше, і антигіпертензивний агент для лікування захворювання зв'язаного з ангіогенезом у теплокровної тварини, такої як людина.

У відповідності з наступним аспектом представленого винаходу, забезпечується спосіб продукування ангіогенної дії і/або зниження васкулярної проникності у теплокровної тварини, такої як людина, що потребує такого лікування, що включає введення згаданий тварині ефективної кількості малеатної солі AZD2171, як визначено тут раніше, і антигіпертензивного агента.

У відповідності з наступним аспектом представленого винаходу, забезпечується застосування комбінації малеатної солі AZD2171, як визначено тут раніше, і антигіпертензивного агента при виробництві медикаменту, що продукує ангіогенну дію і/або що знижує васкулярну проникність у теплокровної тварини, такої як людина.

Переважаючими антигіпертензивними агентами є блокатори кальцієвих каналів, інгібітори ангіотензинконвертуючого ферменту (ACE інгібітори), антагоністи рецептора ангіотензину II (A-II антагоністи), діуретики, блокатори бета-адренергічного рецептора (β-блокатори), вазодилатори і блокатори альфа-адренергічного рецептора (α-блокатори). Особливо переважними антигіпертензивними агентами є блокатори кальцієвих каналів, інгібітори ангіотензинконвертуючого ферменту (ACE інгібітори), антагоністи рецептора ангіотензину II (A-II антагоністи) і блокатори бета-адренергічного рецептора (β-блокатори), найбільш переважними є блокатори кальцієвих каналів.

Як зазначено вище, малеатна сіль AZD2171 становить інтерес завдяки її антиангіогенній дії і/або здатності знижувати васкулярну проникність. Малеатна сіль AZD2171, як очікується, буде корисна при лікуванні широкого переліку захворювань включаючи: рак, діабет, псоріаз, ревматоїдний артрит, саркома Капосі, гемангіома, лімфоедема, гостра і хронічна нефропатія, атерома, артеріальний рестеноз, аутоімунні захворювання, гостре запалення, утворення надмірних рубців і спайок, ендометріоз, лімфоедема, дисфункціональна маткова кровотеча і захворювання очей із проліферацією ретинальних судин, включаючи макулярну

дегенерацію. Рак може уражати будь-яку тканину і включає лейкомію, множинну мієлому і лімфому. Зокрема, такі сполуки винаходу, як очікується, переважно сповільнюють ріст первинних і рецидивних солідних пухлин, наприклад, товстої кишки, грудей, простати, легень і шкіри. Більш конкретно, такі сполуки винаходу, як очікується, інгібують будь-які форми раку зв'язаного з VEGF включаючи лейкомію, множинну мієлому і лімфому, а також, наприклад, ріст первинних і рецидивних солідних пухлин, що пов'язаний з VEGF, особливо тих пухлин, ріст і поширення яких сильно залежить від VEGF, включаючи, наприклад, деякі пухлини товстої кишки, грудей, простати, легень, мозку, вульви і шкіри.

На додавання до їх застосування в терапевтичній медицині, малеатні солі AZD2171, як визначено тут раніше, також корисні як фармакологічні інструменти при дослідженні і стандартизації *in vitro* і *in vivo* систем тестування для оцінки дії інгібіторів VEGF, активності рецептора тирозинкінази у лабораторних тварин, таких як кішки, собаки, кролики, мавпи, пацюки і миші, як частина дослідження нових терапевтичних агентів.

Далі приведені дослідження описані в WO 00/47212 і використовувані для 5 дослідження AZD2171:

(а) Тест по інгібуванню *In Vitro* рецептора тирозинкінази Це дослідження дозволяє визначити здатність сполуки, що тестується, інгібувати активність тирозинкінази. ДНК, що кодує цитоплазматичні домени рецептора VEGF, FGF або EGF, можна одержати за допомогою повного синтезу гена (Edwards M, International Biotechnology Lab 5(3), 19-25, 1987) або шляхом клонування. Вони можуть бути експресовані в придатній експресійній системі з одержанням поліпептиду з активністю тирозинкінази. Наприклад, було знайдено, що цитоплазматичні домени рецептора VEGF, FGF і EGF, що були отримані шляхом експресування рекомбінантного протеїну в клітинах комах, виявляють значну активність тирозинкінази. У випадку VEGF рецептора Flt-1 (інвентарний номер у банку генів X51602), ДНК фрагмент 1,7 kb, що кодує найбільший цитоплазматичний домен, що починається з метіоніну 783 і включає термінальний кодон, описується Shibuya et al (Oncogene, 1990, 5: 519-524), був виділений із кДНК і клонований у змішаній формі бакуловірусного вектора (наприклад, pAcYMI (дивиться The Baculovirus Expression System: A Laboratory Guide, L.A. King і R. D. Possee, Chapman і Hall, 1992), або pAc360, або pBlueBacHis (доступний від Invitrogen Corporation)). Цим рекомбінантним конструктом трансфекували клітини комах (наприклад, *Spodoptera frugiperda* 21(Sf21)) з вірусної ДНК (eg Pharmingen BaculoGold) з одержанням рекомбінантного бакуловіруса. Деталі способів зборки рекомбінантних молекул ДНК, одержання і застосування рекомбінантного бакуловіруса можна знайти в стандартних текстах, наприклад, Sambrook et al, 1989, Molecular cloning - A Laboratory Manual, 2nd edition, Cold Spring Harbour Laboratory Press and O'Reilly et al, 1992, Baculovirus Expression Vectors - A Laboratory Manual, W. H. Freeman and Co, New York). Для KDR (інвентарний номер у банку генів

L04947), цитоплазматичний фрагмент, що починається з метіоніну 806, був клонований і експресований аналогічним чином.

Для експресії активності cFlt-1 тирозинкінази, Sf21 клітини інфікували тромбоциточистим рекомбінантним вірусом cFlt-1 із множинністю зараження 3 і збирали клітини через 48 годин. Зібрані клітини промивали холодним забуференим фосфатом розчином саліну (PBS) (10 mM фосфату натрію pH 7,4, 138 mM хлориду натрію, 2,7 mM хлориду калію), потім ре суспендували в охолодженному льодом HNTG/PMSF (20 mM Hepes pH 7,5, 150 mM хлориду натрію, 10% о/о гліцерину, 1% о/о Triton X100, 1,5 mM хлориду магнію, 1 mM етиленглікольбісф-аміноетилловий етеру) N,N,N',N'-тетраоцтової кислоти (EGTA), 1 mM PMSF (фенілметилсульфонілфториду); PMSF додають тільки перед застосуванням у 10 вигляді свіжеодержаного 100 mM розчину в метанолі) використовуючи 1 мл HNTG/PMSF на 10 мільйонів клітин. Суспензію центрифугували протягом 10 хвилин при 13000 об/хв при 4 °C, надосадкову рідину (готовий фермент) видаляли і зберігали у вигляді аліквоти при -70 °C. Кожну нову партію готового ферменту титрували в дослідженні використовуючи розріджувач для ферменту (100 mM 15 Hepes pH 7,4, 0,2 mM ортованадату натрію, 0,1% о/о Triton X100, 0,2 mM дитіотреїтол). Для типової партії, готовий фермент розводять 1 до 2000 розріджувачем для ферменту і 50 мкл розріджувача для ферменту використовують у кожній лунці дослідження.

Розчин готового субстрату одержували з випадкового співполімеру, що 20 містить тирозин, наприклад, Poly (Glu, Ala, Tyr) 6:3:1 (Sigma P3899), зберігали як 1 мг/мл готовий розчин у PBS при -20 °C і розводили 1 до 500 PBS для нанесення на планшети.

За день до дослідження 100 мкл розчину розведеного субстрату розділяли на всі лунки досліджуваних планшетів (96-лункові імунопланшети Nunc maxisorp), що 25 закривали і залишали на ніч при 4 °C.

У день дослідження, розчин субстрату відокремлювали і лунки досліджуваного планшета один раз промивали PBST (PBS вмісний 0,05% о/о Tween 20) і один раз 50 mM Hepes pH 7,4.

Сполуки, що тестуються, розводили 10% диметилсульфоксидом (ДМСО) і 25 мкл розведеної сполуки переносили в лунки промитих досліджуваних планшетів. "Загальні" контрольні лунки містили 10% ДМСО замість сполуки.

Двадцять п'ять мікролітрів 40 mM хлориду марганцю (II), що містять 8 мкМ аденозин-5'-трифосфату (АТФ) додавали до всіх тестуємих лунок, за винятком "порожніх" контрольних лунок, що містили хлорид марганцю (II) без АТФ. Для початку реакцій до кожної лунки додавали 50 мкл свіжерозведеного ферменту і планшети інкубували при кімнатній температурі протягом 20 хвилин. Рідину 5 відокремлювали і лунки двічі промивали PBST. До кожної лунки додавали сто мікролітрів антитіла миші антифосфотирозину Ig (Upstate Biotechnology Inc. продукт 05-321), розводили 1 до 6000 PBST, що містить 0,5% м/о бичачого сироваткового альбуміну (BSA), і планшети інкубували протягом 1 години при кімнатній температурі і по-

тім відокремлювали рідину і лунки двічі промивали PBST. До кожної лунки додавали сто мікролітрів пероксидази ложечниці приморської (HKP)-зв'язаної з антимишачим Ig антитілом вівці (Amersham продукт NXA 931), розведеним 1 до 500 PBST, що містить 0,5% м/о BSA, інкубували протягом 1 години при кімнатній температурі і потім відокремлювали рідину і двічі промивали PBST. До кожної лунки додавали сто мікролітрів розчину 2,2'-азино-біс(3-етилбензтіазолін-6-сульфонової кислоти) (ABTS), свіжеодержаного використовуючи одну 50 мг таблетку ABTS (Boehringer 1204 521) у 50 мл свіжеодержаного 50 мМ фосфат-цитратного буфера pH 5,0 + 0,03% перборату натрію (одержували з 1 капсули, що містить фосфат-цитратний буфер з перборатом натрію (PCSB) (Sigma P4922) на 100 мл дистильованої води). Планшети потім інкубували протягом 20-60 хвилин при кімнатній температурі до значення оптичної густоти "порожніх" контрольних лунок, вимірюваному при 405 нм використовуючи спектрофотометричний зчитувач планшетів, приблизно 1,0. Контрольні значення "порожніх" (немає ATP) і "загальних" (немає сполуки) лунок використовували для визначення інтервалу розведення сполуки, що тестується, що дають 50% інгібування активності ферменту.

(б) In Vitro дослідження HUVEC проліферації

Це дослідження дозволяє визначити здатність сполуки, що тестується інгібувати проліферацію стимульовану фактором росту ендотеліальних клітин пуповинної вени людини (HUVEC).

HUVEC клітини виділяли в MCDB 131 (Gibco BRL) + 7,5% о/о фетальної телячої сироватки (FCS) і наносили на планшет (за 2 - 8 проходжень), у MCDB 131 + 2% о/о FCS + 3 мкг/мл гепарину + 1 мкг/мл гідрокортизону, у концентрації 1000 клітин/лунку на 96 лункових планшетах. Після мінімум 4 годин вони доповнювались VEGF (3 нг/мл) і сполукою. Культури інкубували протягом 4 днів при 37 °C з 7,5% CO₂. На 4 день культури обробляли 1 мCi/лунку тритійованим-тимідином (Amersham product TRA 61) і інкубували протягом 4 годин. Клітини збирали використовуючи збирач клітин для 96-лункового планшета (Tomtek) і потім досліджували на включення тритію використовуючи планшетний бета-лічильник. Включення радіоактивності в клітини, виражали в їх (імпульсів на хвилину), використовували для вимірювання інгібування сполуками проліферації клітин стимульованої фактором росту. Цю методологію також використовували для оцінки дії сполук на базальний HUVEC ріст (тобто, проліферація ендотеліальних клітин у MCDB 131 + 2% о/о FCS + 3 мкг/мл гепарину + 1 мкг/мл гідрокортизону без додавання екзогенного VEGF).

(в) In Vivo модель солідної пухлини Цей тест вимірює здатність сполук інгібувати ріст солідної пухлини.

Ксенотрансплантати пухлини CaLu-6 вводили в бік самок атомічних швейцарських пі/пи мишей за допомогою підшкірної ін'єкції 1x10⁶ клітин CaLu-6/миші в 100 мкл 50% (о/о) розчину Матригеля в сироватковільному культуральному середовищі. Через десять днів після імплантації клітин, мишей розділяли на групи по 8-10 тварин, для того щоб

одержати порівняні групи із середніми значеннями об'ємів. Вимірювали пухлини використовуючи кронциркуль Верньє і розраховували об'єми як: $(l \times w) \times V(l \times w) \times (\pi/6)$, де l є найбільш довгим діаметром і w є діаметром перпендикулярним найбільш довгому. Сполуки, що тестуються, вводили перорально один раз на день протягом мінімум 21 дня, а контрольні тварини одержували розріджувач сполуки. Розміри пухлин вимірювали двічі в тиждень. Розраховували рівень інгібування росту шляхом порівняння середнього об'єму пухлини контрольної групи з групою що зазнала лікування використовуючи Т тест Студента і/або тест рангової суми Манна-Уїтні. Інгібувальна дія досліджуваних сполук розглядалося як значна у випадку, коли $p < 0,05$.

Малеатну сіль AZD2171, як визначено тут раніше, можна одержати за допомогою відомих методик застосовуваних для одержання хімічно подібних сполук. Такими методиками є, наприклад, методики показані в міжнародній заявці № WO 00/47212, що включена сюди як посилання. Такі методики включають також, наприклад, твердофазний синтез. Такі методики складають наступний аспект винаходу й описуються тут далі. Необхідні вихідні матеріали можна одержати за допомогою стандартних процедур органічної хімії. Вільну основу AZD2171 можна одержати відповідно до методик описаних в WO 00/47212, дивиться зокрема Приклад 240 WO 00/47212. Альтернативно, необхідні вихідні матеріали можна одержати за допомогою методик аналогічних описаним і які знаходяться в рамках знань середнього фахівця в органічній хімії.

Приведені далі способи (а) (б) і (в) забезпечують наступне втілення представленого винаходу.

Синтез Форми А maleатної солі AZD2171

(а) Такий спосіб забезпечує наступний аспект представленого винаходу і включає, наприклад, наступні стадії:

(i) розчинення вільної основи AZD2171 в органічному розчиннику з утворенням розчину;

(ii) додавання водного розчину maleїнової кислоти або додавання розчину maleїнової кислоти в органічному розчиннику;

(iii) забезпечення самовільного зародкоутворення;

(iv) необов'язково, відділення кристалічної суміші Форм А і В AZD2171, що утворюються в такий спосіб;

(v) суспендування суміші в розчиннику, наприклад, метанолі, до повного перетворення maleату AZD2171 у Форму А, (що може бути визначено по дифракції рентгенівського випромінювання на порошок), наприклад, це може продовжуватися протягом 4 днів; і 25

(vi) виділення твердої кристалічної речовини, що утворилась в такий спосіб.

(б) Інший такий спосіб забезпечує наступний аспект представленого винаходу і включає, наприклад, наступні стадії:

(i) розчинення вільної основи AZD2171 в органічному розчиннику з утворенням розчину;

(ii) додавання водного розчину maleїнової кислоти або додавання розчину maleїнової кислоти в органічному розчиннику;

(iii) одержання розчину, наприклад, шляхом нагрівання або додавання додаткової кількості розчинника, і внесення затравки Форми А малеату AZD2171 для ініціації кристалізації Форми А малеату AZD2171; і (iv) виділення твердої кристалічної речовини, що утворилась в такий спосіб. 5 Для частини (i) способів (а) і (б), суміш може, якщо необхідно, нагріватися до температури кипіння із зворотним холодильником для розчинення твердих речовин. Альтернативно, суміш може, наприклад, нагріватися до температури менше ніж температура кипіння розчинника, за умови, що розчиняються більш-менш усі тверді матеріали. Повинно бути зрозуміло, що незначні кількості нерозчинного 10 матеріалу можуть бути вилучені фільтруванням нагрітої суміші.

Для частини (i) способів (а) і (б), органічним розчинником переважно є спирт, наприклад, метанол або ізопропанол.

Для частини (ii) способів (а) і (б), органічним розчинником переважно є спирт, наприклад, метанол. 15 (в) Синтез Форми В малеатної солі AZD2171

Такий спосіб забезпечує наступний аспект представленого винаходу і включає, наприклад, наступні стадії:

(i) розчинення малеату AZD2171 в органічному розчиннику з утворенням розчину; 20 (ii) додавання розчину до розчинника, у якому малеат AZD2171 має розчинність нижче, ніж у NMP, наприклад, толуол або етилацетат; (iii) кристалізацію Форми В малеату AZD2171; і (iv) виділення твердої кристалічної речовини, що утворилась в такий спосіб.

У (в) переважним органічним розчинником є розчинник з високою розчинною здатністю, такий як 1-метил-2-піролідінон.

Для частини (i) способу (в), суміш може, якщо необхідно, нагріватися до температури кипіння зі зворотним холодильником для розчинення твердих речовин. Альтернативно, суміш може, наприклад, нагріватися до температури менше ніж температура кипіння розчинника, за умови, що розчиняються більш-менш 30 усі тверді матеріали. Повинно бути зрозуміло, що незначні кількості нерозчинного матеріалу можуть бути вилучені фільтруванням нагрітої суміші.

У (а), (б) і (в) вище, тверда кристалічна речовина, що утворюється в такий спосіб, може бути виділена за допомогою звичайних способів, наприклад, за допомогою фільтрування.

Винахід далі ілюструється за допомогою необмежуваних Прикладів, даних і 5 Фігур, у яких, якщо не зазначено інше: -

(i) упарювання проводили на роторному випарнику у вакуумі й обробку проводили після видалення твердих речовин, що залишилися, таких як осушувачі, за допомогою фільтрування;

(ii) виходи приведені тільки для ілюстрації і не обов'язково є максимально 10 можливими;

(iii) температури плавлення не коректували і визначали використовуючи прилад Mettler DSC820e;

(iv) структури кінцевих продуктів формули I підтверджували за допомогою ядерного (звичайно, протонного) магнітного резонансу (ЯМР) і маспе-

ктрів; значення хімічних зрушень спектрів протонного магнітного резонансу вимірювали по шкалі дельта і мультиплетність піків була наступною: s, синглет; d, дублет; t, триплет; m, мультиплет; br, широкий; q, квартет, quin, квінтет; усі спектри знімали на Bruker DPX 400 МГц при температурі 300K у d₆-DMCO, 16 сканувань, частота повторення імпульсів 10 секунд;

(v) проміжні сполуки спеціально цілком на характеризували і чистоту оцінювали за допомогою ЯМР аналізу; і

(vi) використовували наступні аббревіатури: - DMCO - диметилсульфоксид

NMP - 1-метил-2-піролідінон

Приклад 1; Форма А малеату AZD2171

В інертній атмосфері азоту неочищену вільну основу AZD2171 (4,52 г), (одержували, наприклад, як описано в Прикладі 240 WO 00/47212) суспендували в ізопропанолі (58,8 мл). Суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 15 хвилин одержуючи прозорий темний розчин. Суміш охолоджували до 75° C і додавали вугілля (0,226 г). Суміш знову нагрівали зі зворотним холодильником і кип'ятили зі зворотним холодильником протягом години. Суміш фільтрували гарячою. Залишок вугілля на фільтрі промивали гарячим ізопропанолом (9 мл). Температуру об'єданого фільтрату і промивного розчину доводили до 55 °C і по краплях протягом 5 хвилин додавали попередньо фільтрований розчин малеїнової кислоти (1,173 г) у воді (2,71 мл). Неочищену вільну основу, що починала 5 кристалізуватися, розчинялась під час додавання. Додавали промивну воду (0,9 мл). Суміш витримували при 55 °C протягом 15 хвилин і вносили затравку Форми А малеату AZD2171 (0,023 г). Суміш витримували при 55 °C протягом 4 годин. Під час 4 годинні витримування кристалізація встановлювалася. Суміш охолоджували до 0 °C протягом 8 годин. Суміш витримували при 0 °C протягом мінімум 8 годин. Суміш фільтрували. Залишок промивали ізопропанолом (9 мл). Тверду речовину сушили у вакуумній печі при 50 °C одержуючи 4-([4-фтор-2-метил-1H-індол-5-іл]окси)-6-метокси-7-(3-(піролідин-1-іл)пропокси)хіназоліну малеат, Форма А.

¹H ЯМР спектр: (400 МГц, DMCO): 11,36 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,43 (s, Ш), 7,18 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,25 (s, 1H), 6,04 (s, 2H), 4,33 (t, 2H), 4,02 (s, 15 3H), 3,26-3,3,70 (b, 4H), 2,44, (s, 3H), 2,24 (m, 2H), 2,02 (m, 4H).

Тпл.: ДСК аналіз: початок плавлення при 198,3 °C і пік при 200,08 °C

Приклад 2: Форма А малеату AZD2171

В інертній атмосфері азоту неочищену вільну основу AZD2171 (23,0 г), (одержували, наприклад, як описано в Прикладі 240 WO 00/47212) суспендували в метанолі (223 мл) у колбі 1. Суміш дегазували шляхом витримування у вакуумі і потім заміняли вакуумом азотом. Це повторювали п'ять разів. Суспензію потім нагрівали до температури кипіння зі зворотним холодильником і витримували протягом 15 хвилин одержуючи прозорий темнокоричневий розчин. Розчин охолоджували до 60 °C і потім фільтрували через шар Целіту® (4,00 г) у колбу 2.

Шар Целіту® промивали гарячим (60 °C) метанолом (78 мл), фільтрат знову переносили в колбу 2.

У колбу 1 вводили метанол (111 мл), що був охолоджений до 0°C. У колбу 1 потім вводили малеїнову кислоту (5,50 г) і суміш перемішували при 0°C протягом 15 хвилин до розчинення малеїнової кислоти.

Вміст колби 1 переносили в колбу 2 через прохідний фільтр підтримуючи в цей час температуру вище 52 °C. У колбу 2 при 55 °C вносили заправку Форми А малеату AZD2171 (0,0454 г) і суміш витримували при 55 °C протягом 3 годин. Суміш потім охолоджували до 40 °C протягом 7 годин, потім охолоджували далі до -5 °C протягом 6 годин. Тверду речовину фільтрували і промивали метанолом (100 мл) при -5 °C. Продукт сушили у вакуумній печі протягом 24 годин одержуючи 4-5 ([4-фтор-2-метил-1Н-індол-5-іл]окси)-6-метокси-7-(3-(піролідин-1-іл)пропокси)хіназоліну малеат, Форма А.

Приклад 3: Форма В малеату AZD2171

Форму А малеату AZD2171 (2,31 г) розчиняли в гарячому (~50 °C) NMP. Цей розчин по краплях протягом 2 хвилин додавали до толуолу (23 мл) кімнатної температури. Матеріал спочатку випадав в осад як тверда речовина, що потім ставала маслом і потім знову тверділа. Після перемішування протягом 10 хвилин при кімнатній температурі, тверду речовину відфільтровували і промивали толуолом (10 мл). Тверду речовину сушили у вакуумній печі при кімнатній 15 температурі протягом ночі одержуючи 4-((4-фтор-2-метил-1Н-індол-5-іл)окси)-6-метокси-7-(3-(піролідин-1-іл)пропокси)хіназоліну малеат, Форма В.

Тпл.: ДСК аналіз: початок плавлення при 194,43 °C і пік при 195,97 °C

Короткий опис малюнків

Фігура 1: ДСК і ТГА термограми для моногідрату вільної основи AZD2171 - з температурою в °C нанесеній на горизонтальній вісі і тепловий потік/% втрати маси на вертикальній вісі

Фігура 2: Рентгенограма на порошок для вільної основи AZD2171 - зі значеннями нанесеними на горизонтальній вісі і відносній лінійній інтенсивності (імпульсів) нанесеній на вертикальній вісі.

Фігура 3: Рентгенограма на порошок для моногідрату вільної основи AZD2171 нагрітого до 100 °C - зі значеннями 2θ нанесеними на горизонтальній вісі і відносній лінійній інтенсивності (імпульсів) нанесеній на вертикальній вісі.

Фігура 4: Рентгенограма на порошок для здрібної вільної основи AZD2171 - зі значеннями 2θ нанесеними на горизонтальній вісі і відносній лінійній інтенсивності (імпульсів) нанесеній на вертикальній вісі.

Фігура 5: Рентгенограма на порошок для Форми А малеатної солі AZD2171 - зі значеннями 2θ нанесеними на горизонтальній вісі і відносній лінійній інтенсивності (імпульсів) нанесеній на вертикальній вісі.

Фігура 6: ДСК термограма для Форми А малеату AZD2171 - з температурою в °C нанесеній на горизонтальній вісі й ендотермічному тепловому потоці (мілівати 5 (мВ)) нанесеним на вертикальній вісі.

Фігура 7: Ізотерма сорбції пар при 25 °C Форми А малеату AZD2171 - з цільовою відносною вологістю (ВВ) (%) нанесеній на горизонтальній вісі і зміною сухої маси (%) нанесеним на вертикальній вісі.

Фігура 8: Рентгенограма на порошок Форми В малеатної солі AZD2171 - зі 10 значеннями 2θ нанесеними на горизонтальній вісі і відносній лінійній інтенсивності (імпульсів) нанесеній на вертикальній вісі.

Фігура 9: ДСК термограма для Форми В малеату AZD2171 - з температурою в °C нанесеній на горизонтальній вісі й ендотермічному тепловому потоці (мілівати (мВ)) нанесеним на вертикальній вісі. Фігура 10: Рентгенограма на порошок для експериментальної суспензії малеату AZD2171 зі значеннями 2θ нанесеними на горизонтальній вісі і відносній лінійній інтенсивності (імпульсів) нанесеній на вертикальній вісі.

Деталі використовуваних методик

Дифракція рентгенівського випромінювання на порошок

Таблиця 5

% Відносна інтенсивність*	Визначення
25 - 100	дс (дуже сильна)
10 - 25	с (сильна)
3 - 10	ср (середня)
1 - 3	сл (слабка)

* Відносні інтенсивності виводили з дифрактограм виміряних з фіксованими щільностями

Аналітичний прилад: Siemens D5000

Спектри дифракції рентгенівського випромінювання на порошок знімали шляхом внесення зразка кристалічної солі на підкладку з окремого крис-

тала кремнію (SSC) у приладі Siemens і розстелення зразка тонким шаром за допомогою предметного скла мікроскопа. Зразок обертати зі швидкістю 30 оборотів хвилину (до поліпшення

розрахункових статистичних даних) і опромінювали рентгенівським випромінюванням згенерованим довгофокусною мідною пробірною працюючою при 40 кВ і 40 мА з довжиною хвилі 1,5406 ангстрем. Коліміроване джерело рентгенівського випромінювання пропускали через автоматично дивергентнозмінювану щілину розташовану в V20, а відбите випромінювання орієнтували через 2 мм щілину розташовану навпроти і 0,2 мм детекторну щілину. Зразок опромінювали протягом 1 секунди на кожні 0,02 градуса зростання кута 2-тета (безперервна методика сканування) в інтервалі від 2 градусів до 40 градусів 2-тета у формі тета-тета. Час сканування складав 31 хвилину і 41 секунду. Прилад був оснащений сцинтиляційним лічильником, як детектором. Контрольні й отримані дані були отримані за допомогою робочої станції Dell Optiplex 686 NT 4.0 Workstation працюючої з програмним забезпеченням Diffract+. Фахівцям в області рентгенографії на порошку буде зрозуміло, що відносна інтенсивність піків може залежати від, наприклад, крупинок з розміром більше 30 мікронів і неоднорідності співвідношень, що можуть впливати на аналіз зразків. Фахівцям в даній області також повинно бути зрозуміло, що на розташування відображень може впливати точність розташування по висоті, на якій знаходиться зразок у дифрактометрі, і калібрування нуля дифрактометра. Незначний вплив також може вносити планарність поверхні зразка. Тому, приведені дані дифракційної картини не повинні розглядатися як абсолютні значення.

Просівання / Подрібнення

Вільну основу AZD2171 просівали перед подрібненням використовуючи 1 мм сито з нержавіючої сталі, основу використовували для одержання продукту і для ручної подачі безпосередньо в пристрій подрібнення. Просівали приблизно 7,5 г вільної основи AZD2171.

Використовували чистий S/S футерований 2" Microniser. Швидкість ручної подачі: приблизно 2/3 г на хвилину.

Розмелювання при тиску повітря в інтервалі 10/20 псі (0,67/1,33 атмосфер).

Тиск повітря при використанні ефекту Вентури в інтервалі 20/25 псі (1,33/1,67 атмосфер).

Динамічна сорбція вологи

Аналітичний інструмент: аналізатор динамічної сорбції вологи із системою виміру поверхні (Surface Measurements Systems Dynamic Vapour Sorption Analyser).

Приблизно 5 мг матеріалу, що містились в кварцовому тримачі, при 25 °C піддавали дії вологи атмосфери азоту з відносними значеннями відносної вологості (BV): 0, 20, 40, 60, 80, 95, 80, 60, 40, 20, 0% BV по два рази. Диференціальна скануюча калориметрія

Аналітичний інструмент: Mettler DSC820e.

Звичайно менше 5 мг матеріалу, що міститься в 40 мкл алюмінієвому піддоні з кришкою, що проколюється, нагрівали в інтервалі температур від 25 °C до 325 °C при постійній швидкості нагрівання 10 °C на хвилину. Як продувний газ використовували азот - швидкість потоку 100 мл на хвилину.

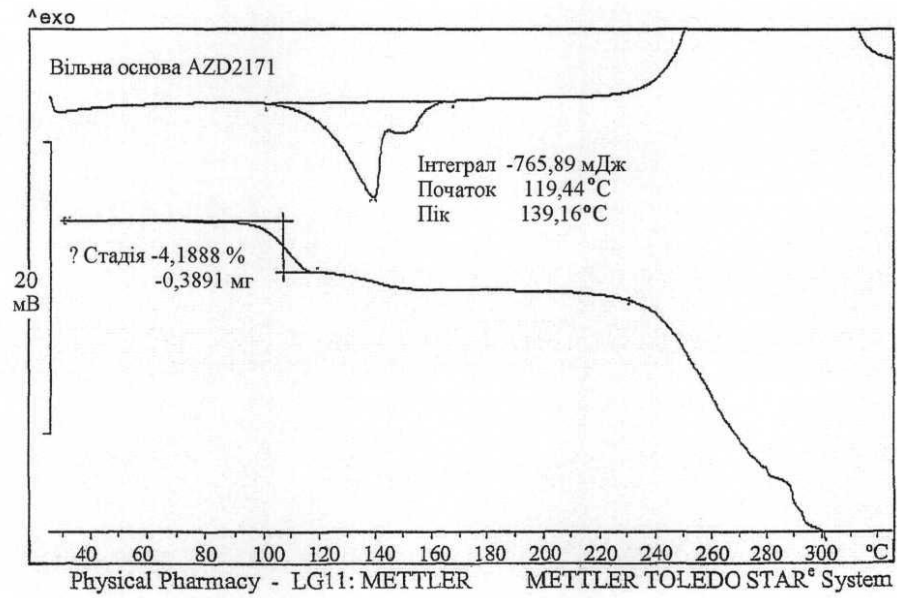
Термогравіметричний аналіз

Аналітичний інструмент: Mettler TG851. 15 Звичайно від 3 до 12 мг матеріалу, що міститься в 70 мкл тиглі виготовленому з оксиду алюмінію, нагрівали в інтервалі температур від 25 °C до 325 °C при постійній швидкості нагрівання 10 °C на хвилину. Як продувний газ використовували гелій - швидкість потоку 50 мл на хвилину.

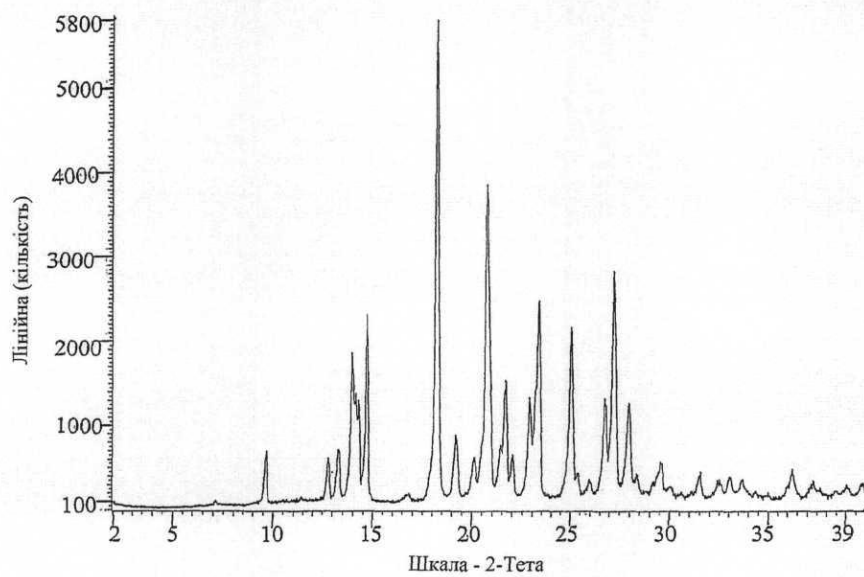
Визначення води по Карлу Фішеру

Аналітичний інструмент: Mitsubishi Moisture Meter CA-05.

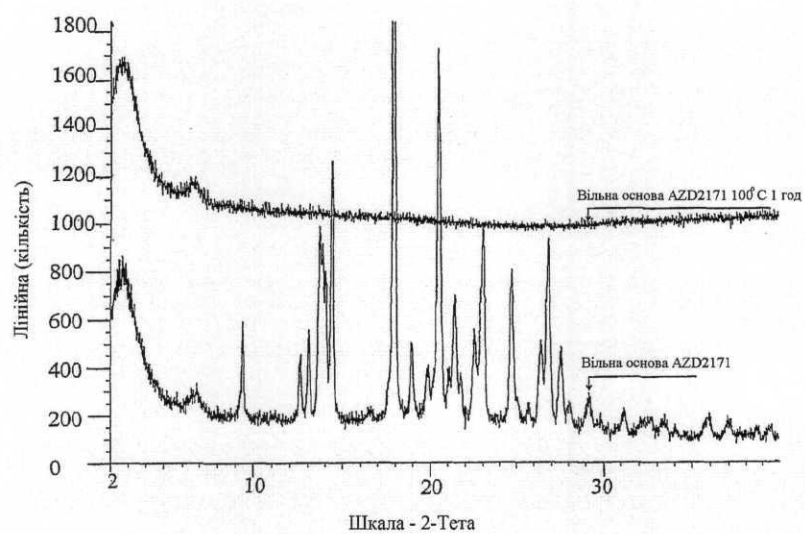
Звичайно використовували приблизно 50 мг матеріалу.



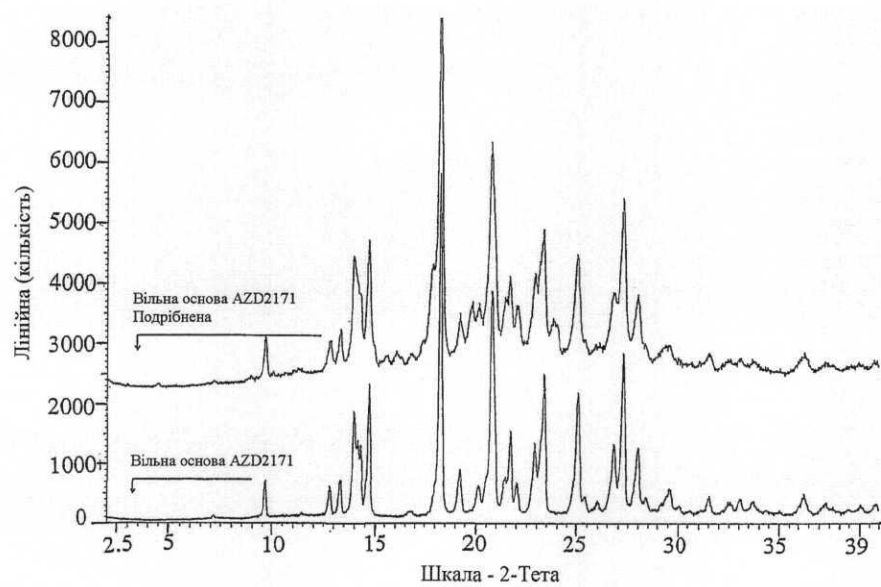
Фігура 1: ДСК і ТГА термограми для моногідрату вільної основи AZD2171



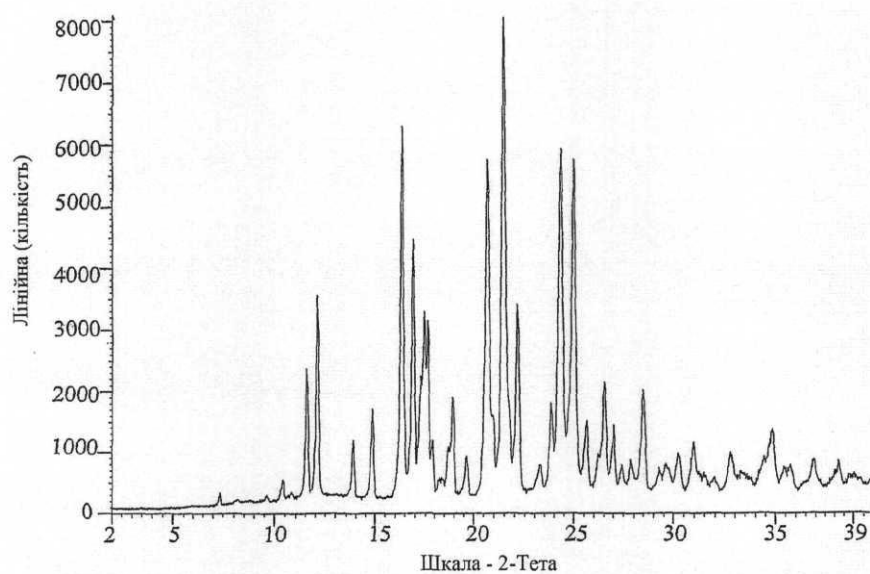
Фігура 2: Рентгенограма на порошку для вільної основи AZD2171



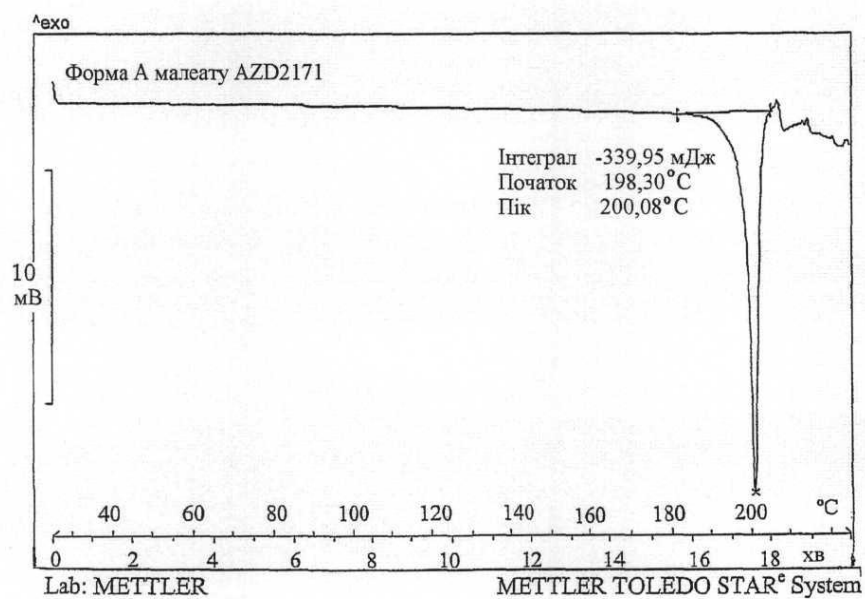
Фігура 3: Рентгенограма на порошку для моногідрату вільної основи
AZD2171 нагрітого до 100 °C



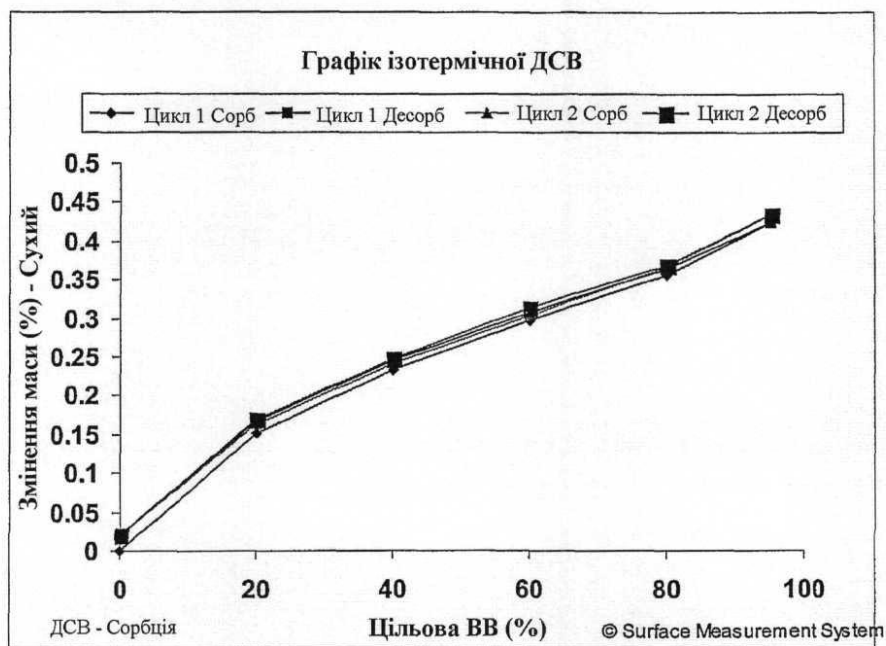
Фігура 4: Рентгенограма на порошку для подрібненої вільної основи
AZD2171



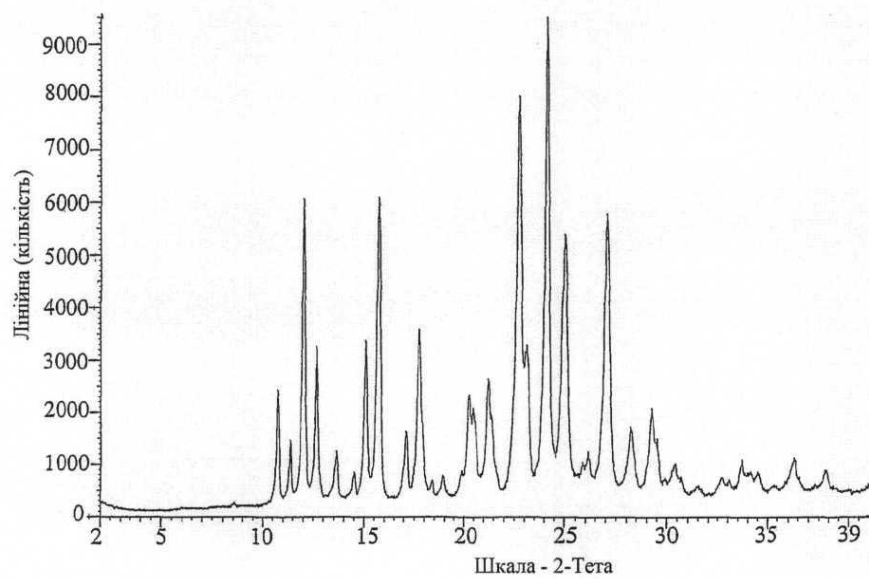
Фігура 5: Рентгенограма на порошку для Форми А малеатної солі AZD2171



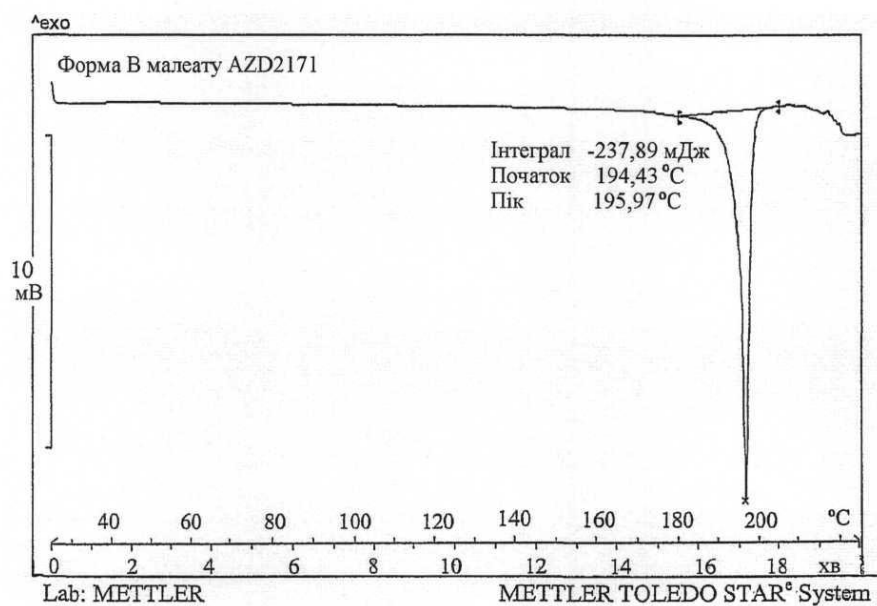
Фігура 6: ДСК термограма для Форми А малеату AZD2171



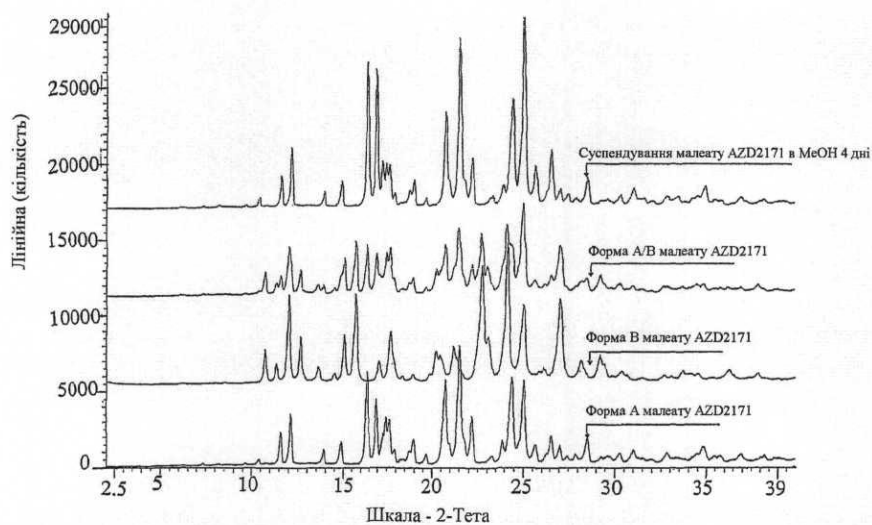
Фігура 7: Ізотерма сорбції пари при 25 °С Форми А малеату AZD2171



Фігура 8: Рентгенограма на порошку Форми В малеатної солі AZD2171



Фігура 9: ДСК термограма для Форми В малеату AZD2171



Фігура 10: Рентгенограма на порошку для експериментальної суспензії малеату AZD2171