



УКРАЇНА

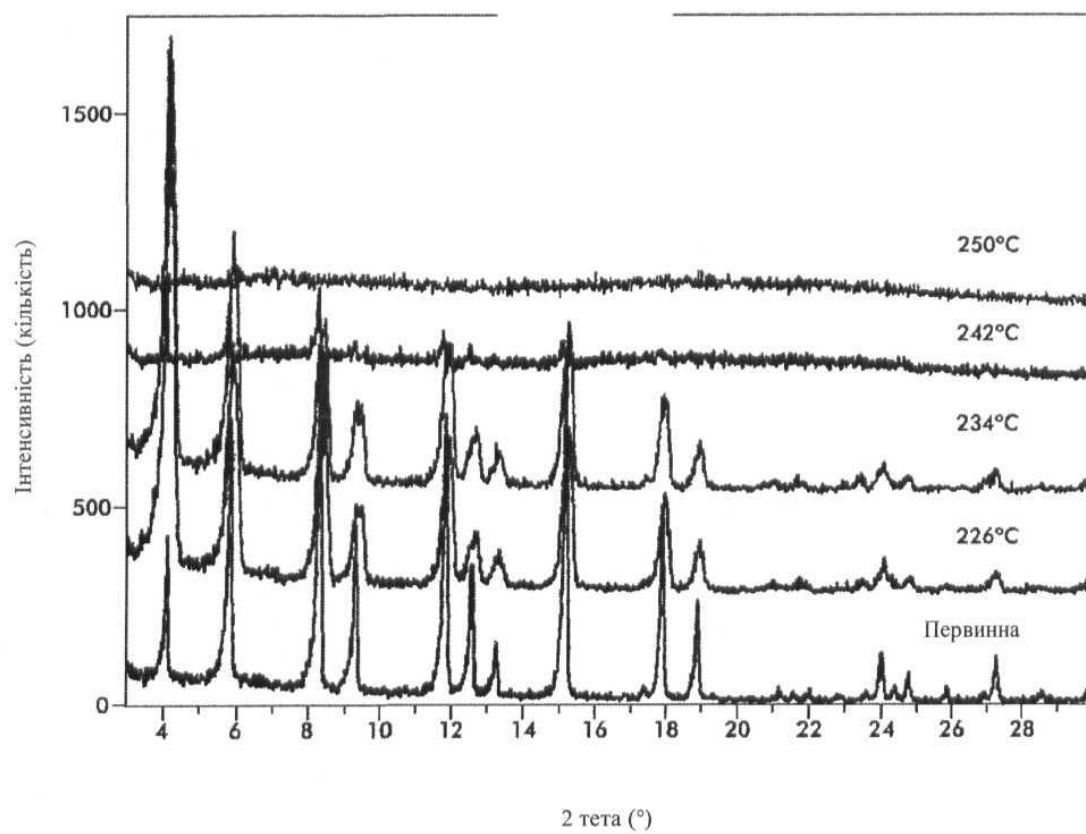
(19) **UA**  
(51) МПК(11) **110604**(13) **C2****C07D 487/04** (2006.01)**A61K 31/407** (2006.01)**A61P 25/28** (2006.01)ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки:	<b>а 2012 03501</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и):	<b>Бірлмейєр Стефен (US),</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки:	<b>25.08.2010</b>		<b>Крісті Майкл (US),</b>
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід:	<b>25.01.2016</b>		<b>Курвуазьє Лоран (US),</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>61/237,180</b>		<b>Філд Р. Скотт (US),</b>
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>26.08.2009</b>		<b>Холтіванджер Р. Кертіс (US),</b>
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	<b>US</b>		<b>Хі Лінлі (US),</b>
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку:	<b>25.06.2012, Бюл.№ 12</b>	<b>(73)</b> Власник(и):	<b>Джейкобс Мартін Дж. (US),</b>
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту:	<b>25.01.2016, Бюл.№ 2</b>		<b>Кресс Майкл (US),</b>
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	<b>РСТ/US2010/046671, 25.08.2010</b>		<b>Маккін Роберт Е. (US),</b>
		<b>(74)</b> Представник:	<b>Маурі Дейл Р. (US),</b>
			<b>Петрейтіс Джозеф (US),</b>
		<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	<b>Язданіан Мехран (US)</b>
			<b>СЕФАЛОН, ІНК.,</b>
			<b>41 Moores Road, P.O. Box 4011, Frazer, PA</b>
			<b>19355, United States of America (US)</b>
			<b>№115</b>
			<b>WO 2008063644 (A1), 29.05.2008</b>

**(54) КРИСТАЛІЧНА ФОРМА ПОЛІЦИКЛІЧНОЇ СПОЛУКИ****(57) Реферат:**

Альтернативні кристалічні форми сполуки I, відтворювані способи їх отримання і способи лікування пацієнтів з їх застосуванням.

UA 110604 C2



Фіг. 15

## ГАЛУЗЬ ТЕХНІКИ, ЯКОЇ СТОСУЄТЬСЯ ДАНИЙ ВІНАХІД

Даний винахід стосується композицій, які містять нові форми поліциклічної сполуки (яка називається в даному винаході сполукою I), відтворюваних способів її отримання і фармацевтичних композицій, які містять сполуку I.

## 5 РІВЕНЬ ТЕХНІКИ ДАНОГО ВІНАХОДУ

Активні фармацевтичні інгредієнти (API) можна отримати у вигляді ряду різних форм, наприклад, у вигляді хімічних похідних, сольватів, гідратів, співкристалів або солей. API можуть також бути аморфними, можуть мати різні кристалічні поліморфні форми або можуть існувати в різних сольватованих або гідратованих станах. Змінюючи форму API, можна змінювати його

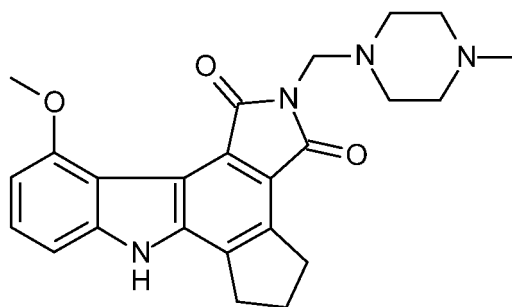
10 фізичні властивості. Наприклад, кристалічні поліморфні форми звичайно мають різну розчинність, так що більш термодинамічно стабільна поліморфна форма є менш розчинною, ніж менш термодинамічно стабільна поліморфна форма. Поліморфні форми можуть також відрізнятися по властивостях, таких як стабільність, біодоступність, структура, тиск парів, густина, колір і коефіцієнт стиснення. Відповідно, зміна кристалічного стану API являє собою

15 один з багатьох шляхів для зміни його фізичних і фармакологічних властивостей.

Полі(АДФ-рибозна) полімераза (PARP, яка також називається полі(АДФ-рибозна) синтетаза, або PARS) являє собою ядерний фермент, який каталізує синтез полі(АДФ-рибозних) ланцюгів з  $\text{NAD}^+$  у відповідь на розриви одноланцюжкової ДНК як частину процесу репарування ДНК (de Murcia, G; de Murcia, J.M. Poly(ADP-ribose) polymerase: a molecular nick-sensor. Trends Biochem.

20 Sci. 1994, 19,172-176; Alvarez-Gonzalez, R.; Pacheco-Rodriguez, G; Mendoza-Alvarez, H. Enzymology of ADP-ribose polymer synthesis. Mol. Cell. Biochem. 1994, 138, 33). Була висунена гіпотеза, що низькомолекулярні інгібітори PARP можуть грати потенційну роль в терапевтичному лікуванні нейродегенеративних захворювань, раку і інших пов'язаних з PARP і кіназою захворювань.

25 Специфічна інгібуюча PARP сполука, яка має хімічне позначення 4,5,6,7-тетрагідро-11-метокси-2-[(4-метил-1-піперазиніл)метил]-1H-циклопента[а]піроло[3,4-с]карбазол-1,3(2H)-діон, може бути придатна для лікування пухлин грудей і яєчника і в поєднанні з хіміотерапією або радіотерапією для лікування інших стійких до лікарських засобів видів раку. Дана сполука представлена наступною формулою (I):



(I)

30 і називається в даному винаході "сполукою I". Патент США 7122679 і 2006/0276497 описує сполуку I і її застосування.

Різні форми сполуки I мають різні температури плавлення, розчинність або швидкість розчинення; дані фізичні властивості, або окремо або в комбінації, можуть впливати, наприклад,

35 на біодоступність. У світлі потенційних переваг альтернативних форм API існує необхідність у виявленні і отриманні альтернативних форм сполуки I.

## СУТЬ ДАНОГО ВІНАХОДУ

Описані різні форми сполуки I, а також способи їх отримання. Наприклад, в даному винаході описані дві поліморфні форми безводних кристалічних форм (форми  $A_0$  і  $B_0$ ), три поліморфні

40 форми кристалічних моногідратних форм ( $HA_0$ ,  $HC_0$  і  $HD_0$ ) і дев'ять сольватів ( $S2_0$ ,  $S3_0$ ,  $S4_0$ ,  $S5_0$ ,  $S6_0$ ,  $S7_0$ ,  $S9_0$ ,  $S10_0$  і  $S12_0$ ). Також описані фармацевтичні композиції, що містять одну або більше з даних форм, а також фармацевтичні композиції, що додатково містять аморфну форму сполуки I ( $A_s$ ). Також описані фармацевтичні композиції, що містять одну або більше з даних форм, а також способи лікування, що використовують дані композиції.

45 Існують різні шляхи застосування фармацевтичних композицій даного винаходу, включаючи, але не обмежуючись, посилення протипухлинної активності радіації або хіміотерапевтичних засобів, які пошкоджують ДНК, (Griffin, R.J.; Curtin, N.J.; Newell, D.R.; Golding, B.T.; Durkacz, B.W.; Calvert, A.H. The role of inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase as resistance-modifying agents in cancer therapy. Biochemie 1995, 77, 408).

## КОРОТКИЙ ОПИС КРЕСЛЕНЬ

- На Фіг. 1 представлена рентгенівська порошкова дифрактограма (XRPD) форми  $A_0$ .  
 На Фіг. 2 представлена рентгенівська порошкова дифрактограма (XRPD) форми  $B_0$ .  
 На Фіг. 3 представлена рентгенівська порошкова дифрактограма (XRPD) форми  $HA_0$ .  
 5 На Фіг. 4 представлена рентгенівська порошкова дифрактограма (XRPD) форми  $HC_0$ .  
 На Фіг. 5 представлена рентгенівська порошкова дифрактограма (XRPD) форми  $HD_0$ .  
 На Фіг. 6 представлена рентгенівська порошкова дифрактограма (XRPD) форми  $S2_0$ .  
 На Фіг. 7 представлена рентгенівська порошкова дифрактограма (XRPD) форми  $S3_0$ .  
 На Фіг. 8 представлена рентгенівська порошкова дифрактограма (XRPD) форми  $S4_0$ .  
 10 На Фіг. 9 представлена рентгенівська порошкова дифрактограма (XRPD) форми  $S5_0$ .  
 На Фіг. 10 представлена рентгенівська порошкова дифрактограма (XRPD) форми  $S6_0$ .  
 На Фіг. 11 представлена рентгенівська порошкова дифрактограма (XRPD) форми  $S7_0$ .  
 На Фіг. 12 представлена рентгенівська порошкова дифрактограма (XRPD) форми  $S9_0$ .  
 На Фіг. 13 представлена рентгенівська порошкова дифрактограма (XRPD) форми  $S10_0$ .  
 15 На Фіг. 14 представлена рентгенівська порошкова дифрактограма (XRPD) форми  $S12_0$ .  
 На Фіг. 15 представлена рентгенівська порошкова дифрактограма із змінною температурою (VT-XRPD) форми  $A_0$ .  
 На Фіг. 16 представлено накладення термограми диференціальної скануючої калориметрії (ДСК) і термограми термогравіметричного аналізу (ТГА, TGA) форми  $A_0$ .  
 20 На Фіг. 17 представлений регулярний графік ізотерми при динамічній сорбції парів (ДСП, DVS) форми  $A_0$ .  
 На Фіг. 18 показані рентгенівські порошкові дифрактограми (XRPD) форми  $A_0$  перед і після аналізу за допомогою динамічної сорбції парів (ДСП).  
 На Фіг. 19 представлений нерегулярний графік ізотерми при динамічній сорбції парів (ДСП) форми  $A_0$ .  
 25 На Фіг. 20 представлений інфрачервоний спектр з Фур'є-перетворенням (FTIR) форми  $A_0$ .  
 На Фіг. 21 представлений раманівський спектр форми  $A_0$ .  
 На Фіг. 22 представлена рентгенівська порошкова дифрактограма із змінною температурою (VT-XRPD) форми  $B_0$ .  
 30 На Фіг. 23 представлено накладення термограми диференціальної скануючої калориметрії (ДСК, DSC) і термограми термогравіметричного аналізу (ТГА) форми  $B_0$ .  
 На Фіг. 24 представлено накладення термограми диференціальної скануючої калориметрії (ДСК) і термограми термогравіметричного аналізу (ТГА) форми  $HA_0$ .  
 На Фіг. 25 представлений графік ізотерми при динамічній сорбції парів (ДСП) форми  $HA_0$ .  
 35 На Фіг. 26 представлений інфрачервоний спектр з Фур'є-перетворенням (FTIR) форми  $HA_0$ .  
 На Фіг. 27 представлений раманівський спектр форми  $HA_0$ .  
 На Фіг. 28 представлено накладення термограми диференціальної скануючої калориметрії (ДСК) і термограми термогравіметричного аналізу (ТГА) форми  $HC_0$ .  
 На Фіг. 29 представлений регулярний графік ізотерми при динамічній сорбції парів (ДСП) форми  $HC_0$ .  
 40 На Фіг. 30 показані рентгенівські порошкові дифрактограми (XRPD) форми  $HC_0$  перед і після аналізу за допомогою динамічної сорбції парів (ДСП).  
 На Фіг. 31 представлений нерегулярний графік ізотерми при динамічній сорбції парів (ДСП) форми  $HC_0$ .  
 45 На Фіг. 32 представлений інфрачервоний спектр з Фур'є-перетворенням (FTIR) форми  $HC_0$ .  
 На Фіг. 33 представлений раманівський спектр форми  $HC_0$ .  
 На Фіг. 34 представлено накладення термограми диференціальної скануючої калориметрії (ДСК) і термограми термогравіметричного аналізу (ТГА) форми  $HD_0$ .  
 На Фіг. 35 представлений регулярний графік ізотерми при динамічній сорбції парів (ДСП) форми  $HD_0$ .  
 50 На Фіг. 36 показані рентгенівські порошкові дифрактограми (XRPD) форми  $HD_0$  перед і після аналізу за допомогою динамічної сорбції парів (ДСП).  
 На Фіг. 37 представлений нерегулярний графік ізотерми при динамічній сорбції парів (ДСП) форми  $HD_0$ .  
 55 На Фіг. 38 представлений інфрачервоний спектр з Фур'є-перетворенням (FTIR) форми  $HD_0$ .  
 На Фіг. 39 представлений раманівський спектр форми  $HD_0$ .  
 На Фіг. 40 представлено накладення термограми диференціальної скануючої калориметрії (ДСК) і термограми термогравіметричного аналізу (ТГА) форми  $S2_0$ .  
 На Фіг. 41 представлено накладення термограми диференціальної скануючої калориметрії (ДСК) і термограми термогравіметричного аналізу (ТГА) форми  $S3_0$ .  
 60

На Фіг. 42 представлено накладення термограми диференціальної скануючої калориметрії (ДСК) і термограми термогравіметричного аналізу (ТГА) S4<sub>0</sub>.

На Фіг. 43 представлено накладення термограми диференціальної скануючої калориметрії (ДСК) і термограми термогравіметричного аналізу (ТГА) форми S5<sub>0</sub>.

5 На Фіг. 44 представлено накладення термограми диференціальної скануючої калориметрії (ДСК) і термограми термогравіметричного аналізу (ТГА) форми S6<sub>0</sub>.

На Фіг. 45 представлено накладення термограми диференціальної скануючої калориметрії (ДСК) і термограми термогравіметричного аналізу (ТГА) форми S7<sub>0</sub>.

10 На Фіг. 46 представлено накладення термограми диференціальної скануючої калориметрії (ДСК) і термограми термогравіметричного аналізу (ТГА) форми S9<sub>0</sub>.

На Фіг. 47 представлено накладення термограми диференціальної скануючої калориметрії (ДСК) і термограми термогравіметричного аналізу (ТГА) форми S10<sub>0</sub>.

На Фіг. 48 представлено накладення термограми диференціальної скануючої калориметрії (ДСК) і термограми термогравіметричного аналізу (ТГА) форми S12<sub>0</sub>.

15 На Фіг. 49 показано накладення рентгенівських порошкових дифрактограм (XRPD) форми A<sub>0</sub> після подрібнення.

На Фіг. 50 показано накладення рентгенівських порошкових дифрактограм (XRPD) форми HC<sub>0</sub> і HD<sub>0</sub> після подрібнення протягом 15 хвилин.

20 На Фіг. 51 представлена термограма диференціальної скануючої калориметрії (ДСК) форми HC<sub>0</sub> і HD<sub>0</sub> після подрібнення протягом 15 хвилин.

#### ДОКЛАДНИЙ ОПИС ДАНОГО ВИНАХОДУ

У ході даної роботи було виявлено існування ряду форм сполуки I. Отримання і опис даних форм розкриті в даному винаході. Спектральні дані, які стосуються даних форм, показані на Фіг. 1-51.

25 Більш конкретно, було виявлено існування ряду різних фізичних форм сполуки I. Були виявлені дві поліморфні форми безводних кристалічних форм сполуки I (форми A<sub>0</sub> і B<sub>0</sub>) і три поліморфні форми кристалічних моногідратних форм (HA<sub>0</sub>, HC<sub>0</sub> і HD<sub>0</sub>). Букви A і B присвоюють даним безводним формам і гідратам, наприклад, з буквою H попереду для позначення гідратних форм. Напис знизу '0' присвоюється додатково для позначення форм вільної основи.

30 Крім того, в даному винаході описано дев'ять сольватів сполуки I (S2<sub>0</sub>, S3<sub>0</sub>, S4<sub>0</sub>, S5<sub>0</sub>, S6<sub>0</sub>, S7<sub>0</sub>, S9<sub>0</sub>, S10<sub>0</sub> і S12<sub>0</sub>). Також розкриті фармацевтичні композиції, які містять одну або більше з даних форм, а також фармацевтичні композиції, які додатково містять аморфну форму сполуки I (A<sub>s</sub>).

Характерні XRPD піки для форми A<sub>0</sub> перераховані в наступній таблиці 1. Параметри дифракційної рентгенограми форми A<sub>0</sub> показані на Фіг. 1.

Таблиця 1

XRPD піка для форми A<sub>0</sub>

Пік №	Кут [°2-тета]	Міжплощинна відстань [ангстрем]	Інтенсивність [%]
1	4,32	20,42	100
2	6,07	14,55	99
3	8,55	10,34	79
4	9,54	9,26	44
5	12,07	7,33	69
6	12,78	6,92	31
7	13,48	6,56	11
8	15,37	5,76	80
9	18,09	4,90	40
10	19,09	4,65	17
11	23,77	3,74	5
12	24,16	3,68	7
13	24,54	3,62	6
14	27,41	3,25	7

Характерні XRPD піки для форми B<sub>0</sub> перераховані в наступній таблиці 2. Параметри дифракційної рентгенограми форми B<sub>0</sub> показані на Фіг. 2.

Таблиця 2

XRPD піка для форми B<sub>0</sub>

Пік №	Кут [°2-тета]	Міжплощинна відстань [ангстрем]	Інтенсивність [%]
1	7,16	12,33	36
2	7,89	11,20	100
3	10,55	8,38	6
4	10,77	8,21	22
5	15,81	5,60	7
6	16,54	5,35	28
7	18,53	4,78	6
8	19,27	4,60	9
9	21,20	4,19	18
10	24,04	3,70	6
11	24,61	3,62	17
12	24,65	3,61	16

Характерні XRPD піки для форми HA<sub>0</sub> перераховані в наступній таблиці 3. Параметри дифракційної рентгенограми форми HA<sub>0</sub> показані на Фіг. 3.

5

Таблиця 3

XRPD піка для форми HA<sub>0</sub>

Пік №	Кут [°2-тета]	Міжплощинна відстань [ангстрем]	Інтенсивність [%]
1	7,59	11,64	100
2	15,12	5,85	7,88
3	16,06	5,52	6,36
4	17,94	4,94	5,41
5	23,89	3,72	7,95

Характерні XRPD піки для форми HC<sub>0</sub> перераховані в наступній таблиці 4. Параметри дифракційної рентгенограми форми HC<sub>0</sub> показані на Фіг. 4.

Таблиця 4

XRPD піка для форми HC<sub>0</sub>

Пік №	Кут [°2-тета]	Міжплощинна відстань [ангстрем]	Інтенсивність [%]
1	7,49	11,79	10,37
2	8,36	10,56	100
3	8,71	10,15	22,84
4	14,54	6,09	8,62
5	15,00	5,90	12,97
6	15,46	5,73	5,78
7	16,48	5,37	7,79
8	16,69	5,31	14,92
9	17,39	5,10	31,23
10	18,73	4,73	9,00
11	19,79	4,48	8,55
12	20,69	4,29	7,10
13	23,36	3,81	5,86
14	23,53	3,78	5,43
15	24,59	3,62	43,43
16	25,42	3,50	13,96
17	26,04	3,42	5,27

10

Характерні XRPD піки для форми HD<sub>0</sub> перераховані в наступній таблиці 5. Параметри дифракційної рентгенограми форми HD<sub>0</sub> показані на Фіг. 5.

Таблиця 5

XRPD піка для форми HD<sub>0</sub>

Пік №	Кут [°2-тета]	Міжплощинна відстань [ангстрем]	Інтенсивність [%]
1	7,60	11,62	100
2	8,99	9,83	5,05
3	15,16	5,84	11,66

- 5 Характерні XRPD піки для форми S2<sub>0</sub> перераховані в наступній таблиці 6. Параметри дифракційної рентгенограми форми S2<sub>0</sub> показані на Фіг. 6.

Таблиця 6

XRPD піка для форми S2<sub>0</sub>

Пік №	Кут [°2-тета]	Міжплощинна відстань [ангстрем]	Інтенсивність [%]
1	8,56	10,32	58,9
2	9,80	9,02	58,8
3	10,62	8,32	26,8
4	11,04	8,01	54,2
5	12,68	6,98	31,8
6	14,64	6,04	61,0
7	16,07	5,51	81,0
8	17,18	5,16	37,5
9	17,23	5,14	43,7
10	19,75	4,49	50,9
11	22,24	3,99	100,0
12	23,02	3,86	99,5
13	23,31	3,81	22,8
14	27,06	3,29	55,8
15	27,85	3,20	42,6

- 10 Характерні XRPD піки для форми S3<sub>0</sub> перераховані в наступній таблиці 7. Параметри дифракційної рентгенограми форми S3<sub>0</sub> показані на Фіг. 7.

Таблиця 7

XRPD піка для форми S3<sub>0</sub>

Пік №	Кут [°2-тета]	Міжплощинна відстань [ангстрем]	Інтенсивність [%]
1	6,70	13,19	54,7
2	7,61	11,61	12,5
3	8,67	10,19	100,0
4	10,29	8,59	13,3
5	11,57	7,64	16,7
6	13,36	6,62	23,3
7	15,02	5,89	11,7
8	16,80	5,27	30,8
9	16,85	5,26	22,1
10	17,33	5,11	7,1
11	25,20	3,53	7,1

Характерні XRPD піки для форми S4<sub>0</sub> перераховані в наступній таблиці 8. Параметри дифракційної рентгенограми форми S4<sub>0</sub> показані на Фіг. 8.

Таблиця 8

XRPD піка для форми S4<sub>0</sub>

Пік №	Кут [°2-тета]	Міжплощинна відстань [ангстрем]	Інтенсивність [%]
1	7,95	11,12	9,3
2	8,42	10,49	100,0
3	8,60	10,28	21,9
4	13,92	6,36	17,4
5	17,20	5,15	14,1
6	21,07	4,21	5,9
7	21,30	4,17	6,4
8	24,46	3,64	17,3

Характерні XRPD піки для форми S5<sub>0</sub> перераховані в наступній таблиці 9. Параметри дифракційної рентгенограми форми S5<sub>0</sub> показані на Фіг. 9.

Таблиця 9

XRPD піка для форми S5<sub>0</sub>

Пік №	Кут [°2-тета]	Міжплощинна відстань [ангстрем]	Інтенсивність [%]
1	4,46	19,80	28,9
2	7,67	11,51	100,0
3	8,86	9,97	31,3
4	11,71	7,55	14,5

5

Характерні XRPD піки для форми S6<sub>0</sub> перераховані в наступній таблиці 10. Параметри дифракційної рентгенограми форми S6<sub>0</sub> показані на Фіг. 10.

Таблиця 10

XRPD піка для форми S6<sub>0</sub>

Пік №	Кут [°2-тета]	Міжплощинна відстань [ангстрем]	Інтенсивність [%]
1	8,36	10,57	19,7
2	8,68	10,18	100,0
3	11,10	7,97	46,3
4	15,42	5,74	15,7
5	16,21	5,46	21,6
6	16,94	5,23	33,2
7	17,25	5,14	14,7
8	17,39	5,10	29,0
9	23,31	3,81	71,4
10	26,27	3,39	23,7

10

Характерні XRPD піки для форми S7<sub>0</sub> перераховані в наступній таблиці 11. Параметри дифракційної рентгенограми форми S7<sub>0</sub> показані на Фіг. 11.

Таблиця 11

XRPD піка для форми S7<sub>0</sub>

Пік №	Кут [°2-тета]	Міжплощинна відстань [ангстрем]	Інтенсивність [%]
1	4,50	19,62	35,4
2	7,70	11,47	100,0
3	8,90	9,93	42,3
4	11,76	7,52	15,6



Характерні XRPD піки для форми S9<sub>0</sub> перераховані в наступній таблиці 12. Параметри дифракційної рентгенограми форми S9<sub>0</sub> показані на Фіг. 12.

Таблиця 12

XRPD піка для форми S9<sub>0</sub>

Пік №	Кут [°2-тета]	Міжплощинна відстань [ангстрем]	Інтенсивність [%]
1	8,34	10,59	100,0
2	8,67	10,19	23,0
3	16,68	5,31	7,2
4	17,33	5,11	8,5
5	24,57	3,62	39,3

- 5 Характерні XRPD піки для форми S10<sub>0</sub> перераховані в наступній таблиці 13. Параметри дифракційної рентгенограми форми S10<sub>0</sub> показані на Фіг. 13.

Таблиця 13

XRPD піка для форми S10<sub>0</sub>

Пік №	Кут [°2-тета]	Міжплощинна відстань [ангстрем]	Інтенсивність [%]
1	4,45	19,83	42,6
2	7,62	11,59	100,0
3	8,79	10,06	43,4
4	11,62	7,61	14,7
5	15,84	5,59	11,3
6	17,67	5,02	12,9

- 10 Характерні XRPD піки для форми S12<sub>0</sub> перераховані в наступній таблиці 14. Параметри дифракційної рентгенограми форми S12<sub>0</sub> показані на Фіг. 14.

Таблиця 14

XRPD піка для форми S12<sub>0</sub>

Пік №	Кут [°2-тета]	Міжплощинна відстань [ангстрем]	Інтенсивність [%]
1	7,63	11,58	100
2	7,67	11,51	92
3	8,63	10,24	12
4	9,00	9,82	55
5	14,78	5,99	10
6	17,13	5,17	12
7	17,39	5,09	11
8	17,99	4,93	33
9	18,15	4,88	10
10	24,46	3,64	60

- 15 Відповідно, в одному аспекті даний винахід стосується кристалічної форми сполуки I, яка являє собою форму A<sub>0</sub>, форму B<sub>0</sub> або їх суміш. У наступному аспекті кристалічна форма являє собою форму A<sub>0</sub>. У іншому аспекті кристалічна форма являє собою форму B<sub>0</sub>. У наступному аспекті кристалічна форма характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою, яка містить один або більше з наступних піків: 4,32, 6,07, 8,55, 12,07 і/або 15,37±0,2 градуса 2-тета. У іншому аспекті кристалічна форма має порошкову рентгенівську дифрактограму, в основному як зображено на Фіг. 1. У додатковому аспекті кристалічна форма характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою, що містить один або більше з наступних піків: 7,16, 7,89, 10,77, 16,54 і/або 21,20±0,2 градуса 2-тета. У іншому аспекті кристалічна форма має порошкову рентгенівську дифрактограму, в основному як зображено на Фіг. 2.
- 20

Наступний аспект даного винаходу стосується кристалічної форми сполуки I, яка являє собою форму  $HA_0$ , форму  $HC_0$ , форму  $HD_0$  або їх суміш. У іншому аспекті кристалічна форма являє собою форму  $HA_0$ . У наступному аспекті кристалічна форма являє собою форму  $HC_0$ . У додатковому аспекті кристалічна форма являє собою форму  $HD_0$ . У іншому аспекті кристалічна форма характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою, що містить один або більше з наступних піків: 7,59, 15,12, 16,06, 17,94 і/або  $23,89 \pm 0,2$  градуса 2-тета. У наступному аспекті кристалічна форма має порошкову рентгенівську дифрактограму, в основному як зображено на Фіг. 3. У додатковому аспекті кристалічна форма характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою, що містить один або більше з наступних піків: 8,36, 8,71, 16,69, 17,39 і/або  $24,59 \pm 0,2$  градуса 2-тета. У іншому аспекті кристалічна форма має порошкову рентгенівську дифрактограму, в основному як зображено на Фіг. 4. У іншому аспекті кристалічна форма характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою, що містить один або більше з наступних піків: 7,60, 8,99 і/або  $15,16 \pm 0,2$  градуса 2-тета. У наступному аспекті, кристалічна форма має порошкову рентгенівську дифрактограму, в основному як зображено на Фіг. 5.

Ще інший аспект даного винаходу стосується кристалічної форми сполуки I, яка являє собою форму  $S2_0$ , форму  $S3_0$ , форму  $S4_0$ , форму  $S5_0$ , форму  $S6_0$ , форму  $S7_0$ , форму  $S9_0$ , форму  $S10_0$ , форму  $S12_0$  або їх суміш. У наступному аспекті кристалічна форма являє собою форму  $S2_0$ . У іншому аспекті кристалічна форма являє собою форму  $S3_0$ . У додатковому аспекті кристалічна форма являє собою форму  $S4_0$ . У наступному аспекті кристалічна форма являє собою форму  $S5_0$ . У ще додатковому аспекті кристалічна форма являє собою форму  $S6_0$ . У іншому аспекті кристалічна форма являє собою форму  $S7_0$ . У наступному аспекті кристалічна форма являє собою форму  $S9_0$ . У іншому аспекті кристалічна форма являє собою форму  $S10_0$ . У наступному аспекті, кристалічна форма являє собою форму  $S12_0$ . У наступному аспекті кристалічна форма характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою, що містить один або більше з наступних піків: 8,56, 14,64, 16,07, 22,24 і/або  $23,02 \pm 0,2$  градуса 2-тета. У іншому аспекті кристалічна форма характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою, що містить один або більше з наступних піків: 6,70, 8,67, 13,36, 16,80 і/або  $16,85 \pm 0,2$  градуса 2-тета. У додатковому аспекті кристалічна форма характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою, що містить один або більше з наступних піків: 8,42, 8,60, 13,92, 17,20 і/або  $24,46 \pm 0,2$  градуса 2-тета. У іншому аспекті кристалічна форма характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою, що містить один або більше з наступних піків: 4,46, 7,67, 8,86 і/або  $11,71 \pm 0,2$  градуса 2-тета. У додатковому аспекті кристалічна форма характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою, що містить один або більше з наступних піків: 8,68, 11,10, 16,94, 17,39 і/або  $23,31 \pm 0,2$  градуса 2-тета. У іншому аспекті кристалічна форма характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою, що містить один або більше з наступних піків: 4,50, 7,70, 8,90 і/або  $11,76 \pm 0,2$  градуса 2-тета. У іншому аспекті кристалічна форма характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою, що містить один або більше з наступних піків: 8,34, 8,67, 16,68, 17,33 і/або  $24,57 \pm 0,2$  градуса 2-тета. У додатковому аспекті кристалічна форма характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою, що містить один або більше з наступних піків: 4,45, 7,62, 8,79, 11,62 і/або  $17,67 \pm 0,2$  градуса 2-тета. У іншому аспекті кристалічна форма характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою, що містить один або більше з наступних піків: 7,63, 7,67, 9,00, 17,99 і  $24,46 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

Додатковий аспект даного винаходу стосується способу отримання кристалічної форми сполуки I, яка являє собою форму  $A_0$ , що включає стадії (а) суспендування сполуки I у вуглеводнях (таких як гептан або толуол); (b) охолодження отриманої в результаті суспензії; (c) фільтрування отриманої в результаті суспензії і (d) сушіння залишку на фільтрі. У одному аспекті сполуку I суспендують в 26-45 об'ємах гептану. У іншому аспекті сполуку I суспендують в 45 об'ємах гептану. У додатковому аспекті стадію (а) здійснюють при 79-83 °C. У іншому аспекті стадію (а) здійснюють при 85 °C. У ще іншому аспекті стадію (а) здійснюють протягом 24-48 годин. У наступному аспекті стадію (а) здійснюють протягом 45 годин. У іншому аспекті стадію (b) здійснюють при температурі 30-65 °C.

У іншому аспекті стадію (b) здійснюють при 65 °C. У додатковому аспекті стадію (d) здійснюють при кімнатній температурі протягом 0,33-3 годин. У іншому аспекті стадію (d) здійснюють при кімнатній температурі протягом трьох годин.

Наступний аспект даного винаходу стосується способу отримання кристалічної форми сполуки I, яка являє собою форму  $A_0$ , що включає стадії (а) розчинення сполуки I в розчиннику; (b) фільтрування отриманого в результаті розчину; (c) часткової відгонки розчинника при додаванні антирозчинника для осадження сполуки I; (d) додаткового упарювання отриманої в

результаті суспензії при додаванні додаткової кількості антирозчинника для зниження об'єму розчинника, що застосовується на стадії (а); (е) нагрівання суспензії для досягнення повного перетворення в форму  $A_0$ ; (ф) охолодження; (г) збирання продукту за допомогою фільтрації і (h) сушіння. У наступному аспекті стадію (а) здійснюють, застосовуючи 27-35 об'ємів THF. У іншому аспекті стадію (а) здійснюють, застосовуючи 30 об'ємів THF. У наступному аспекті розчин, що отримується на стадії (а), можна необов'язково обробляти секвестрантом металів або вугіллям. У ще наступному аспекті стадія фільтрації (b) включає одну або обидві з наступних стадій: (i) фільтрування для видалення секвестранта металів і (ii) полірувальне фільтрування через 1-мікронний вбудований картриджний фільтр. У наступному аспекті розчинник, присутній на стадії (с), упарюють до 60-90 % його первинного об'єму. У додатковому аспекті стадію (с) здійснюють, застосовуючи вуглеводень (такий як гептан) як антирозчинник. У іншому аспекті стадію (d) здійснюють до того, як залишається 5 % по об'єму THF. У іншому аспекті стадію (е) здійснюють при температурі приблизно 90-96 °C. У додатковому аспекті стадію (е) можна необов'язково пропускати. У іншому аспекті суспензію струшують протягом приблизно 3-5 годин. У наступному аспекті стадію (f) здійснюють при температурі навколишнього середовища ( $25 \pm 5$  °C). У додатковому аспекті фільтрацію стадії (g) здійснюють, застосовуючи сухий інертний газ. У іншому аспекті стадію (h) здійснюють при температурі аж до 80 °C. У іншому аспекті залишкову воду і/або розчинник(и) видаляють азеотропно.

Інший аспект даного винаходу стосується фармацевтичної композиції, що містить форму  $A_0$ , форму  $B_0$ , форму  $HA_0$ , форму  $HC_0$  або форму  $HD_0$  або їх суміш. Наступний аспект стосується способу лікування раку, який включає стадію введення потребуючому лікування пацієнту терапевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції, що містить форму  $A_0$ , форму  $B_0$ , форму  $HA_0$ , форму  $HC_0$  або форму  $HD_0$  або їх суміш. У додатковому аспекті даний винахід стосується способу лікування раку, що включає стадію введення потребуючому лікування пацієнту терапевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції, що містить форму  $A_0$ .

#### ТЕРМІНОЛОГІЯ

Термін "аморфний", як застосовують в даному винаході, стосується відсутності характерної форми кристала або кристалічної структури.

Термін "антирозчинник", як застосовують в даному винаході, стосується розчинника, в якому сполука є в основному нерозчинною.

Термін "кристалічний", як застосовують в даному винаході, стосується молекул або площин зовнішніх поверхонь, які мають регулярно повторювану структуру.

Термін "кристалічна форма", як застосовують в даному винаході, стосується твердої хімічної сполуки або суміші сполук, яка забезпечує характеристичною діаграмою піків при аналізі порошковою рентгенівською дифракцією; вона включає, але не обмежується цим, поліморфні форми, сольвати, гідрати, співкристали і десольватовані сольвати.

Термін "поліморфний" або "поліморфізм" визначають як можливість щонайменше двох кристалічних структур для однієї і тієї ж хімічної молекули.

Термін "розчинена речовина", як застосовують в даному винаході, стосується речовини, розчиненої в іншій речовині, звичайно компоненту розчину, присутньому в невеликій кількості.

Термін "розчин", як застосовують в даному винаході, стосується суміші, що містить щонайменше один розчинник і щонайменше одну сполуку, щонайменше частково розчинену в розчиннику.

Термін "сольват", як застосовують в даному винаході, стосується кристалічної речовини, яка містить в кристалічній структурі молекули розчинника.

Термін "розчинник", як застосовують в даному винаході, стосується речовини, звичайно рідини, яка здатна повністю або частково розчиняти іншу речовину, звичайно тверду речовину. Розчинники для здійснення на практиці даного винаходу включають, але не обмежуються, воду, оцтову кислоту, ацетони, ацетонітрил (ACN), бензиловий спирт, 1-бутанол, 2-бутанол, 2-бутанон, бутиронітрил, трет-бутанол, N-бутилацетат, хлорбензол, хлороформи, циклогексан, 1,2-дихлоретан (DCE), дихлорметан (DCM), дибутиловий ефір діетиленгліколю (DGDE), діізопропіламін (DIPA), діізопропіловий ефір (DIPE), 1,2-диметоксіетан (DE), N,N-диметилацетамід (DMA), 4-диметиламінопіридин (DMAP), N,N-диметилформамід (DMF), диметилсульфоксид, 1,4-діоксан, етиленглікольдиметиловий ефір, етанол, етилацетат, етилдіізопропіламін, етиленгліколь, етилформіат, мурашину кислоту, гептани, ізобутиловий спирт, ізопропілацетат (IPAC), ізопропіловий спирт (IPA), ізопропіламін, літійдіізопропіламід (LDA), метанол, метоксибензол (MTB), метилацетат, метилетилкетон (MEK), метилізобутилкетон (MIK), 2-метилтетрагідрофуран, метил трет-бутиловий ефір (MTBE), 1:1 формамід:вода; 1:1 N-метилпіролідінон (NMP):вода; 2-пентанон, 3-пентанон, 1-пентанол, 1,2-пропандіол, 2-пропанол (IPA), 1-пропанол, пропанонітрил, пропіленкарбонат, 1,2-

пропіленгліколь (PG), піридин, тетрагідрофуран (THF), тетрагідропіран (THP), толуол, триетиламін, ксилол, їх суміші і подібні. Дані розчинники розділяють на п'ять класів відповідно до їх функціональної групи: Клас 1: "протонні" або розчинники (кислоти Льюїса), які подають водневий зв'язок, включаючи бензиловий спирт, етанол, IPA, метанол і воду; Клас 2:

розчинники (основи Льюїса), які акцептують водневий зв'язок, включаючи ацетон, 1,4-діоксан, DMF, етилацетат, MEK, MTBE, THF і воду; Клас 3: полярні апротонні розчинники, які має більш прийнятний термін "негідроксильні розчинники", включаючи ацетонітрил, DMA, DMF і DMSO; Клас 4: хлоровуглеводневі розчинники, які включають хлороформ; Клас 5: вуглеводневі розчинники, і насичені і ненасичені, включаючи н-гептан, толуол, п-ксилол і ксилол.

Термін "терапевтично ефективна кількість", як застосовують в даному винаході, стосується кількості, якої необхідно, як визначено, для надання передбачуваного фізіологічного ефекту і пов'язаного з вказаним лікарським засобом, як виміряно згідно з традиційними фармакокінетичними способами і методиками, для вказаного шляху введення. Прийнятні і конкретні терапевтично ефективні кількості може легко визначити лікуючий фахівець, що встановлює діагноз, як фахівець в даній галузі техніки, застосуванням загальноприйнятих способів. Ефективна доза буде змінюватися в залежності від ряду чинників, включаючи тип і стадію захворювання або розладу, загальний стан здоров'я конкретного пацієнта, відносно біологічну ефективність вибраної сполуки, склад активного агента з прийнятними допоміжними речовинами і шлях введення. Звичайно кристалічні форми будуть вводити при більш низьких дозах з поступовим збільшенням до досягнення необхідного ефекту.

Якщо не встановлено інакше, проценти, вказані в даному описі, являють собою проценти мас./мас. (w/w).

Термін "фармацевтично прийнятні допоміжні речовини", як застосовують в даному винаході, включає будь-які і всі розчинники, диспергатори, покриття, антибактеріальні і протигрибкові агенти, агенти, які додають ізотонічності, і агенти, які затримують всмоктування, і подібні. Застосування даних середовищ і агентів для фармацевтично активних речовин є добре відомим в даній галузі техніки, наприклад, описується в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th ed.; Gennaro, A. R., Ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2000. За винятком випадків, коли будь-яке загальноприйняте середовище або агент є несумісним з активним інгредієнтом, передбачається його застосування в терапевтичних композиціях. Додаткові активні інгредієнти можна також вводити в композиції.

Для терапевтичних цілей кристалічні форми даного винаходу можна вводити будь-яким способом, який приводить в результаті до контакту активної лікарської речовини з місцем її дії в організмі суб'єкта. Кристалічні форми можна вводити будь-яким загальноприйнятим способом, придатним для застосування в поєднанні з фармацевтичними засобами, або у вигляді окремих терапевтичних засобів або в комбінації з іншими терапевтичними засобами, такими як, наприклад, анальгетики. Кристалічні форми даного винаходу переважно вводити в терапевтично ефективних кількостях для лікування захворювання і розладів, описаних в даному винаході, у суб'єкта, який потребує лікування.

При терапевтичному або профілактичному застосуванні кристалічні форми даного винаходу можна вводити будь-яким шляхом, яким звичайно вводять лікарські засоби. Дані шляхи введення включають внутрішньоочеревинний, внутрішньовенний, внутрішньом'язовий, підшкірний, інтратекальний, інтратрахеальний, інтравентрикулярний, пероральний, букальний, ректальний, парентеральний, інтраназальний, трансдермальний або внутрішньошкірний. Введення може бути системним або локалізованим.

Кристалічні форми, описані в даному винаході, можна вводити в чистій формі, змішаній з іншими активними інгредієнтами або змішаній з фармацевтично прийнятними нетоксичними допоміжними речовинами або носіями. Оральні композиції будуть звичайно містити інертний носій, який є розріджувачем, або носій, придатний для вживання в їжу. Фармацевтично сумісні зв'язувальні агенти і/або допоміжні речовини можна включати як частину композиції. Таблетки, пілюлі, капсули, пастилки і подібні можуть містити будь-який з наступних інгредієнтів або сполук аналогічної природи: зв'язувальний агент, такий як мікрокристалічна целюлоза, трагакантова камедь або желатин; допоміжна речовина, така як крохмаль або лактоза, диспергатор, такий як альгінова кислота, примогель або кукурудзяний крохмаль; мастильний агент, такий як стеарат магнію; регулятор сипкості, такий як колоїдний діоксид кремнію; підсолоджувач, такий як сахароза або сахарин; або ароматизатор, такий як перцева м'ята, метилсаліцилат або апельсиновий ароматизатор. Коли стандартною лікарською формою є капсула, вона може містити на додачу до речовин вищезгаданого типу рідкий носій, такий як жирне масло. Крім того, стандартні лікарські форми можуть містити різні інші речовини, які змінюють фізичну форму лікарської форми, наприклад, покриття з цукру, шелак або кишковорозчинні агенти. Крім

того, сироп може містити на додачу до активних сполук сахарозу як підсолоджувач і певні консерванти, барвники, фарбувальні речовини і ароматизатори.

Альтернативні препарати для введення включають стерильні водні або неводні розчини, суспензії і емульсії. Прикладами неводних розчинників є диметилсульфоксид, спирти, пропіленгліколь, поліетиленгліколь, рослинні олії, такі як оливкова олія, і складні ін'єктовані органічні ефіри, такі як етилолеат. Водні носії включають суміші спиртів і води, буферні середовища і соляний розчин. Внутрішньовенні середовища включають підкріплювачі середовища і поживних речовин, електроліти підкріплювачі, такі як підкріплювачі на основі розчину Рінгера з декстрозою, і подібні. Можуть також бути присутніми консерванти і інші добавки, такі як, наприклад, протимікробні речовини, антиоксиданти, хелатоутворювальні речовини, інертні гази і подібні.

Переважає способи введення кристалічних форм ссавцем включають внутрішньоочеревинну ін'єкцію, внутрішньом'язову ін'єкцію і внутрішньовенне вливання. Різні рідики складає можливість для даних способів доставки, включаючи соляний розчин, спирт, DMSO і розчини на основі води. Концентрація може змінюватися в залежності від дози і об'єму, які треба доставити, і може знаходитися в діапазоні від приблизно 1 до приблизно 1000 мг/мл. Інші складові рідких складів можуть включати консерванти, неорганічні солі, кислоти, основи, буфери, поживні речовини, вітаміни або інших фармацевтичних агентів, такі як анальгетики або додаткові інгібітори PARP і кінази.

#### ВИМІРЮВАЛЬНЕ ОБЛАДНАННЯ

Порошкова рентгенівська дифракція (XRPD)

XRPD рентгенограми реєстрували на PANalytical X' Pert Pro дифрактометрі, застосовуючи Cu K $\alpha$  випромінювання при 40 кВ і 40 мА. Кремнієвий стандарт застосовували для перевірки настройки рентгенівської трубки. Зразок притискували до кварцової пластини на нульовому рівні в алюмінієвому фіксаторі. Стандартні знімки порошкової рентгенограми отримують від приблизно 2 до 40° 2 $\theta$  з 0,0080° розміром кроку і 96,06-секундним часом рахунку, що приводило в результаті до швидкості розгортки 0,5°/хв.

Для даних монокристалічних досліджень відібрані кристали покривають паратоновим маслом і швидко заморожують на Oxford diffraction CCD дифрактометрі (Xcalibur S, з Sapphire детектором). Дані збирають за допомогою способів з детектором зі стандартною зоною. Структури вирішують і уточнюють за допомогою SHELXTL пакету програм. Програмне уточнення методом Рітвельда параметрів монокристала на основі отриманої XRPD рентгенограми добре узгоджується з не нез'ясованими піками.

Порошкова рентгенівська дифракція зі змінною температурою (VT-XRPD)

Дослідження із змінною температурою проводили в атмосфері азоту з Anton Paar TTK450 камерою для температурних випробувань з комп'ютерним контролем за допомогою Anton Paar TC100 пристрою для контролю температури. Застосовували дві схеми вимірювання, обмежену і безперервну. У обмеженому режимі вимірювання здійснювали тільки тоді, коли TTK450 камера досягла необхідної температури. У безперервному режимі зразок нагрівали при швидкості 10 °C/хвилина, і отримували швидкі скани при зміні температури. Після досягнення необхідної температури зразок охолоджували при швидкості 30 або 35 °C/хвилина і отримували більш повільні скани при 25 °C. Температури вибирали на основі ДСК результатів.

Диференціальна скануюча калориметрія (ДСК)

Криві нагріву отримували, застосовуючи Perkin-Elmer Sapphire ДСК пристрій, забезпечений автоматичним пробовідбірником, керований Pyris програмним забезпеченням версії 6.0, калібрований індієм перед аналізом. Тверді зразки 1-11 мг зважували в 20 мкл відкритих алюмінієвих кюветах для зразків. Потім ДСК кювету продували азотом, і температуру підвищували від 0° до 275 °C при швидкості 10 °C/хвилина.

Термогравіметричний аналіз (ТГА)

Криві нагріву отримували, застосовуючи Perkin-Elmer Pyris 1 TGA пристрій, керований Pyris програмним забезпеченням версії 6.0, калібрований моногідратом оксалату кальцію. ТГА зразки між 1-15 мг перевіряли на процентну втрату ваги при нагріванні від 25° до 400 °C з швидкістю 10 °C/хв. в печі, що продувається гелієм при приблизно 50 мл/хв.

Динамічна сорбція парів (ДСП)

Експерименти з гравіметричною сорбцією парів здійснювали, застосовуючи DVS-HT пристрій (Surface Measurement Systems, London, UK). Даний пристрій вимірює поглинання і втрату парів гравіметрично, застосовуючи реєструючі вагу ультрамікроваги з ваговим розділенням  $\pm 0,1$  мкг. Парціальний тиск парів ( $\pm 1,0$  %) навколо зразка контролюють зміщенням насиченого і сухого потоків газу-носія, застосовуючи електронні регулятори масової витрати. Необхідну температуру підтримують в діапазоні  $\pm 0,1$  °C.

Зразки (10-25 мг) вміщують в DVS-HT пристрій при необхідній температурі. Проводять два типи експериментів з динамічною сорбцією парів:

1. Зразок спочатку сушать в потоці сухого повітря (<0,1 % відносна вологість (RH)) протягом 20 годин для отримання сухої маси і піддають двом 0-90 % RH циклам (з 10 % RH приростом).

5 2. Зразок піддають 90 % RH протягом 20 годин і піддають двом 90-0 % RH циклам (з 10 % RH приростом).

Інфрачервона спектроскопія (FTIR)

10 Спектри отримували, застосовуючи Thermo Electron-Nicolet Avatar 370 DTGS прилад з Smart Orbit ATR приставкою, яка містить алмазне вікно. Thermo Electron Omnic™ програмне забезпечення (версія 3.1) застосовували для розрахунку спектра від 4000 до 400 см<sup>-1</sup> від первинної інтерферограми. Отримували скан фону перед отриманням спектра для кожного зразка. Для кожного зразка отримували 32 скани при 4 см<sup>-1</sup> спектральному розділенні і усереднювали.

Раманівська спектроскопія

15 Раманівські спектри зразка реєстрували за допомогою FT-Raman модуля на vertex 70 FTIR спектрометрі (Bruker RAM II, Bruker optics, Germany). Германієвий фотодіод застосовував для реєстрації FT-Raman спектра, збуджений лазером на ітрії-алюмінієвому гранаті з неодимом (придушення флуоресценції). Полістирольний стандарт застосовували перед аналізом зразків. Час дослідження для кожного зразка становив 1 хвилину з розділенням 4 см<sup>-1</sup>, і потужність 1064 нм лазера для зразка становила 50 мВт.

Індивідуальність, аналіз і чистота

Звичайно 10 мкл аліквоти розчинів зразків розбавляли до 1 мл ацетонітрилом, і концентрації для аналізу визначали з середнього для дублюючих ін'єкцій, застосовуючи наступний ВЕРХ спосіб. Аналіз чистоти і домішок здійснювали, застосовуючи загальноприйняту ВЕРХ.

25

Колонка:	Zorbax Eclipse XDB C18, 4,6×150 мм, 5μ
Температура колонки:	25 °C
Об'єм, що вводиться:	5 мкл
УФ детектування:	238 нм
Швидкість потоку:	0,8 мл/хв.
Час запису хроматограми:	30 хвилин
Рухома фаза А:	0,1 % TFA у воді
Рухома фаза В:	0,1 % TFA в ацетонітрилі

Час (хв.)	A%	B%
0	70	30
6,0	55	45
10	55	45
25	10	90
25,1	70	30
30	70	30

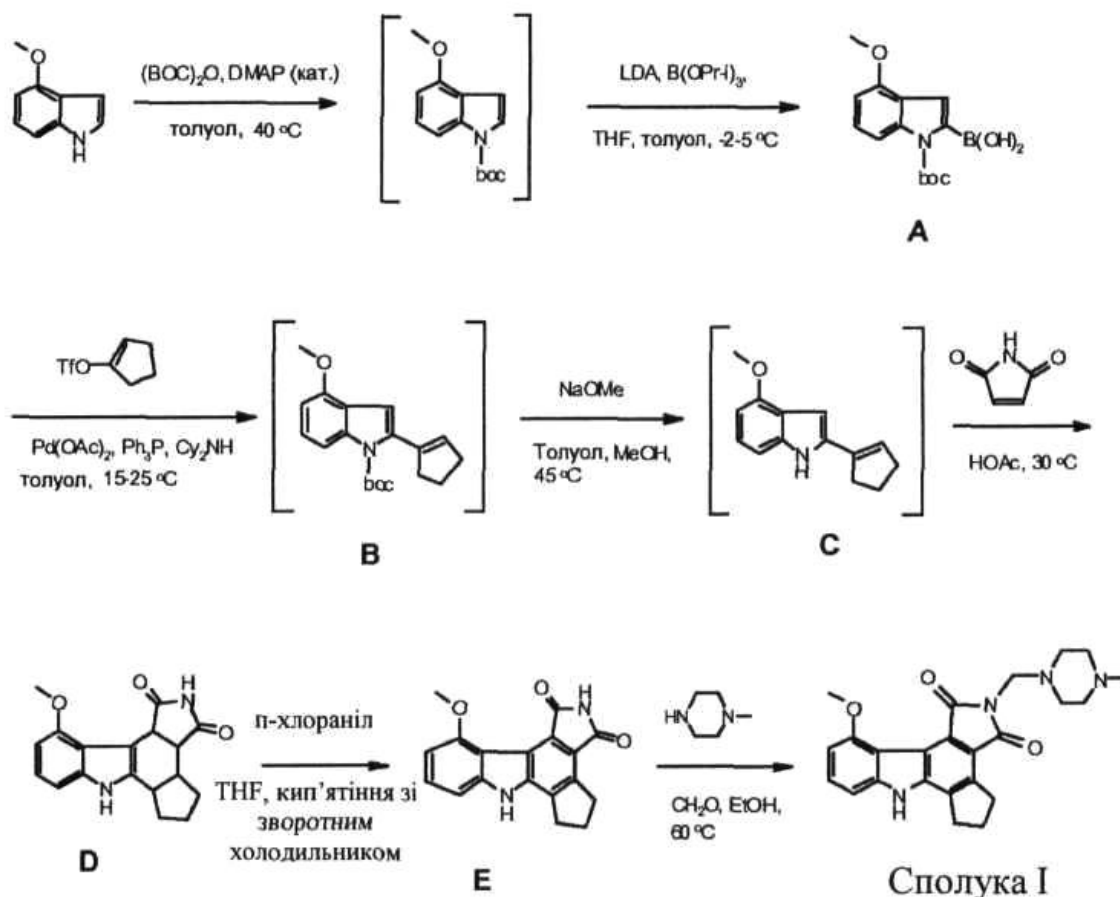
#### ПРИКЛАДИ

Спосіб отримання сполуки I

30

Сполуку I можна отримати згідно зі схемою I:

Схема I



У схемі І, синтез починають з 4-метоксііндолу, наявної в продажу вихідної сполуки. Після захисту атома азоту індолу ди-трет-бутилдикарбонатом ((Boc)<sub>2</sub>O), індолське похідне активують літійдіізопропіламідом (LDA) для отримання карбаніону в 2-положенні індолу, який реагує in-situ з триізопропілборатом. Кисла обробка гідролізує боронатний ефір, який є проміжною сполукою, до відповідної індолборонової кислоти А. Потім сполуку А конденсують з 1-циклопентенилтрифторметансульфонатом (який також називається енолтрифлатом в даному винаході) в присутності каталітичних кількостей ацетату паладію і трифенілфосфіну в умовах реакції Судзукі для отримання ключової дієнової проміжної сполуки В. Після видалення Boc захисної групи метоксидом натрію дієнову сполуку С конденсують з малеїмідом по реакції Дільса-Альдера в оцтовій кислоті для отримання пентациклічної проміжної сполуки D. Ароматизація за допомогою окислення хлоранілом перетворює сполуку D в сполуку E, яку конденсують з 1-метилпіперазином в умовах реакції Манніха для отримання цільової сполуки І. Докладні особливості отримання приводяться нижче.

#### Отримання N-Boc-4-метоксііндолу

У 100-галонний склоемальований реактор завантажували 4-метоксііндол (20,0 кг, 136 моль, Yixing Zhongyu Medicine Technology Co., Ltd.), з подальшим додаванням DMAP (0,50 кг, 4,1 моль, Aldrich) і толуолу (92 кг, Corco reagent grade). Отриману в результаті суміш перемішували і нагрівали до приблизно 40 °C. Тим часом у другому реакторі отримували розчин ди-трет-бутилдикарбонату (31,8 кг, 146 моль, Lacamas Laboratories, Inc.) в толуолі (60 кг, Corco reagent grade). Даний розчин додавали до індольного розчину протягом приблизно 1¼ годин. Злегка екзотермічна реакція (максимальна температура приблизно 41 °C) супроводжувалася виділенням газу. Після перемішування протягом додаткової години при 40 °C реакційний розчин охолоджували до 20±3 °C. Випробування в ході процесу показало, що 4-метоксііндол був витрачений повністю. Деіонізовану воду (15 галонів) додавали для розкладання надлишку (Boc)<sub>2</sub>O (обережно: виділення газу). Отриману в результаті суміш енергійно перемішували протягом ½ години, потім витримували протягом ночі. Після видалення нижнього водного шару органічний шар частково концентрували при зниженому тиску для видалення приблизно 145 л відгону (60 °C сорочка, аж до 60 мм Hg). На даному етапі додаткову кількість толуолу (30 кг, Corco reagent grade) завантажували і продовжували відгонку до сумарної кількості відгону 200 л.

Потім залишок охолоджували до кімнатної температури і скидали в пластикову бочку, що давало в результаті 62,3 кг темно-жовтого розчину, що містить 33,6 кг N-Вос-4-метоксііндолу (теоретичний вихід, що приймається). Його застосовували в наступній стадії без додаткового очищення.

#### 5 Отримання сполуки А

1-(1,1-диметилетилловий) ефір 2-бороно-4-метоксі-1Н-індол-1-кабонова кислота

Приблизно половину отриманого вище розчину вмішували в 100-галоновий склоемальований реактор, з подальшим додаванням толуолу (3,0 кг для розбавлення завантажуваної речовини до 50 % мас.), триізопропілборату (19,9 кг, 105,9 моль, Anderson Development Co.) і THF (91 кг, Corco reagent grade). Отриманий в результаті розчин перемішували і охолоджували до -2 °С. На даному етапі, літійдіізопропіламід (37,3 кг, 91,8 моль, 27 % розчин в етилбензол/тетрагідрофуран/гептан, FMC Lithium) додавали протягом 1 години, зберігаючи температуру суміші нижче 3 °С (-10 °С сорочка). Отриману в результаті реакційну суміш перемішували при 0±3 °С після додавання LDA до виявлення завершення реакції ВЕРХ (0,6 А% N-Вос-4-метоксііндолу, що залишився через 30 хвилин після додавання LDA). Тим часом, розчин 3 N HCl отримували і охолоджували до ~5 °С у другому реакторі розбавленням 27 кг концентрованої хлористоводневої кислоти в 16,3 галонах деіонізованої води. Дану розбавлену HCl додавали до суміші протягом однієї години, підтримуючи температуру суміші <15 °С (температура суміші досягала 8 °С в кінці додавання). Потім температуру сорочки встановлювали рівною 20 °С. Реактор і лінії для додавання промивали деіонізованою водою (6 галонів) і промивальні розчини об'єднували із сумішшю. За цим йшло додавання MTBE (27 кг, Pride). Отриману в результаті суміш перемішували протягом ½ години, потім перемішування зупиняли для розділення фаз. Водний шар відділяли і екстрагували MTBE (14 кг, Pride) у другому реакторі. Об'єднані органічні шари промивали послідовно 5 % NaCl (34 л), 5 % NaHCO<sub>3</sub> (34 л) і 10 % NaCl (19 л). Після перенесення в бочку і зважування (172,2 кг), органічну фазу повертали в реактор і концентрували при зниженому тиску (температура сорочки реактора встановлена на 30 °С), видаляючи 116 кг відгону протягом тригодинного періоду. Отриману в результаті суспензію розбавляли н-гептаном (75 кг, CORCO reagent grade) і додатково упарювали для видалення додаткових 75 л відгону. Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі суспензію охолоджували до ~5 °С протягом однієї години. Продукт збирали на Auroga фільтрі і промивали 33 кг н-гептану. Залишок на фільтрі сушили в лотках при кімнатному тиску протягом ночі з продуванням азотом, але не нагріванням. Це давало в результаті 17,8 кг (88,8 % вихід, уточнений) сполуки А у вигляді брудно-білого твердого залишку. ВЕРХ чистота: 100 LCAP, 95,8 LCWP.

#### 35 Отримання 1-циклопентен-1-илового ефіру 1,1,1-трифторметансульфонової кислоти

У 100-галоновий склоемальований реактор при кімнатній температурі завантажували циклопентанон (8,95 кг, 106,5 моль), з подальшим додаванням толуолу (116,40 кг, CORCO reagent grade) і етилдіізопропіламіну (16,6 кг, 128,7 моль). Отриманий в результаті розчин перемішували і нагрівали до 45±5 °С. На даному етапі трифторметансульфангідрид (36,2 кг, 128,4 моль) додавали протягом приблизно однієї години з 30-літрової краплинної лійки. Додавання трифторметансульфоангідриду було дуже екзотермічним. Охолодження за допомогою сорочки (встановлена на 10 °С) застосовували для підтримки температури суміші 45±5 °С. Температура суміші падала нижче 40 °С протягом 7 хвилин в процесі 44-хвилинного додавання. Перемішування продовжували при 39-45 °С протягом 20 хвилин після додавання трифторметансульфоангідриду. Випробування в ході процесу після даних 20 хвилин показало повне споживання циклопентанону. Після охолодження до 19,6 °С, суміш фільтрували через шар целіту (18,0 кг) на фільтрі. Фільтрат збирали в чисту стальну бочку з полімерним покриттям. Шар целіту промивали толуолом (37,0 кг, CORCO reagent grade). Промивальний розчин змішували із сумішшю в тій же самій стальній бочці з полімерним покриттям. Фільтрат (159,85 кг) аналізували із зразком для порівняння для того, щоб показати, що він містить 19,50 кг (83,3 % вихід) енолтрифлату. Даний розчин енолтрифлату в толуолі зберігали в холодній кімнаті протягом ночі і застосовували в подальшій реакції конденсації Сузукі без додаткового очищення.

#### Отримання сполуки В

#### 55 1,1-Диметилетилловий ефір 2-(1-циклопентен-1-іл)-4-метоксі-1Н-індол-1-карбонової кислоти

У 100-галоновий склоемальований реактор при кімнатній температурі завантажували сполуку А (18,00 кг, 61,8 моль), трифенілфосфін (648,8 г, 2,47 моль) і ацетат паладію (277,0 г, 1,23 моль). Потім реактор розряджали і заповнювали три рази азотом. Толуол (78,3 кг, CORCO reagent grade) вводили в реактор за допомогою струминного насоса, з подальшим додаванням дициклогексиламіну (44,5 кг, 245,4 моль). Це додавання забиало 4 хвилини. Отриману в



результаті суспензію енергійно перемішували (125 об./хв.) при кімнатній температурі протягом 21 хвилин, з подальшим повільним додаванням енолтрифлату в толуолі (131,7 кг, що містять 16,07 кг енолтрифлату, 74,3 моль) протягом 43 хвилин. Додавання енолтрифлату було екзотермічним. Охолодження за допомогою сорочки застосовували для підтримки температури суміші рівною 18,8-27,5 °С. Отриману в результаті гетерогенну суміш перемішували при 18,4-22,3 °С до виявлення завершення реакції ВЕРХ (Зверніть увагу: хоч реакція завершилася за менше ніж одну годину, перемішування все ще продовжували при кімнатній температурі протягом ночі перед продовженням обробки. Це було зроблено ради зручності. Суміш можна витримувати при кімнатній температурі протягом аж до 100 годин з відсутністю побічних ефектів на продукт). Додавали до суміші целіт (9,00 кг). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин, і потім фільтрували через шар целіту (2,70 кг) на фільтрі. Фільтрат збирали в дві чисті сталеві бочки з полімерним покриттям. Залишок на фільтрі промивали толуолом (47,8 кг, CORCO reagent grade). Промивальний розчин об'єднували із сумішшю в тих же самих сталевих бочках з полімерним покриттям. Фільтрат (260,45 кг) аналізували із зразком для порівняння для того, щоб показати, що він містить 20,59 кг (106,4 % вихід) сполуки В. Було зроблене припущення на основі аналізу, що дана реакція пройшла з 100 % виходом, і завантаження в наступну стадію здійснювали, як яби реакція пройшла на 100 %. Розчин сполуки В в толуолі зберігали в дослідній установці при кімнатній температурі і застосовували в наступній стадії деблокування без додаткового очищення.

#### Отримання сполуки С

##### 2-(Циклопентен-1-іл)-4-метокси-1Н-індол

У 100-галонний скломальований реактор при кімнатній температурі завантажували сполуку В в потоці толуолу (12,82 кг сполуки В, 40,96 моль), з подальшим додаванням метоксиду натрію (44,0 кг, 25-30 % мас. розчин в MeOH, 203,7 моль). Отриманий в результаті розчин перемішували і нагрівали до 45±5 °С. Перемішування продовжували при 45±5 °С до виявлення завершення реакції ВЕРХ (реакція завершувалася протягом ~4 годин, ВЕРХ дані отримані через ~8 годин). Потім суміш охолоджували до 23,5 °С протягом 26 хвилин. Суміш перемішували протягом ночі при 22±2 °С. Через ~17 годин при 22 °С приблизно ½ суміші (111,15 кг) переносили у другий реактор і обробляли окремо. У перший реактор завантажували DI воду (21 галон). Отриману в результаті суміш перемішували протягом 16 хвилин, потім перемішування зупиняли. Після розділення шарів при кімнатній температурі протягом 46 хвилин нижній водний шар видаляли. За цим йшла невелика порція змішаного шару, який скидали в чистий балон. Органічний шар, що залишився, фільтрували через шар целіту (3,84 кг) на фільтрі. Фільтрат збирали в чисту сталеву бочку з полімерним покриттям. Потім змішаний шар фільтрували через той же шар целіту і фільтрат збирали в новий балон. Шар целіту промивали толуолом (6,20 кг, CORCO reagent grade), і даний промивальний розчин змішували з відфільтрованим змішаним шаром. Потім відфільтрований змішаний шар переносили в скляну ділілну лійку, в якій нижній водний шар видаляли, і органічний шар з суміші змішували з первинним органічним шаром. Даний спосіб обробки повторювали з другою половиною суміші, отримуючи другий толуольний розчин сполуки С. Максимально можливу кількість другого розчину вміщували в сталеву бочку з полімерним покриттям, що містить перший органічний шар (164,70 кг, що містять 8,14 кг сполуки С). Другий органічний шар, що залишився, утримували в невеликій полімерній бочці (19,05 кг, що містить 0,49 кг сполуки С). Дані два розчини зберігали в дослідній установці для подальшої обробки в наступній стадії без додаткового очищення. Була отримана сумарна вага 8,63 кг (99,2 % вихід) сполуки С.

#### Отримання сполуки D

##### 3a, 3b, 4,5,6,6a, 7,11c-октагідро-11-метокси-1Н-циклопента[а]піроло[3,4-с]карбазол-1,3(2Н)-діон

У 100-галонний скломальований реактор при кімнатній температурі завантажували сполуку С в потоці толуолу (12,58 кг сполуки С, 59,1 моль). Даний розчин концентрували при максимальному вакуумі і при внутрішній температурі <40 °С до того, як залишок важив приблизно в шість разів більше сполуки С (необхідний об'єм ~75,5 л), протягом приблизно 7 годин. Даний залишок виливали в чисту поліетиленову бочку і застосовували в наступній реакції Дільса-Альдера без додаткового очищення. У другий 100-галонний скломальований реактор завантажували малеїмід (7,45 кг, 76,8 моль, Carbosynth Limited), з подальшим додаванням крижаної оцтової кислоти (145,70 кг). Отриману в результаті суміш перемішували для отримання розчину. На даному етапі концентрований розчин сполуки С, отриманий раніше (84,95 кг), завантажували протягом приблизно 20 хвилин, контролюючи температуру суміші рівною 20±10 °С (температуру сорочки встановлювали рівною 15 °С). Отриману в результаті суміш перемішували при 30±3 °С до виявлення завершення реакції ВЕРХ (реакція

завершувалася через ~15,5 годин, ВЕРХ дані отримували через ~17,5 годин). Потім суміш охолоджували до 23,2 °C протягом приблизно 20 хвилин. Після аналізу маточного розчину на основі ВЕРХ по масі і підтвердження, що він містить менше ніж 10 % сполуки D (знайдено: 5,88 %), суміш фільтрували через Аутога фільтр (2,5 години після досягнення 23,2 °C для часу 5 фільтрування). Залишок на фільтрі промивали крижаною оцтовою кислотою (39,65 кг) і продували для сушіння на фільтрі у вакуумі потоком азоту до досягнення чистоти сполуки D, що задовольняє вимогам специфікації (>90 % мас.) ВЕРХ аналізом на основі ваги (сушіння здійснювали протягом 3 ночей, чистота дорівнювала 99,5 % мас. після 3 ночей). Потім продукт вивантажували в дві картонні бочки з поліетиленовими мішками для отримання 13,43 кг (73,3 % 10 вихід) необхідної сполуки D у вигляді коричневого твердого залишку. Дану сполуку застосовували в наступній стадії окислення хлоранілом без очищення.

Отримання сполуки E

4,5,6,7-тетрагідро-11-метокси-1H-циклопента[а]піроло[3,4-с]карбазол-1,3(2H)діон

У 100-галонової скляної реактор при кімнатній температурі завантажували 15 сполуку D (28,66 кг, 92,45 моль), з подальшим додаванням тетрафтор-п-бензохінону (45,50 кг, 185,0 моль, 99 %, ACROS) і THF (253,1 кг, CORCO reagent grade). Отриману в результаті гетерогенну суміш нагрівали до 65±5 °C і перемішували при даній температурі до виявлення завершення реакції ВЕРХ (реакція протікала протягом ~22 годин, ВЕРХ дані отримували через ~23 години). Потім суміш охолоджували до 22±5 °C протягом 35 хвилин, аналізували на витрату 20 сполуки E в розчині (<10 % вимоги; знайдено: 1,9 %), і фільтрували через фільтр. Реактор, лінії і залишок на фільтрі промивали сумішшю THF-EtOH-H<sub>2</sub>O (отриманою у другому реакторі змішуванням 62,0 кг THF з 41,25 кг EtOH і 4,64 галонами деіонізованої води). Вологий залишок на фільтрі сушили на фільтрі у вакуумі в потоку азоту, до того як продукт став задовольняти вимогам специфікації (>80 % мас. сполуки E; знайдено: 80,8 % мас. через 5 днів). Потім, 25 продукт вивантажували в дві пластикові бочки з поліетиленовими мішками, отримуючи 23,84 кг (86,7 % вихід) сполуки E темного зелено-жовтого твердого залишку. Дану речовину застосовували безпосередньо в наступній реакції Манніха без додаткового очищення.

Отримання сполуки I

У 100-галонової скляної реактор завантажували сполуку E (15,20 кг, 40,1 моль), з 30 подальшим додаванням параформальдегіду (2,51 кг, 80,9 моль, 97 %, ACROS) і денатурованого етанолу (223,45 кг, reagent grade). Отриману в результаті суміш перемішували (121 об./хв.) в той час як 1-метилпіперазин (6,65 кг, 65,77 моль, ACROS, 99 %) додавали протягом приблизно 10 хвилин з краплинної лійки. Отриману в результаті реакційну суміш нагрівали і перемішували при 70 °C. Протікання реакції контролювали ВЕРХ (1,35 % сполуки E залишалося через ~5 35 годин). Після перемішування при 70 °C протягом в сумі 9 годин, суміш охолоджували до 20±3 °C і перемішували при даній температурі протягом ночі. Продукт фільтрували через фільтр. Залишок на фільтрі промивали етанолом (43,9 кг, reagent grade) і сушили на фільтрі продуванням азотом до того, як залишковий етанол складав менше ніж 12 % мас. за допомогою <sup>1</sup>H ЯМР (8,4 % мас. відносно сполуки I). Потім продукт вивантажували в картонну бочку з 40 поліетиленовим пакетом для отримання 18,05 кг (95,8 % вихід) неочищеної сполуки I у вигляді жовтого твердого залишку: 98,6 LCAP, 89,2 LCWP. Дану речовину застосовували безпосередньо в наступному по потоку процесі без додаткового очищення.

Скринінг поліморфізму

Дослідження по кристалізації здійснювали для вивчення поліморфізму в 48 різних 45 розчинниках. Розчинники вибирали на основі відповідності вимогам (ICH клас 3 і 2) і для того, щоб отримати діапазон діелектричних сталей, дипольних моментів і функціональних груп. Вибирали дві вихідні речовини: форму A<sub>0</sub> і лот 7 (суміш форми A<sub>0</sub>, форми HC<sub>0</sub> і форм HD<sub>0</sub>). При наявності можливості отримували всі характеристики для нових форм, які були отримані в процесі скринінгу поліморфізму сполуки I. Данні характеристики включали XRPD, термічний 50 аналіз, ДСП, зберігання при 40 °C/75 % RH і чистоту.

Чотири методики для кристалізації, включаючи охолодження, упарювання і додавання антирозчинника, застосовували для отримання різних поліморфних форм сполуки I. Подробиці кожного способу кристалізації подані нижче. Тверді форми, отримані з кожного розчинника з даних методик, наведені в таблиці 15.

Спосіб кристалізації

1. Скринінг з швидкою кристалізацією

Застосовували дві дрібномасштабні методики скринінгу:

А. Приблизно 1 мг сполуки I зважували в 0,5 мл поліпропіленовій пробірці для центрифуги і 0,5 мл розчинника. Пробірку для центрифуги залишали протягом 18 годин неторканою при 60 кімнатній температурі і спостерігали зміни. Потім пробірку струшували протягом 2,5 годин при

52,5 °C, і спостерігали зміни в кожній пробірці. Потім нагріту пробірку для центрифуги струшували протягом 20 годин при 2-8 °C і здійснювали спостереження за зміною кристалічного стану (якщо вона взагалі була) в порівнянні з первинними умовами з кімнатною температурою.

В. Пластинки, що містять 10 об'ємів сполуки I (40 мг лота 7 в 400 мкл), нагрівали від 20 °C до первинної температури 80 °C при швидкості нагрівання 4,8 °C/хв. і через 30 хвилин охолоджували при низькій (0,28 °C/хв.) або високій (10 °C/хв.) швидкості охолодження до кінцевої температури 5 °C і витримували при даній температурі протягом 18 годин. Експерименти по кристалізації здійснювали в планшетах з ямками для скляних пробірок (4 мл) і тверді речовини відділяли фільтрацією. Тверду речовину сушили при 57 °C протягом 10 годин.

2. Кристалізація з швидким охолодженням

Зразки отримували додаванням 40 мг ( $\pm 2$ ) твердої сполуки I до об'єму розчинника, забезпечуючи умовою насичення при температурі кипіння. Суміш охолоджували і фільтрували через 0,2 мкм нейлоновий мембранний фільтр в нагріту скляну пробірку або конічну колбу Ерленмейера. Розчин охолоджували до кімнатної температури і вміщували в холодильник (приблизно 4 °C) до того, як, ймовірно, утворення кристалів завершувалося, як визначено візуальним обстеженням. Кожний зразок з холодильника декантували, і кристали переносили на папір для зважування і сушили до постійної ваги в природних лабораторних умовах. Зразки, які було складно декантувати, центрифугували при 12000 об./хв. протягом чотирьох хвилин. Якщо спосіб з швидким охолодженням не давав в результаті твердих речовин, дані зразки концентрували упарюванням приблизно до половини об'єму розчинника. Розчини знов вміщували в холодильник, і тверду речовину відділяли декантуванням або центрифугуванням.

3. Кристалізація при витримуванні лота 7 і форми A<sub>0</sub>

Здійснювали два типи досліджень з витримуванням:

А. Зразки отримували додаванням приблизно 10 мг або лота 7 або форми A<sub>0</sub> до 1,0 мл кожного розчинника в пробірках загвинчуваною пробкою (об'єм приблизно 4,0 мл). Потім їх нагрівали до 64 °C при струшуванні. Після витримування при 64 °C протягом 40 хвилин зразки охолоджували до 5 °C (при швидкості охолодження -0,25 °C/хв.). Зразки витримували при 5 °C протягом сумарного часу 18 годин і переносили піпеткою в 1,5 мл поліпропіленові пробірки для центрифуги і центрифугували при 12000 об./хв. протягом 1 хвилини. Надосадову рідину декантували. Потім залишки в пробірках для центрифуги або скляних пробірках сушили у вакуумній печі при 110 °C протягом 18 годин і аналізували XRPD.

В. Приблизно 40 мг форми A<sub>0</sub> суспендували в різних розчинниках (10 об'ємів (40 мг в 400 мкл)). Суспензії струшували протягом 48 годин з чергованими 4 годинними періодами при 50 °C (0,5 °C/хв.) і 5 °C (-0,5 °C/хв.). Потім тверду речовину відділяли фільтрацією і аналізували XRPD і термічним аналізом.

4. Кристалізація із застосуванням суспензії форми A<sub>0</sub>

Суспензії (20 мг форми A<sub>0</sub> в 500 мкл кожного розчинника) струшували при 25 °C протягом різного часу. Тверду речовину відділяли фільтрацією і сушили при 57 °C протягом 2 годин і аналізували XRPD.

XRPD результати для виділених твердих форм для чотирьох способів кристалізації показані в таблиці 15 нижче.

Таблиця 15

Підсумкова таблиця для форм сполуки I, отримана на основі XRPD результатів для 48 різних розчинників і різних способів кристалізації

Розчинник	Форми, отримані XRPD
1,2-дихлоретан	a <sub>0</sub> , HA <sub>0</sub> , HC <sub>0</sub> , HD <sub>0</sub>
1,2-диметоксіетан	HA <sub>0</sub>
1,4-діоксан	a <sub>0</sub> , HC <sub>0</sub> , HD <sub>0</sub>
1-бутанол	HD <sub>0</sub>
1-пентанол	HD <sub>0</sub>
1-пропанол	S9 <sub>0</sub> , HC <sub>0</sub> , HD <sub>0</sub>
2-бутанол	a <sub>0</sub> , HC <sub>0</sub> , HD <sub>0</sub>
2-бутанон	HC <sub>0</sub> , HD <sub>0</sub>
2-метилтетрагідрофуран	a <sub>0</sub> , HC <sub>0</sub> , HD <sub>0</sub>
2-пентанон	HA <sub>0</sub> , HC <sub>0</sub> , HD <sub>0</sub>
2-пропанол	S3 <sub>0</sub> , HC <sub>0</sub> , HD <sub>0</sub>
3-пентанон	a <sub>0</sub> , HA <sub>0</sub> , HC <sub>0</sub> , HD <sub>0</sub>

Продовження Таблиці 15

Ацетон	$a_0, HC_0, HD_0$
Ацетонітрил	$HC_0, HD_0$
Бутиронітрил	$a_0, HA_0, HD$
Хлорбензол	$a_0, HD_0$
Хлороформ	$HC, HD_0$
Циклогексан	$a_0, HC_0, HD_0$
Дихлорметан	$a_0, HC_0, HD_0$
Дибутиловий ефір діетиленгліколю	$a_0$
Діізопропіламін	$a_0, HD_0$
Діізопропіловий ефір	$a_0, HA_0, HC_0, HD_0$
Диметилсульфоксид	$HC_0, HD_0$
Етанол	$S4_0$
Етилацетат	$a_0, HC_0, HD_0$
Етилформіат	$HA_0$
Етиленгліколь	$S6_0$
Гептан	$a_0, HC_0, HD_0$
Ізобутанол	$S12_0, HD_0$
Ізопропілацетат	$a_0, HC_0, HD_0$
Метанол	$S2_0$
Метоксибензол	$HD_0$
Метилацетат	$a_0, HA_0, HC_0, HD_0$
Метилізобутилкетон	$a_0, HC_0, HD_0$
Метил трет-бутиловий ефір	$a_0, HA_0, HC_0, HD_0$
N,N-диметилацетамід	$S10_0$
N,N-диметилформамід	$S5_0$
N-бутилацетат	$a_0, HC_0, HD_0$
Пропанонітрил	$a_0, HA_0, HC_0, HD_0$
Пропіленкарбонат	$a_0, HC_0, HD_0$
Піридин	$S7_0$
Трет-бутанол	$a_0, HC_0, HD_0$
Тетрагідрофуран	$a_0, HC_0, HD_0$
Тетрагідропіран	$HC_0, HD_0$
Толуол	$a_0, HC_0, HD_0$
Триетиламін	$HC_0, HD_0$
Вода	$a_0, HA_0, HC_0, HD_0$
Ксилол	$a_0, HA_0, HC_0, HD_0$

Скринінг поліморфізму сполуки I дав чотирнадцять форм і нову форму (форма  $B_0$ ), отриману тільки при нагріванні гідратів вище  $120^\circ\text{C}$ . Результати виділених форм показані в таблиці 16 нижче.

5

## Характеристики виділених форм сполуки I

Форма	XRPD	ДСК	ТГА (втрата ваги 25 °C- 150 °C)	Фізична стабіль- ність (XRPD через 4 тижні при 40°/75 % RH) (площа, %)	Хімічна стабіль- ність (ВЕРХ через 4 тижні при 40°/75 % RH)	ДСП % збіль- шення маси при 90 % RH	XRPD після ДСП аналізу	Чис- тота (%)
A <sub>0</sub>	Криста- лічна	Ендотерма плавлення при 239,7 °C	0,07 %	Немає значних змін	99,0	0,1	Немає значних змін	99,2
B <sub>0</sub>	Криста- лічна	Ендотерма плавлення при 199,8 °C	-	-	-	-	-	-
HA <sub>0</sub>	Криста- лічна	Широка ендотерма при 99 °C в результаті втрати води. Перетворення в форму B <sub>0</sub> спостерігається при втраті води	3,9 %	Немає значних змін	99,0	1,5	Немає значних змін	99,6
HC <sub>0</sub>	Криста- лічна	Широка ендотерма при 112 °C в результаті втрати води. Перетворення в форму B <sub>0</sub> спостерігається при втраті води	3,8 %	Немає значних змін	99,0	0,44	Немає значних змін	99,6
HD <sub>0</sub>	Криста- лічна	Широка ендотерма при 110 °C в результаті втрати води. Перетворення в форму B <sub>0</sub> спостерігається при втраті води	4,0 %	Немає значних змін	92,3	Недо- статня кількість речовини	Немає значних змін	93,5

Опис стабільних твердих форм

Отримання безводної форми A<sub>0</sub>

5 Приблизно 200 мг сполуки I суспендували в 45 об'ємах гептану при 85 °C протягом 45 годин, охолоджували до 65 °C і сушили на фільтрі при високому вакуумі при кімнатній температурі протягом 3 годин. Кількість виділеної форми A<sub>0</sub> становила 97 %.

У альтернативному способі перетворення сполуки I в форму A<sub>0</sub> здійснювали згідно з наступним способом:

10 1) Сполуку I розчиняли в 30 об'ємах THF (ТГФ). На даному етапі розчин при бажанні можна обробляти секвестрантом металів або вугіллям.

2) Отриманий в результаті розчин фільтрували для видалення секвестранту металів або вугілля, з подальшою полірувальною фільтрацією через 1-мікронний вбудований картриджний фільтр для видалення зовнішніх частинок.

15 3) Розчинник (THF) частково відганяли до приблизно 60 % первинного об'єму у вакуумі при температурі навколишнього середовища, з подальшим повільним додаванням еквівалентної кількості антирозчинника (гептану) для осадження сполуки I.

4) Вакуумну відгонку і додавання додаткової кількості гептану продовжували до того, як вміст розчинника складав менше ніж 5 % THF по об'єму.

5) Отриману в результаті суспензію нагрівали до 90-96 °C і перемішували при даній температурі протягом 3-5 годин для досягнення повного перетворення в форму A<sub>0</sub>.

5 6) Суспензію охолоджували до температури навколишнього середовища (25±5 °C).

7) Продукт/сполуку I збирали за допомогою фільтрації в атмосфері сухого інертного газу для того, щоб уникнути поглинання продуктом вологи.

8) Вологий залишок на фільтрі сушили при аж до 80 °C до того, як залишкова кількість розчинників задовольняла б специфікації. Сушіння можна здійснювати при атмосферному тиску або у вакуумі.

10 Визначення характеристик форми A<sub>0</sub> із застосуванням порошкової рентгенівської дифракції зі змінною температурою (VT-XRPD)

15 Поліморфного перетворення не відбувалося в діапазоні температур 20 °C-250 °C для форми A<sub>0</sub>. Після впливу умов навколишнього середовища не було помітних змін в XRPD дифрактограмі зразка, отриманого нагріванням до 220 °C (див. Фіг. 15).

Визначення характеристик форми A<sub>0</sub> термічним гравіметричним аналізом (ТГА)

Форма A<sub>0</sub> має єдиний пік при приблизно 239 °C з ентальпією плавлення ( $\Delta H_{fus}$ ) 84,4 Дж/г. Втрату маси не спостерігали за допомогою ТГА. Протікання процесу десольватації відкидали, тому що за допомогою ТГА не була виявлена втрата маси (див. Фіг. 16).

20 Визначення характеристик форми A<sub>0</sub> поглинанням води (ДСП)

Регулярна ДСП (0-90 % RH)

25 Кількість вологи, поглинена при 75 % RH була меншою ніж 0,08 % і приблизно 0,1 % при 90 % RH. Криві адсорбції і десорбції перекривалися, передбачаючи, що форма A<sub>0</sub> не є гігроскопічною (див. Фіг. 17 і таблицю 25). Помітні зміни не спостерігали XRPD повторним аналізом після ДСП (Фіг. 18).

Таблиця 17

ДСП дані для форми A<sub>0</sub> (регулярна)

Форма	Поглинання при 75 % RH	Сумарне поглинання при 90 % RH
A <sub>0</sub>	0,08	0,1

Нерегулярна ДСП (90-0 % RH)

30 Маса зразка збільшувалася тільки на 0,5 % при 90 % > RH. Зона неоднозначності передбачає, що протікає тільки поверхневе поглинання води. Ізотерма є оборотною з сумарним збільшенням маси <0,6 %. (Фіг. 19 і таблиця 26). Помітні зміни не спостерігали XRPD повторним аналізом після ДСП (Фіг. 18).

Таблиця 18

ДСП дані для форми A<sub>0</sub> (нерегулярна)

Форма	Поглинання при 75 % RH	Сумарне поглинання при 90 % RH
A <sub>0</sub>	0,15	0,5

35 Визначення характеристик форми A<sub>0</sub> інфрачервоною спектроскопією з Фур'є-перетворенням (FTIR) і раманівською спектроскопією

FTIR і раманівський спектр кристалічної форми A<sub>0</sub> показані на Фіг. 20 і Фіг. 21, відповідно.

Отримання безводної форми B<sub>0</sub>

Форму B<sub>0</sub> отримували нагріванням 20 мг сполуки I до 125 °C в потоці азоту.

40 Визначення характеристик форми B<sub>0</sub> порошковою рентгенівською дифракцією зі змінною температурою (VT-XRPD)

Після дегідратації поліморфне перетворення не протікало в діапазоні 150 °C-200 °C для форми B<sub>0</sub> (див. Фіг. 22).

Визначення характеристик форми B<sub>0</sub> термічним аналізом

45 Діаграма диференціальної скануючої калориметрії (ДСК) форми B<sub>0</sub> мала температуру плавлення приблизно рівну 197 °C з ентальпією плавлення ( $\Delta H_{fus}$ ) 68,2 Дж/г (Фіг. 23). Протікало поліморфне перетворення до температури плавлення форми B<sub>0</sub> сполуки I. Форму B<sub>0</sub>

отримували тільки десольватацією. Відносна термодинамічна стабільність форм відображена в ДСК даних, показаних між 120 °C і 199 °C.

Отримання гідратної форми  $HA_0$

Кристалізація з суміші THF/гептан

5 Форму  $HA_0$  отримували у вигляді 200 мг сполуки I, осадженої з 70 об'ємів THF з 143 об'ємами гептану при кімнатній температурі. Продукт виділяли фільтрацією. Речовину сушили при 57 °C протягом 18 годин.

Отримання твердофазним переходом

10 Форму  $HA_0$  отримували у вигляді 20 мг сполуки I нагріванням до 125 °C і охолодженням до кімнатної температури без потоку азоту.

Визначення характеристик форми  $HA_0$  термічним аналізом

15 ДСК термограми форми  $HA_0$  показали наявність двох різних ендотермічних піків (Фіг. 24 і таблиця 27). У відкритій кюветі гідрати мали широкий ендотермічний пік між приблизно 60 і 120 °C, відповідний сумарній кількості води, яка залишає кристал. Ендотермічний процес відповідає процесу дегідратації, що включає виділення води з кристалічних решіток. Десольватація відбувається в твердому стані з ендотермічним піком. Положення і енергія даного ендотермічного піка залежить від діаграми фазової рівноваги двох компонентів, лікарського засобу і розчинника, і стабільності компонента, що утворюється. ДСК термограми сольватів містять широкі ендотермічні піки при температурах поблизу температури кипіння 20 відповідних ним розчинників, які можна приписати процесам десольватації, що підтверджується ТГА. Моногідратна форма  $HA_0$  при дослідженні ТГА, демонструє середню втрату маси 4,0 % між 50 і 120 °C. Це узгоджується з теоретичною величиною для об'єднання одного моля води з одним молям сполуки I, яка дорівнює 4,1 %.

Таблиця 19

ДСК температури початку і  
максимальна температура десольватації для форми  $HA_0$

Класифікація	Розчинник	Втрата ваги сольвату (%)	Основна температура початку десольватації /°C	Максимальна температура /°C
$HA_0$	Вода	4,0	61,6	99,1

25 Визначення характеристик форми  $HA_0$  сорбцією води

Фіг. 25 показує дані по динамічній сорбції парів, отримані для форми  $HA_0$ . Після сушіння протікає негайне поглинання при впливі вологості. Ізотерма форми  $HA_0$  показує 1,25 % зниження ваги між 20-30 % RH. Починаючи з 30-90 % RH поглинання починає досягати рівноваги. 30 Протягом першої фази десорбції присутній невеликий гістерезис, що передбачає тільки поверхневе поглинання. Десорбція практично відсутня протягом другої фази десорбції, але зразок піддається другій зміні ~0,4 %. Сорбція доводить, що дана форма являє собою каналний гідрат. Нестехіометрична гідратація є результатом неповної гідратації каналів кристалічних решіток. Значні зміни не спостерігали при XRPD повторному аналізі після ДСП.

35 Визначення характеристик FTIR і раманівською спектроскопією

FTIR і раманівські спектри кристалічної форми  $HA_0$  показані на Фіг. 26 і Фіг. 27, відповідно.

Отримання гідратної форми  $HC_0$

Перекристалізація з суміші етанол/вода

40 Форму  $HC_0$  отримували по мірі того, як 40 мг лота 7 додавали в 400 мкл етанолу і 100 мкл води. Зразок нагрівали до первинної температури 80 °C при швидкості нагрівання 4,8 °C/хв. і через 30 хвилин охолоджували при 0,28 °C/хв. до кінцевої температури 5 °C і витримували при даній температурі протягом 18 годин. Тверду речовину відділяли фільтрацією. Речовину сушили при 57 °C протягом 10 годин.

Зберігання при 40 °C/75 % RH у вигляді сольвату з етанолом

45 Форму  $HC_0$ , отриману у вигляді 20 мг сольвату з етанолом сполуки I, зберігали при 40 °C/75 % RH протягом 9 днів.

Отримання кристалічної структури

50 Монокристали отримували додаванням 200 мг твердої речовини лота 7 до тетрагідрофурану для забезпечення насичених умов при температурі кипіння для моногідрату  $HC_0$ . Суміш охолоджували і фільтрували через 0,22 мкм нейлоновий мембранний фільтр в

нагріту скляну пробірку. Розчин охолоджували до  $20^{\circ}\text{C} \pm 0,2^{\circ}\text{C}$  для того, щоб збільшити величину перенасичення, і гомогенний розчин залишав на декілька днів.

Визначення кристалічної структури дифракцією рентгенівських променів на монокристалах

Дані дифракції рентгенівських променів на монокристалах отримували для  $\text{HC}_0$ . Параметри комірки, отримані з цих даних, представлені в таблиці 28.

Дані отримували при температурі 103 K, застосовуючи  $\omega$ -2 $\theta$  спосіб сканування. Безбарвну пластинку  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4$ , що має приблизні розміри  $0,30 \times 0,16 \times 0,11$  мм, встановлювали на скловолокно з довільною орієнтацією. Параметри триклинної елементарної комірки (P-1, Z=2) і розраховані об'єми були наступними:

$$a = 7,6128(10) \quad \alpha = 65,839(18)^{\circ}$$

$$b = 11,5697(15) \quad \beta = 79,137(16)^{\circ}$$

$$c = 13,193(4) \text{ \AA} \quad \gamma = 86,800(10)^{\circ}$$

$$V = 1040,9(3) \text{ \AA}^3.$$

10

Таблиця 20

Дані рентгенівського  
аналізу кристалів і параметри уточнення для форми  $\text{HC}_0$

Ідентифікатор	Форма $\text{HC}_0$
Емпірична формула	$\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4$
Молекулярна вага	436,50
Температура	103(2) K
Довжина хвилі, Å	0,71073
Кристалічна система, група симетрії	Триклинна, P-1
Розміри комірки решіток a, Å	7,6128(10)
b, Å	11,5697(15)
c, Å	13,193(4)
$\alpha, ^{\circ}$	65,839(18)
$\beta, ^{\circ}$	79,137(16)
$\gamma, ^{\circ}$	86,800(10)
Об'єм	1040,9(3)
Z	2
F(000)	464
Густина (розрахована), $\text{mg}/\text{m}^3$	1,393
Коефіцієнт поглинання, $\text{mm}^{-1}$	0,096
Розмір кристала, $\text{mm}^3$	$0,30 \times 0,16 \times 0,11$
Тета діапазон для збору даних	$3,86$ - $28,75^{\circ}$
Показчик інтервалу	$-9 \leq h \leq 9$ $-15 \leq k \leq 15$ $-16 \leq l \leq 17$
Кількість зібраних відбитих сигналів	8739
Кількість незалежних відбитих сигналів	4527 0,026
Повнота тета = $28,75^{\circ}$	83,6 %
Поправка на поглинання	Hi
Максимальне і мінімальне пропускання	0,9895 і 0,9716
Спосіб уточнення	Повноматричний метод найменших квадратів F2
Дані/обмеження/параметр	4527/0/298
Точність наближення з F2	1,069
Кінцеві R індекси [ $I > 2\sigma(I)$ ]	$R1 = 0,044$ $wR2 = 0,099$
R індекси (всі дані)	$R1 = 0,072$ $wR2 = 0,112$
Найбільший дифракційний пік і яма, $\text{e. \AA}^{-3}$	0,25 і -0,24

Визначення характеристик форми  $\text{HC}_0$  термічним аналізом



ДСК термограма форми  $HC_0$  показує наявність двох різних ендотермічних піків (Фіг. 28 і таблиця 29). Моногідратна  $HC_0$  при аналізі ТГА показала середню втрату маси 3,9 % між 50 і 120 °C. Це відповідає теоретичній величині для об'єднання одного моля води з одним молем сполуки I 4,1 %.

5

Таблиця 21

ДСК початкова і максимальна температури десольватації для форми  $HC_0$

Класифікація	Розчинник	Втрата ваги сольвату (%)	Основна температура початку десольватації /°C	Максимальна температура /°C
$HC_0$	Вода	3,9	85,9	112,2

Визначення характеристик форми  $HC_0$  сорбцією води

Регулярна ДСП (0-90 % RH)

- 10 Зона неоднозначності передбачає, що протікає тільки поверхнєве поглинання води з сумарним поглинанням 0,4 % (Фіг. 29 і таблиця 30). Значні зміни не спостерігали XRPD повторним аналізом після ДСП (Фіг. 30).

Таблиця 22

ДСП дані для форми  $HC_0$  (регулярна)

Форма	Поглинання при 75 % RH	Сумарне поглинання при 90 % RH
$HC_0$	0,3	0,4

Нерегулярна ДСП (90-0 % RH)

- 15 Зона неоднозначності передбачає, що протікає тільки поверхнєве поглинання води від 0-40 % RH. Починаючи з 40-90 % RH, ймовірно, протікає об'ємне поглинання (Фіг. 31 і таблиця 31). Значні зміни не спостерігали XRPD повторним аналізом після ДСП (Фіг. 30).

Таблиця 23

ДСП дані для форми  $HC_0$  (нерегулярна)

Форма	Поглинання при 75 % RH	Сумарне поглинання при 90 % RH
$HC_0$	0,3	0,4

- 20 Визначення характеристик FTIR і раманівською спектроскопією  
FTIR і раманівські спектри кристалічної форми  $HC_0$  показані на Фіг. 32 і Фіг. 33, відповідно.

Отримання гідратної форми  $HD_0$

Перекристалізація з суміші ацетон/вода

- 25 Форму  $HD_0$  отримували по мірі того, як 40 мг лота 7 додавали до 400 мкл ацетону і 100 мкл води. Зразок нагрівали до первинної температури 80 °C при швидкості нагрівання 4,8 °C/хв. і через 30 хвилин охолоджували при швидкості охолодження 0,28 °C/хв. до кінцевої температури 5 °C і витримували при даній температурі протягом 18 годин. Тверду речовину відділяли фільтрацією. Речовину сушили при 57 °C протягом 10 годин.

Перекристалізація з 2-метил-2-пропанолу

- 30 Форму  $HD_0$  отримували по мірі того, як 0,54 г сполуки I в 55 мл 2-метил-2-пропанолу практично повністю розчиняли нагріванням до температури кипіння. Каламутний розчин фільтрували через шприц, застосовуючи 5 мкм нейлоновий мембранний шприцевий фільтр, для отримання прозорого розчину (приблизно 15 % пролили і втратили). Розчин концентрували до 25-30 мл і охолоджували протягом 4,5-5 годин при 2-8 °C для отримання твердої речовини.  
35 Тверду речовину плавляли в печі при 50 °C і нерозчинну речовину відділяли фільтрацією з відсмоктування на теплій установці для запобігання замерзанню трет-бутилового спирту. Отриману в результаті тверду речовину сушили в 50 °C печі протягом 2 годин для отримання 0,42 г (75 % витягання).

Перекристалізація з ізопропілацетату

Форму  $\text{HD}_0$  отримували по мірі того, як 0,45 г сполуки I в 7,5 мл ізопропілацетату перемішували протягом 20 годин при кімнатній температурі з магнітною мішалкою в скляному 20 мл сцинтиляційному флаконі зі злегка закріпленою кришкою. Суспензію фільтрували з відсмоктування, і тверду речовину сушили протягом 110 годин на повітрі у витяжній шафі.

5 Висушена речовина важила 380 мг (84 % витягання).

Отримання кристалічної структури

Монокристали отримували додаванням 200 мг твердої речовини лота 7 до тетрагідрофурану для забезпечення насиченими умовами моногідратної  $\text{HC}_0$  при температурі кипіння. Суміш охолоджували і фільтрували через 0,22 мкм нейлоновий мембранний фільтр в нагріту скляну пробірку. Розчин охолоджували до  $20^\circ\text{C} \pm 0,2^\circ\text{C}$  для того, щоб збільшити величину пересичення, і гомогенний розчин залишали протягом декількох днів.

Визначення кристалічної структури дифракцією рентгенівських променів на монокристалах

Дані дифракції рентгенівських променів на монокристалах отримувала для  $\text{HD}_0$ . Параметри комірки, отримані з цих даних, представлені в таблиці 32 нижче. Дані отримували при температурі 103 K, застосовуючи  $\omega$ -2 $\theta$  спосіб сканування. Безбарвну пластинку  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4$ , що має приблизні розміри 0,40×0,25×0,08 мм, встановлювали на скловолокну з довільною орієнтацією. Параметри триклинної елементарної комірки (P-1, Z=2) і розраховані об'єми були наступними:

$$\begin{aligned} a &= 8,171(2) & \alpha &= 111,173(18)^\circ \\ b &= 11,419(3) & \beta &= 92,863(17)^\circ \\ c &= 12,7305(19)\text{\AA} & \gamma &= 102,07(2)^\circ \\ V &= 1072,8(4)\text{\AA}^3. \end{aligned}$$

Таблиця 24

Дані рентгенівського аналізу кристалів і параметри уточнення для форми  $\text{HD}_0$

Ідентифікатор	Форма $\text{HC}_0$
Емпірична формула	$\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4$
Молекулярна вага	436,50
Температура	103(2) K
Довжина хвилі, Å	0,71073
Кристалічна система, група симетрії	Триклинна, P-1
Розміри комірки решіток a, Å	8,171(2)
b, Å	11,419(3)
c, Å	12,7305(19)
$\alpha$ , °	111,173(18)
$\beta$ , °	92,863(17)
$\gamma$ , °	102,07(2)
Об'єм	1072,8(4)
Z	2
F(000)	464
Густина (розрахована), $\text{мг/м}^3$	1,351
Коефіцієнт поглинання, $\text{мм}^{-1}$	0,094
Розмір кристала, $\text{мм}^3$	0,40×0,25×0,08
Тета діапазон для збору даних	3,95-26,56°
Показник інтервалу	-10≤h≤10 -14≤k≤14 -15≤l≤15
Кількість зібраних відбитих сигналів	9366
Кількість незалежних відбитих сигналів	4373
Повнота тета = 28,75°	0,040
Поправка на поглинання	97,7 %
Максимальне і мінімальне пропускання	Hi
Спосіб уточнення	0,9926 і 0,9635
	Повноматричний метод найменших квадратів F2

Продовження таблиці 24

Дані/обмеження/параметр	4373/0/302
Точність наближення з F2	1,166
Кінцеві R індекси [ $I > 2\sigma(I)$ ]	0,051 0,099
R індекси (всі дані)	0,087 0,113
Найбільший дифракційний пік і яма, $e \cdot \text{\AA}^{-3}$	0,24 і -0,25

Визначення характеристик форми HD<sub>0</sub> термічним аналізом

- 5 ДСК термограма форми HD<sub>0</sub> показує наявність двох різних ендотермічних піків (Фіг. 34 і таблиця 33). Моногідратна HD<sub>0</sub> при аналізі ТГА показала середню втрату ваги 4,0 % між 50 і 120 °C. Це відповідає теоретичній величині для об'єднання одного моля води з одним молям сполуки I 4,1 %.

Таблиця 25

ДСП початковий і максимальний температури десольватації для форми HD<sub>0</sub>

Класифікація	Розчинник	Втрата ваги сольвату (%)	Основна температура початку десольватації /°C	Максимальна температура /°C
HD <sub>0</sub>	Вода	4,0	86,3	110,7

- 10 Визначення характеристик форми HD<sub>0</sub> сорбцією води

Регулярна ДСП (0-90 % RH)

Маса зразка збільшувалася тільки на 0,6 % при 90 % RH. Зона неоднозначності передбачає, що протікає поверхнева адсорбція води і об'ємна абсорбція (Фіг. 35 і таблиця 34). Значні зміни не спостерігали XRPD повторним аналізом після ДСП (Фіг. 36).

15

Таблиця 26

ДСП дані для форми HD<sub>0</sub> (регулярна)

Форма	Поглинання при 75 % RH	Сумарне поглинання при 90 % RH
HD <sub>0</sub>	0,4	0,6

Нерегулярна ДСП (90-0 % RH)

- 20 Маса зразка збільшувалася тільки на 0,8 % при 90 % RH. Зона неоднозначності передбачає, що протікає поверхнева адсорбція води і обмежена об'ємна абсорбція (Фіг. 37 і таблиця 26). Значні зміни не спостерігали XRPD повторним аналізом після ДСП (Фіг. 27).

Таблиця 27

ДСП дані для форми HD<sub>0</sub> (нерегулярна)

Форма	Поглинання при 75 % RH	Сумарне поглинання при 90 % RH
HD <sub>0</sub>	0,4	0,8

Визначення характеристик форми HD<sub>0</sub> FTIR і раманівською спектроскопієюFTIR і раманівські спектри кристалічної форми HD<sub>0</sub> показані на Фіг. 38 і Фіг. 39, відповідно.

25

Сольватні форми сполуки I

Перекристалізація з метанолу

Форму S2<sub>0</sub> отримували по мірі того, як 40 мг лота 7 додавали до 400 мкл метанолу. Зразок суспендували при 20 °C±0,2 протягом 3 днів. Тверду речовину відділяли фільтрацією. Речовину сушили при 57 °C протягом 10 годин.

30

Перекристалізація з 2-пропанолу

Форму S3<sub>0</sub> отримували по мірі того, як 40 мг лота 7 додавали до 400 мкл 2-пропанолу. Зразок суспендували при 20 °C±0,2 протягом 3 днів. Тверду речовину відділяли фільтрацією. Речовину сушили при 57 °C протягом 10 годин.

Перекристалізація з етанолу

- 5 Форму S4<sub>0</sub> отримували по мірі того, як 40 мг лота 7 додавали до 400 мкл етанолу. Зразок суспендували при 20 °C±0,2 протягом 3 днів. Тверду речовину відділяли фільтрацією. Речовину сушили при 57 °C протягом 10 годин.

Отримання кристалічної структури

- 10 Монокристали отримували додаванням 200 мг твердої речовини лота 7 до етанолу для забезпечення насичених умов при температурі кипіння для сольвату з етанолом. Суміш охолоджували і фільтрували через 0,22 мкм нейлоновий мембранний фільтр в нагріту скляну пробірку. Розчин охолоджували до 20 °C±0,2 °C для того, щоб збільшити величину пересичення, і гомогенний розчин залишав на декілька днів.

Перекристалізація з N,N-диметилформаміду

- 15 Форму S5<sub>0</sub> отримували по мірі того, як 40 мг лота 7 додавали до 400 мкл N,N-диметилформаміду (DMF). Зразок суспендували при 20 °C±0,2 протягом 3 днів. Тверду речовину відділяли фільтрацією. Речовину сушили при 57 °C протягом 10 годин.

Перекристалізація з етиленгліколю

- 20 Форму S6<sub>0</sub> отримували по мірі того, як 40 мг лота 7 додавали до 400 мкл етиленгліколю. Зразок нагрівали до первинної температури 80 °C при швидкості нагрівання 4,8 °C/хв. і через 30 хвилин охолоджували при швидкості 0,28 °C/хв. до кінцевої температури 5 °C і витримували при даній температурі протягом 18 годин. Тверду речовину відділяли фільтрацією. Речовину сушили при 57 °C протягом 10 годин.

Перекристалізація з піридину

- 25 Форму S7<sub>0</sub> отримували по мірі того, як 40 мг лота 7 додавали до 400 мкл піридину. Зразок нагрівали до первинної температури 80 °C при швидкості нагрівання 4,8 °C/хв. і через 30 хвилин охолоджували при швидкості 0,28 °C/хв. до кінцевої температури 5 °C і витримували при даній температурі протягом 18 годин. Тверду речовину відділяли фільтрацією. Речовину сушили при 57 °C протягом 10 годин.

- 30 Перекристалізація з 1-пропанолу

- Форму S9<sub>0</sub> отримували у вигляді 40 мг сполуки I в 1-пропанолі, забезпечуючи насиченими умовами при температурі кипіння. Суміш охолоджували і фільтрували через 5 мкм нейлоновий мембранний фільтр в нагріту скляну пробірку. Розчин охолоджували до кімнатної температури і вміщували в холодильник (приблизно 4 °C) до того, як утворення кристалів, ймовірно, досягало завершення, як визначено візуальним оглядом. Зразки, які було важко декантувати, центрифугували при 12000 об./хв. протягом чотирьох хвилин.

Перекристалізація з N,N-диметилацетаміду

- 40 Форму S10<sub>0</sub> отримували по мірі того, як 40 мг лота 7 додавали до 400 мкл N,N-диметилацетаміду (DMA). Зразок суспендували при 20 °C±0,2 протягом 3 днів. Тверду речовину відділяли фільтрацією. Речовину сушили при 57 °C протягом 10 годин.

Перекристалізація з ізобутанолу

- 45 Форму S12<sub>0</sub> отримували у вигляді 40 мг сполуки I в ізобутанолі, забезпечуючи насиченими умовами при температурі кипіння. Суміш охолоджували і фільтрували через 5 мкм нейлоновий мембранний фільтр в нагріту скляну пробірку. Розчин охолоджували до кімнатної температури і вміщували в холодильник (приблизно 4 °C) до того, як утворення кристалів, ймовірно, досягало завершення, як визначено візуальним оглядом. Зразки, які було важко декантувати, центрифугували при 12000 об./хв. протягом чотирьох хвилин.

Визначення кристалічної структури дифракцією рентгенівських променів на монокристалах

- 50 Дані дифракції рентгенівських променів на монокристалах отримували для форми S4<sub>0</sub>. Параметри комірки, отримані з цих даних, представлені в таблиці 28.

Таблиця 28

Дані рентгенівського аналізу кристалів і параметри уточнення для сольвату з етанолом S4<sub>0</sub>

	З монокрystalа	Після аналізу по Рітвельду S4 <sub>0</sub>
Розміри комірки решіток a, Å	8,828(3)	8,996(7)
b, Å	11,652(3)	11,813(2)
c, Å	13,234(6)	13,191(9)
α, °	115,01(3)	114,28(1)
β, °	108,09(3)	108,52(8)
γ, °	93,00(2)	92,56(0)

Термічний аналіз сольватованих форм сполуки I

- 5 ДСК криві нагріву показують наявність великої і широкої ендотерми перед температурою плавлення сполуки I для всіх сольватів. ТГА дослідження показали, що дані ендотерми можна пояснити процесом десольватації для форм S2<sub>0</sub> (Фіг. 40), S3<sub>0</sub> (Фіг. 41), S4<sub>0</sub> (Фіг. 42), S5<sub>0</sub> (Фіг. 43), S6<sub>0</sub> (Фіг. 44), S7<sub>0</sub> (Фіг. 45), S9<sub>0</sub> (Фіг. 46), S10<sub>0</sub> (Фіг. 47) і S12<sub>0</sub> (Фіг. 48). Розрахунки втрати ваги розчинника, приведені для даних розчинників, представлені в таблиці 29.

Таблиця 29

ДСК початкова і максимальна температури десольватації для сольватних форм

Форма	Розчинник	Втрата ваги сольвату (%) експериментальна	Втрата ваги сольвату (%) теорія 1:1	Основна температура початку/°C	Максимальна температура /°C
S2 <sub>0</sub>	Метанол	7,3	7,1	87,5	111,8
S3 <sub>0</sub>	2-пропанол	10,41	12,5	78,0	104,9
S4 <sub>0</sub>	Етанол	8,7	9,9	109,9	122,8
S5 <sub>0</sub>	DMF	13,0	14,9	127,0	147,0
S6 <sub>0</sub>	Етиленгліколь	6,16	12,9	139,9	156,6
S7 <sub>0</sub>	Піридин	3,53	15,9	128,0	141,9
S9 <sub>0</sub>	1-пропанол	12,42	12,5	118,4	129,6
S10 <sub>0</sub>	DMA	19,42	17,2	135,0	156,0
S12 <sub>0</sub>	Ізобутанол	11,54	15,0	81,8	132,5

Визначення кристалічної структури моногідратів сполуки I

- 10 Гідратні форми HC<sub>0</sub> і HD<sub>0</sub> є ізоструктурними, що означає те, що окремі 'ізоморфні сольвати' кристалізуються в одній групі симетрії тільки з невеликими спотвореннями розмірів комірки решіток і з таким же типом молекулярної сітки основних молекул (Reutzel-Edens S.M., Newman AW., Polymorphism in the Pharmaceutical Industry, Edited by Rolf Hilfiker, 2006, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA ISBN: 9783527311460). Форма HC<sub>0</sub> і форма HD<sub>0</sub> відрізняються конформацією тетрагідропіразинового кільця. Порошкову рентгенівську дифрактограму двох гідратних форм можна результативно уточнити, застосовуючи спосіб Рітвельда (Rietveld H. M. "A profile refinement method for nuclear and magnetic structures", Journal of Applied Crystallography 2: 65-71 (1969)) з параметрами монокрystalів як вихідні дані. Докладні дані про розміри комірки решіток, накопичені дані і дані по уточненню резюмовані в таблиці 28 і таблиці 32.

FTIR і FT-раманівський спосіб для ідентифікації

- 15 Порівняння FTIR і раманівських спектрів на Фіг. 20 і Фіг. 21 для форми A<sub>0</sub> і для гідратів (Фіг. 26, Фіг. 32, Фіг. 38) і (Фіг. 27, Фіг. 33, Фіг. 39) показує невелику відмінність, за винятком області коливальних карбонільної групи для FTIR.

- 20 У A<sub>0</sub> пік середньої інтенсивності виникає при 1765 см<sup>-1</sup> для FTIR і 1770 см<sup>-1</sup> для раманівської спектроскопії. У гідратних формах пік середньої інтенсивності з'являється в області 1742 см<sup>-1</sup> для FTIR і 1754-1695 см<sup>-1</sup> для раманівської спектроскопії. Даний пік поглинання приписують карбонільній групі іміду, що міститься в п'ятичленному кільці структури сполуки I. Дана відмінність є досить великою і може застосовуватися для ідентифікації практично чистих твердих форм. ІЧ-спектри гідратних форм і A<sub>0</sub> мають деякі відмінності, але найбільш значно зачіпають широку смугу (3800-2800), присутню у гідратних форм в результаті коливальних -ОН зв'язку в гідроксильній групі.

Таблиця 30

Частоти ( $\text{cm}^{-1}$ ) і віднесення власних коливань для сполуки I для FTIR

Форма	-Гідроксил ( $\text{cm}^{-1}$ )	-Карбоніл ( $\text{cm}^{-1}$ )
A <sub>0</sub>	3349,9	1765,3
HA <sub>0</sub>	3498,2	1742,0
HC <sub>0</sub>	3498,2	1742,0
HD <sub>0</sub>	3498,2	1742,0

Таблиця 31

Частоти ( $\text{cm}^{-1}$ ) і віднесення власних коливань для сполуки I для раманівської спектроскопії

Форма	-Карбоніл ( $\text{cm}^{-1}$ )	-Карбоніл ( $\text{cm}^{-1}$ )
A <sub>0</sub>	1770	1638
HA <sub>0</sub>	1754	1699
HC <sub>0</sub>	1752	1696
HD <sub>0</sub>	1748	1695

Переходи між твердими станами

Відносна стабільність суспензій сполуки I у воді

- 5 Коли гідрат HA<sub>0</sub> і A<sub>0</sub> кристалізують з водного середовища, отримують суміш форм HC<sub>0</sub>+HD<sub>0</sub> (таблиця 32).

Таблиця 32

Кристалічні форми, отримані в планшеті з ямками, сполуки I

Форма вихідної речовини	Розчинник	Об'єми води	Знайдені форми
HA <sub>0</sub>		0,175	HC <sub>0</sub> , HD <sub>0</sub>
A <sub>0</sub>	Метилацетат	0	A <sub>0</sub>
A <sub>0</sub>	Метилацетат	0,175	HC <sub>0</sub> , HD <sub>0</sub>
A <sub>0</sub>	Метилацетат	0,25	HC <sub>0</sub> , HD <sub>0</sub>
A <sub>0</sub>	Метилацетат	1	HC <sub>0</sub> , HD <sub>0</sub>
A <sub>0</sub>	Метилацетат	1,5	HC <sub>0</sub> , HD <sub>0</sub>

- 10 Два мл води додавали до декількох міліграмів форм сполуки I. Зразки суспендували протягом ночі. Невеликий зразок твердої речовини відбирали і аналізували XRPD. Після суспендування було виявлено, що форми HA<sub>0</sub> і A<sub>0</sub> перетворилися в гідратні форми (суміш форм HC<sub>0</sub> і HD<sub>0</sub>) при всіх досліджуваних умовах (таблиця 33, таблиця 34, таблиця 35, таблиця 36 і таблиця 37). Ймовірно, гідратна форма є більш термодинамічно стабільною, ніж форма A<sub>0</sub> між 5 і 45 °C.

15

Таблиця 33

XRPD аналіз твердої речовини, що залишилася,  
після експериментів на термодинамічну стабільність форми A<sub>0</sub> у воді при 5 °C

Форма A <sub>0</sub> /мг	Час (дні)	Знайдені форми
15,9	1	HC <sub>0</sub> , HD <sub>0</sub>
14,1	4	HC <sub>0</sub> , HD <sub>0</sub>

Таблиця 34

XRPD аналіз твердої речовини, що залишилася, після експериментів на термодинамічну стабільність форми  $HA_0$  і форми  $HB_0$  (суміш  $HC_0$  і  $HD_0$ ) у воді при кімнатній температурі

$HB_0$ /мг	$HA_0$ /мг	Час (дні)	Знайдені форми
5,05	6,08	1	$HA_0$ , $HC_0$ , $HD_0$
4,91	4,98	9	$HC_0$ , $HD_0$
4,94	5,02	10	$HC_0$ , $HD_0$ , невелика кількість $HA_0$
5,34	5,57	14	$HC_0$ , $HD_0$ , невелика кількість $HA_0$

Таблиця 35

XRPD аналіз твердої речовини, що залишилася, після експериментів на термодинамічну стабільність форми  $HA_0$  і форми  $HC_0$  у воді при кімнатній температурі

$HC_0$ /мг	$HA_0$ /мг	Час (дні)	Знайдені форми
5,34	5,35	1	$HA_0$ , $HC_0$
5,23	6,04	2	$HA_0$ , $HD_0$
5,19	5,21	5	$HC_0$ , $HD_0$

Таблиця 36

XRPD аналіз твердої речовини, що залишилася, після експериментів на термодинамічну стабільність форми  $HA_0$  і форми  $HD_0$  у воді при кімнатній температурі

$HD_0$ /мг	$HA_0$ /мг	Час (дні)	Знайдені форми
5,48	5,83	1	$HA_0$ , $HD_0$
5,43	5,06	2	$HA_0$ , $HC_0$
5,10	5,18	5	$HD_0$ , $HC_0$
5,41	6,01	14	$HD_0$ , $HC_0$

Таблиця 37

XRPD аналіз твердої речовини, що залишилася, після експериментів на термодинамічну стабільність форми  $A_0$  при 45 °C у воді

Форма $A_0$ /мг	Час (дні)	Знайдені форми
14,3	1	$HA_0$ , $HC_0$

5

Відносна стабільність моногідратів

Вимірюючи термодинамічну стабільність двох поліморфних форм (форма  $HC_0$  і форма  $HD_0$ ) при використовуваному на практиці діапазоні температур, можна визначити, яка з форм є більш стабільною і чи є перехід між ними монотропним або енантіотропним. Експерименти ставили так, щоб виміряти термодинамічну стабільність даних моногідратних форм при кімнатній температурі і 55 °C в етилацетаті, МТВЕ і 1-пентанолі. Дані розчинники вибирали, оскільки сполука I не утворює сольватів в даних розчинниках в процесі скринінгу поліморфізму.

10

Таблиця 38

ХRPD аналіз твердої речовини, що залишилася,  
після експериментів на термодинамічну стабільність моногідратних форм

Розчинник	Температура	ХRPD аналіз через 1 день	ХRPD аналіз через 3 дні	Розчинність (мг/мл)
Етилацетат	Кімнатна	HD <sub>0</sub> >HC <sub>0</sub>	HD <sub>0</sub>	1,7
Етилацетат	55 °C	HD <sub>0</sub>	HD <sub>0</sub> >HC <sub>0</sub>	2,6
MTBE	Кімнатна	HD <sub>0</sub> , HC <sub>0</sub>	HD <sub>0</sub> , HC <sub>0</sub>	1,8
MTBE	55 °C	HD <sub>0</sub> і форма HCo	HD <sub>0</sub> , HC <sub>0</sub>	1,9
1-пентанол	Кімнатна	HD <sub>0</sub> >HC <sub>0</sub>	HD <sub>0</sub> >HC <sub>0</sub>	6,8
1-пентанол	55 °C	HD <sub>0</sub> >HC <sub>0</sub>	HD <sub>0</sub> >HC <sub>0</sub>	28,7

Результати, наведені в таблиці 38, показують, що для застосовуваних розчинників і діапазонів температур, величини розчинності двох гідратованих поліморфних форм є дуже близькими, але завжди більші для форми HD<sub>0</sub>. Це дійсно показує, що між кімнатною температурою і 55 °C в розчині форма HD<sub>0</sub> є більш термодинамічно стабільною, ніж форма HC<sub>0</sub> і форма HA<sub>0</sub>.

Стабільність твердих форм при зовнішньому впливі

Дослідження стабільності при зовнішньому впливі здійснювали для отримання завчасного уявлення про вплив температури і вологості на стабільність форм. Був розроблений ВЕРХ аналіз, що визначає стабільність, для кількісного визначення кількостей сполуки І і її основного продукту розкладання, 7-метокси-1,2,3,11-тетрагідро-5,11-діаза-бензо[а]тринден-4,6-діону, який раніше називався "сполукою Е". Розроблений спосіб є специфічним, достовірним, точним і надійним. Спосіб дозволяє точно і кількісно визначати сполуку І і сполуку Е. Всі продукти розкладання, що утворилися в процесі досліджень по примусовому розкладанню, добре відділяються від основних піків, демонструючи те, що розроблений спосіб є специфічним і дозволяє визначати стабільність.

Форма A<sub>0</sub>

У твердому стані безводна форма A<sub>0</sub> має схильність поглинати воду з навколишнього середовища і давати при стандартних ICH стресових умовах, 40 °C і 75 % RH, гідратні форми HC<sub>0</sub> і HD<sub>0</sub> через 3 місяці. Хімічне розкладання не спостерігається в зразках сполуки І при даних стресових умовах. Хімічне розкладання спостерігається тільки тоді, коли на сполуку І впливають температурою 110 °C (таблиця 39, таблиця 40 і таблиця 41).

Таблиця 39

Стабільність форми A<sub>0</sub> при 40 °C/75 % RH

Номер зразка	Проміжок часу, який пройшов, (дні)	ХRPD	DSC	ВЕРХ
1	5	A0	239,7	99,2 % Сполука І, 0,8 % Сполука Е
2	16	A0	239,4	99,2 % Сполука І, 0,8 % Сполука Е
3	29	A0	239,5	99,2 % Сполука І, 0,8 % Сполука Е
4	141	A0, HC0, HD <sub>0</sub>	240,0	99,0 % Сполука І, 0,9 % Сполука Е

Таблиця 40

Стабільність форми A<sub>0</sub> при 60 °C/0 % RH

Номер зразка	Проміжок часу, який пройшов, (дні)	ХRPD	DSC	ВЕРХ
1	7	A0	236,2	99,3 % Сполука І, 0,6 % Сполука Е
2	14	A0	236,1	99,1 % Сполука І, 0,8 % Сполука Е
3	28	A0	236,4	99,1 % Сполука І, 0,5 % Сполука Е



Таблиця 41

Стабільність форми  $A_0$  при 110 °C

Номер зразка	Проміжок часу, який пройшов, (дні)	XRPD	DSC	БЕРХ
1	7	$A_0$	236,2	98,7 % Сполука I, 1,1 % Сполука E
2	14	$A_0$	235,6	95,6 % Сполука I, 4,4 % Сполука E
3	28	$A_0$	238,0	93,4 % Сполука I, 6,2 % Сполука E

Моногідратні форми

5 Таблиця 42, таблиця 43 і таблиця 44 показують, що в твердому стані всі кристалічні моногідрати були стабільні протягом 28 днів при зберіганні при 40 °C і 75 % відносній вологості.

Таблиця 42

Стабільність форми  $HA_0$  при 40 °C/75 % RH

Номер зразка	Проміжок часу, який пройшов, (дні)	XRPD	БЕРХ
1	0	$HA_0$	99,6 % Сполука I, ND Сполука E
2	7	$HA_0$	99,5 % Сполука I, 0,1 % Сполука E
3	26	$HA_0$	99,0 % Сполука I, 0,4 % Сполука E

ND - таке, що не виявляється.

Таблиця 43

Дані про стабільність форми  $HC_0$  при 40 °C/75 % RH

Номер зразка	Проміжок часу, який пройшов, (дні)	XRPD	БЕРХ
1	0	$HC_0$	92,6 % Сполука I, 0,3 % Сполука E
2	28	$HC_0$	93,3 % Сполука I, 0,5 % Сполука E, 0,2 % інші

Таблиця 44

Дані про стабільність форми  $HD_0$  при 40 °C/75 % RH

Номер зразка	Проміжок часу, який пройшов, (дні)	XRPD	БЕРХ
1	0	$HD_0$	93,5 % Сполука I, 0,3 % Сполука E
2	7	$HD_0$	92,2 % Сполука I, 0,9 % Сполука E
3	13	$HD_0$	92,3 % Сполука I, 0,7 % Сполука E
4	28	$HD_0$	92,3 % Сполука I, 0,7 % Сполука E

10

Форма  $S4_0$ 

Форма  $S4_0$ , сольват з етанолом, перетворюється в моногідратну форму  $HC_0$  через 9 днів при 40 °C/75 % RH і залишається в даному стані протягом 62 днів (таблиця 45).

Таблиця 45

Дані про стабільність  $S4_0$  при 40 °C/75 % RH

Номер зразка	Проміжок часу, який пройшов, (дні)	XRPD	БЕРХ
1	9	$HC_0$	99,4 % Сполука I, 0,35 % Сполука E
2	17	$HC_0$	99,4 % Сполука I, 0,36 % Сполука E
3	31	$HC_0$	99,4 % Сполука I, 0,47 % Сполука E
4	62	$HC_0$	99,2 % Сполука I, 0,47 % Сполука E

Перетворення форм при механічному впливі

Подрібнення в ступці з товкачем

Приблизно 100 мг сполуки I подрібнювали протягом різних періодів часу в діапазоні від 5 до 27 хв. в агатовій ступці. Зразки відбирали для XRPD і термічного аналізу. Процес подрібнення припиняли кожні 5 хвилин для зскрібання і повторного змішування порошку з кінця ступок, що згинається, для забезпечення гомогенного подрібнення.

Розмелювання Wig-L-Bug®

Wig-L-Bug® (Piketeck, USA) застосовували для подрібнення форми  $A_0$ ,  $HA_0$  і  $HB_0$  (суміш форм  $HC_0$  і  $HD_0$ ) сполуки I. Кожен зразок (50 мг) подрібнювали протягом періодів 5 і 10 хвилин або до того моменту, коли не спостерігали змін. Кожне розмелювання здійснювали в 2,82 см<sup>3</sup> ємності, застосовуючи 0,9 г кульку з нержавіючої сталі (0,6 мм в діаметрі). Ємність обертала по 6,5° дузі при 3200 об./хв., викликаючи тим самим удар кулькою по днищу ємності при частоті вище 100 Гц.

Стабільність форми  $A_0$

Після двадцяти хвилин (ступка з товкачем) і п'яти хвилин (Wig-L-Bug®) XRPD рентгенограми показали, що ступінь кристалічності помітно знизився. Оскільки піки, що залишилися, були в тому ж положенні як для вихідної речовини, зразки не стали повністю аморфними (Фіг. 49).

Стабільність форм  $HA_0$ ,  $HC_0$  і  $HD_0$

Після трьох п'ятихвилинних інтервалів подрібнення XRPD рентгенограма для подрібненої форми  $HB_0$  (суміш форм  $HC_0$  і  $HD_0$ ) (Фіг. 50) була аналогічною рентгенограмі для подрібненої  $HA_0$ . XRPD пік при 7,6°(2 $\theta$ ) зменшувався по інтенсивності приблизно в 30 разів.

ДСК криві мають широку ендотерму в діапазоні від 50 до 100 °C, яку можна приписати виділенню води. Термограма показує перший фазовий перехід другого порядку  $T_g$ , розташований приблизно при 113 °C (Фіг. 51). ДСК показує, що одна екзотерма, що спостерігається, відповідає одностадійній перекристалізації при 136 °C в метастабільну форму  $B_0$ . Широкий ендотермічний процес відповідає плавленню форми  $B_0$  і завершується при 231 °C (форма  $A_0$ ). Пояснення даних процесів можна отримати, якщо розглядати дані форми  $A_0$  і  $B_0$  як монокрипні, коли форма  $A_0$  є більш стабільною формою.

Мається на увазі, що повинно бути зрозумілим, що висоти піків, отриманих як результат XRPD, VT-XRPD експериментів і дифрактограм монокристалів можуть змінюватися і будуть залежати від змінних, таких як температура, розмір кристала або структури, способу отримання зразка або висоти зразка в аналізованій ямці PANalytical X Pert Pro дифрактометра або Oxford diffraction CCD дифрактометра.

Крім того, мається на увазі, що повинно бути зрозумілим, що положення піків можуть змінюватися при вимірюванні різними джерелами випромінювання. Наприклад, Cu-K $\alpha_1$ , Mo-K $\alpha$ , Co-K $\alpha$  і Fe-K $\alpha$  випромінювання, які мають довжини хвиль 1,54060 Å, 0,7107 Å, 1,7902 Å і 1,9373 Å, відповідно, можуть давати положення піків, які відрізняються від вимірюваних з допомогою Cu-K $\alpha$  випромінювання.

Також, мається на увазі, що повинно бути зрозумілим, що термін " $\pm 0,2$  градуса 2-тета" після ряду положень піків стосується того, що всі піки групи, за якими цей термін йде, приводяться в одиницях кутових координат з дисперсією  $\pm 0,2$  градуса 2-тета. Наприклад, "6,81, 8,52, 9,73, 12,04 і/або 13,25 $\pm 0,2$  градуса 2-тета" стосується "6,81 $\pm 0,2$  градуса 2-тета, 8,52 $\pm 0,2$  градуса 2-тета, 9,73 $\pm 0,2$  градуса 2-тета, 12,04 $\pm 0,2$  градуса 2-тета і/або 13,25 $\pm 0,2$  градуса 2-тета".

Фахівцям в даній галузі техніки зрозуміло, що численні модифікації і варіанти даного винаходу є можливими в світлі вищезгаданих ідей. Отже, повинно бути зрозумілим, що в межах об'єму прикладеної формули винаходу даний винахід можна здійснювати на практиці, наприклад, відмінним від описаного в даному винаході способу, і передбачається, що об'єм даного винаходу включає всі дані варіанти.

Відповідно, перший варіант здійснення даного винаходу забезпечує кристалічну форму сполуки I, яка являє собою форму  $A_0$ , або форму  $B_0$ , або їх суміш.

Другий варіант здійснення даного винаходу забезпечує кристалічну форму першого варіанту здійснення, в якому кристалічна форма являє собою форму  $A_0$ .

Третій варіант здійснення даного винаходу забезпечує кристалічну форму першого варіанту здійснення, в якому кристалічна форма являє собою форму  $B_0$ .

Четвертий варіант здійснення даного винаходу забезпечує кристалічну форму другого варіанту здійснення, яка відрізняється порошковою рентгенівською дифрактограмою, що містить один або більше з наступних піків: 4,32, 6,07, 8,55, 12,07 і 15,37 $\pm 0,2$  градуса 2-тета.

П'ятий варіант здійснення даного винаходу забезпечує кристалічну форму другого варіанту здійснення, яка має порошкову рентгенівську дифрактограму, по суті таку, як зображено на Фіг. 1.

Шостий варіант здійснення даного винаходу забезпечує кристалічну форму третього варіанту здійснення, яка відрізняється порошковою рентгенівською дифрактограмою, що містить один або більше з наступних піків: 7,16, 7,89, 10,77, 16,54 і  $21,20 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

5 Сьомий варіант здійснення даного винаходу забезпечує кристалічну форму третього варіанту здійснення, яка має порошкову рентгенівську дифрактограму, по суті таку, як зображено на Фіг. 2.

Восьмий варіант здійснення даного винаходу забезпечує кристалічну форму сполуки I, яка являє собою форму  $HA_0$ , форму  $HC_0$  або форму  $HD_0$  або їх суміш.

10 Дев'ятий варіант здійснення даного винаходу забезпечує кристалічну форму восьмого варіанту здійснення, в якому кристалічна форма являє собою форму  $HA_0$ .

Десятий варіант здійснення даного винаходу забезпечує кристалічну форму восьмого варіанту здійснення, в якому кристалічна форма являє собою форму  $HC_0$ .

Одинадцятий варіант здійснення даного винаходу забезпечує кристалічну форму восьмого варіанту здійснення, в якому кристалічна форма являє собою форму  $HD_0$ .

15 Дванадцятий варіант здійснення даного винаходу забезпечує кристалічну форму дев'ятого варіанту здійснення, яка відрізняється порошковою рентгенівською дифрактограмою, що містить один або більше з наступних піків: 7,59, 15,12, 16,06, 17,94 і  $23,89 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

20 Тринадцятий варіант здійснення даного винаходу забезпечує кристалічну форму дев'ятого варіанту здійснення, яка має порошкову рентгенівську дифрактограму, по суті таку, як зображено на Фіг. 3.

Чотирнадцятий варіант здійснення даного винаходу забезпечує кристалічну форму десятого варіанту здійснення, яка відрізняється порошковою рентгенівською дифрактограмою, що містить один або більше з наступних піків: 8,36, 8,71, 16,69, 17,39 і  $24,59 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

25 П'ятнадцятий варіант здійснення даного винаходу забезпечує кристалічну форму десятого варіанту здійснення, яка має порошкову рентгенівську дифрактограму, по суті таку, як зображено на Фіг. 4.

30 Шістнадцятий варіант здійснення даного винаходу забезпечує кристалічну форму одинадцятого варіанту здійснення, яка відрізняється порошковою рентгенівською дифрактограмою, що містить один або більше з наступних піків: 7,60, 8,99 і  $15,16 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

Сімнадцятий варіант здійснення даного винаходу забезпечує кристалічну форму одинадцятого варіанту здійснення, яка має порошкову рентгенівську дифрактограму, по суті таку, як зображено на Фіг. 5.

35 Вісімнадцятий варіант здійснення даного винаходу забезпечує кристалічну форму сполуки I, яка являє собою форму  $S2_0$ , форму  $S3_0$ , форму  $S4_0$ , форму  $S5_0$ , форму  $S6_0$ , форму  $S7_0$ , форму  $S9_0$ , форму  $S10_0$  або форму  $S12_0$  або їх суміш.

Дев'ятнадцятий варіант здійснення даного винаходу забезпечує кристалічну форму вісімнадцятого варіанту здійснення, в якому кристалічна форма являє собою форму  $S2_0$ .

40 Двадцятий варіант здійснення даного винаходу забезпечує кристалічну форму вісімнадцятого варіанту здійснення, в якому кристалічна форма являє собою форму  $S3_0$ .

Двадцять перший варіант здійснення даного винаходу забезпечує кристалічну форму вісімнадцятого варіанту здійснення, в якому кристалічна форма являє собою форму  $S4_0$ .

Двадцять другий варіант здійснення даного винаходу забезпечує кристалічну форму вісімнадцятого варіанту здійснення, в якому кристалічна форма являє собою форму  $S5_0$ .

45 Двадцять третій варіант здійснення даного винаходу забезпечує кристалічну форму вісімнадцятого варіанту здійснення, в якому кристалічна форма являє собою форму  $S6_0$ .

Двадцять четвертий варіант здійснення даного винаходу забезпечує кристалічну форму вісімнадцятого варіанту здійснення, в якому кристалічна форма являє собою форму  $S7_0$ .

50 Двадцять п'ятий варіант здійснення даного винаходу забезпечує кристалічну форму вісімнадцятого варіанту здійснення, в якому кристалічна форма являє собою форму  $S9_0$ .

Двадцять шостий варіант здійснення даного винаходу забезпечує кристалічну форму вісімнадцятого варіанту здійснення, в якому кристалічна форма являє собою форму  $S10_0$ .

Двадцять сьомий варіант здійснення даного винаходу забезпечує кристалічну форму вісімнадцятого варіанту здійснення, в якому кристалічна форма являє собою форму  $S12_0$ .

55 Двадцять восьмий варіант здійснення даного винаходу забезпечує кристалічну форму дев'ятнадцятого варіанту здійснення, яка відрізняється порошковою рентгенівською дифрактограмою, що містить один або більше з наступних піків: 8,56, 14,64, 16,07, 22,24 і  $23,02 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

60 Двадцять дев'ятий варіант здійснення даного винаходу забезпечує кристалічну форму двадцятого варіанту здійснення, яка відрізняється порошковою рентгенівською

дифрактограмою, що містить один або більше з наступних піків: 6,70, 8,67, 13,36, 16,80 і  $16,85 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

Тридцятий варіант здійснення даного винаходу забезпечує кристалічну форму двадцять першого варіанту здійснення, яка відрізняється порошковою рентгенівською дифрактограмою, що містить один або більше з наступних піків: 8,42, 8,60, 13,92, 17,20 і  $24,46 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

Тридцять перший варіант здійснення даного винаходу забезпечує кристалічну форму двадцять другого варіанту здійснення, яка відрізняється порошковою рентгенівською дифрактограмою, що містить один або більше з наступних піків: 4,46, 7,67, 8,86 і  $11,71 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

Тридцять другий варіант здійснення даного винаходу забезпечує кристалічну форму двадцять третього варіанту здійснення, яка відрізняється порошковою рентгенівською дифрактограмою, що містить один або більше з наступних піків: 8,68, 11,10, 16,94, 17,39 і  $23,31 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

Тридцять третій варіант здійснення даного винаходу забезпечує кристалічну форму двадцять четвертого варіанту здійснення, яка відрізняється порошковою рентгенівською дифрактограмою, що містить один або більше з наступних піків: 4,50, 7,70, 8,90 і  $11,76 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

Тридцять четвертий варіант здійснення даного винаходу забезпечує кристалічну форму двадцять п'ятого варіанту здійснення, яка відрізняється порошковою рентгенівською дифрактограмою, що містить один або більше з наступних піків: 8,34, 8,67, 16,68, 17,33 і  $24,57 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

Тридцять п'ятий варіант здійснення даного винаходу забезпечує кристалічну форму двадцять шостого варіанту здійснення, яка відрізняється порошковою рентгенівською дифрактограмою, що містить один або більше з наступних піків: 4,45, 7,62, 8,79, 11,62 і/або  $17,67 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

Тридцять шостий варіант здійснення даного винаходу забезпечує кристалічну форму двадцять сьомого варіанту здійснення, яка відрізняється порошковою рентгенівською дифрактограмою, що містить один або більше з наступних піків: 7,63, 7,67, 9,00, 17,99 і  $24,46 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

Тридцять сьомий варіант здійснення даного винаходу забезпечує спосіб отримання кристалічної форми сполуки I, яка являє собою форму  $A_0$ , що включає стадії:

- a. Суспендування сполуки I у вуглеводні(ях) (таких як гептан або толуол);
- b. Охолодження отриманої в результаті суспензії;
- c. Фільтрування отриманої в результаті суспензії; і
- d. Сушіння залишку на фільтрі.

Тридцять восьмий варіант здійснення даного винаходу забезпечує спосіб тридцять сьомого варіанту здійснення, в якому сполуку I суспендують в 26-45 об'ємах гептану.

Тридцять дев'ятий варіант здійснення даного винаходу забезпечує спосіб тридцять восьмого варіанту здійснення, в якому сполуку I суспендують в 45 об'ємах гептану.

Сороковий варіант здійснення даного винаходу забезпечує спосіб тридцять сьомого варіанту здійснення, в якому стадію (а) здійснюють при 79-83 °C.

Сорок перший варіант здійснення даного винаходу забезпечує спосіб сорокового варіанту здійснення, в якому стадію (а) здійснюють при 85 °C.

Сорок другий варіант здійснення даного винаходу забезпечує спосіб тридцять сьомого варіанту здійснення, в якому стадію (а) здійснюють протягом 24-48 годин.

Сорок третій варіант здійснення даного винаходу забезпечує спосіб сорок другого варіанту здійснення, в якому стадію (а) здійснюють протягом 45 годин.

Сорок четвертий варіант здійснення даного винаходу забезпечує спосіб тридцять сьомого варіанту здійснення, в якому стадію (b) здійснюють при температурі 30-65 °C.

Сорок п'ятий варіант здійснення даного винаходу забезпечує спосіб сорок четвертого варіанту здійснення, в якому стадію (b) здійснюють при температурі 65 °C.

Сорок шостий варіант здійснення даного винаходу забезпечує спосіб тридцять сьомого варіанту здійснення, в якому стадію (c) здійснюють при кімнатній температурі протягом 0,33-3 годин.

Сорок сьомий варіант здійснення даного винаходу забезпечує спосіб сорок шостого варіанту здійснення, в якому стадію (c) здійснюють при кімнатній температурі протягом трьох годин.

Сорок восьмий варіант здійснення даного винаходу забезпечує спосіб отримання кристалічної форми сполуки I, яка являє собою форму  $A_0$ , що включає стадії:

- a. Розчинення сполуки I в розчиннику;
- b. Фільтрування отриманого в результаті розчину;

- с Часткової відгонки розчинника при додаванні антирозчинника для осадження сполуки I;  
 d. Додаткового упарювання отриманої в результаті суспензії при додаванні додаткової кількості антирозчинника для зниження об'єму розчинника, що застосовується в стадії (а);  
 e. Нагрівання суспензії для досягнення повного перетворення в форму A<sub>0</sub>;  
 5 f. Охолодження;  
 g. Збирання продукту за допомогою фільтрації; і  
 h. Сушіння.

Сорок дев'ятий варіант здійснення даного винаходу забезпечує спосіб сорок восьмого варіанту здійснення, в якому стадію (а) здійснюють з використанням 27-35 об'ємів THF.

- 10 П'ятдесят п'ятий варіант здійснення даного винаходу забезпечує спосіб сорок дев'ятого варіанту здійснення, в якому стадію (а) здійснюють з використанням 30 об'ємів THF.

П'ятдесят перший варіант здійснення даного винаходу забезпечує спосіб сорок восьмого варіанту здійснення, в якому розчин, що отримується в стадії (а), можна необов'язково обробляти секвестрантом металів або вугіллям.

- 15 П'ятдесят другий варіант здійснення даного винаходу забезпечує спосіб сорок восьмого варіанту здійснення, в якому стадія фільтрування (b) включає одну або обидві з наступних стадій:

(i) фільтрування для видалення секвестранта металів; і

(ii) полірувальне фільтрування через 1-мікронний вбудований картриджний фільтр.

- 20 П'ятдесят третій варіант здійснення даного винаходу забезпечує спосіб сорок восьмого варіанту здійснення, в якому розчинник, присутній в стадії (с), відганяють до 60-90 % його первинного об'єму.

П'ятдесят четвертий варіант здійснення даного винаходу забезпечує спосіб сорок восьмого варіанту здійснення, в якому стадію (с) здійснюють, застосовуючи як антирозчинник гептан.

- 25 П'ятдесят п'ятий варіант здійснення даного винаходу забезпечує спосіб сорок восьмого варіанту здійснення, в якому стадію (d) здійснюють до того, як залишається менше ніж 5 % THF по об'єму.

П'ятдесят шостий варіант здійснення даного винаходу забезпечує спосіб сорок восьмого варіанту здійснення, в якому стадію (е) здійснюють при температурі приблизно 90-96 °C.

- 30 П'ятдесят сьомий варіант здійснення даного винаходу забезпечує спосіб сорок восьмого варіанту здійснення, в якому стадія (е) є необов'язковою.

П'ятдесят восьмий варіант здійснення даного винаходу забезпечує спосіб п'ятдесят шостого варіанту здійснення, в якому суспензію струшують протягом приблизно 3-5 годин.

- 35 П'ятдесят дев'ятий варіант здійснення даного винаходу забезпечує спосіб сорок восьмого варіанту здійснення, в якому стадію (f) здійснюють при температурі навколишнього середовища (25±5 °C).

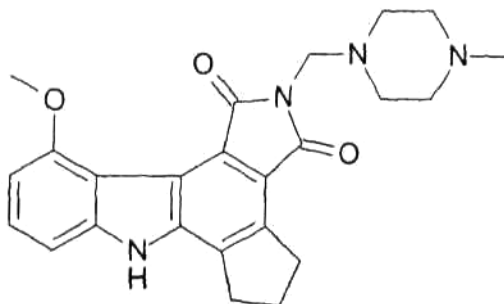
Шістдесят п'ятий варіант здійснення даного винаходу забезпечує спосіб сорок восьмого варіанту здійснення, в якому фільтрацію стадії (g) здійснюють, застосовуючи сухий інертний газ.

- 40 Шістдесят перший варіант здійснення даного винаходу забезпечує спосіб сорок восьмого варіанту здійснення, в якому стадію (h) здійснюють при температурі аж до 80 °C.

Шістдесят другий варіант здійснення даного винаходу забезпечує спосіб сорок восьмого варіанту здійснення, в якому залишкову воду і/або розчинник(и) видаляють азеотропно.

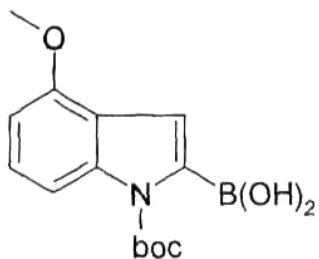
Шістдесят третій варіант здійснення даного винаходу забезпечує фармацевтичну композицію, що містить форму A<sub>0</sub>, форму B<sub>0</sub>, форму HA<sub>0</sub>, форму HC<sub>0</sub>, форму HD<sub>0</sub> або їх суміш.

- 45 Шістдесят четвертий варіант здійснення даного винаходу забезпечує спосіб отримання сполуки I



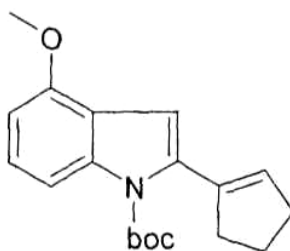
Сполука I,

що включає стадію взаємодії сполуки A



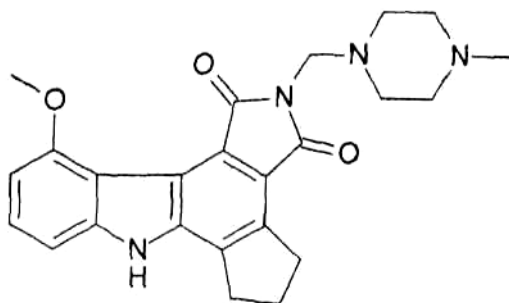
Сполука А

з 1-циклопентен-і-ловим ефіром 1,1,1-трифторметансульфонової кислоти для отримання сполуки В



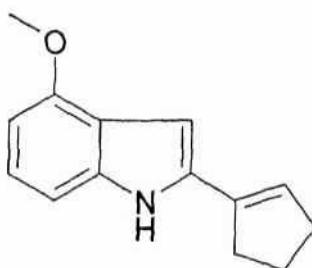
Сполука В.

5 Шістдесят п'ятий варіант здійснення даного винаходу забезпечує спосіб отримання сполуки І



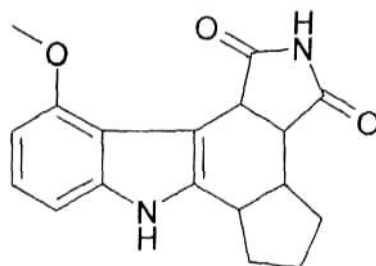
Сполука І,

що включає стадію взаємодії сполуки С



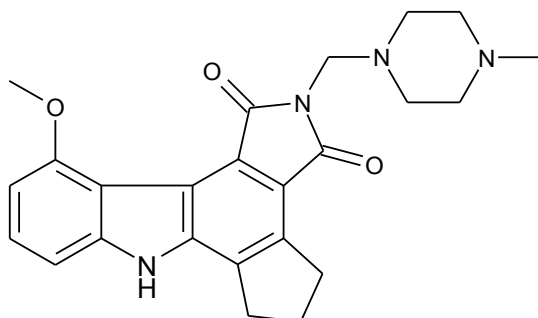
Сполука С

з малеїдом для отримання сполуки D

Сполука **D**.

## ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

- 5 1. Кристалічна форма сполуки I, яка має формулу:



, I

де кристалічна форма характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою, що містить наступні піки:  $4,32 \pm 0,2$  градуса 2-тета,  $6,07 \pm 0,2$  градуса 2-тета,  $8,55 \pm 0,2$  градуса 2-тета,  $12,07 \pm 0,2$  градуса 2-тета і  $15,37 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

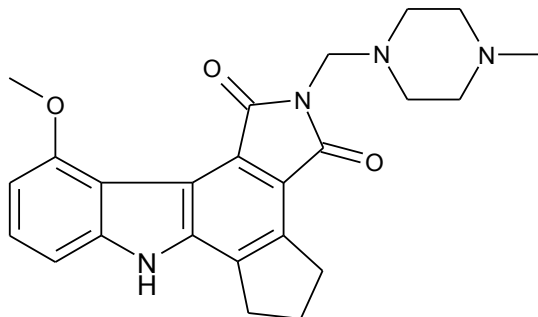
- 10 2. Спосіб отримання кристалічної форми сполуки I за п. 1, в якому здійснюють:

- розчинення сполуки I в розчиннику;
- фільтрування отриманого в результаті розчину;
- часткову відгонку розчинника при додаванні антирозчинника для осадження сполуки I;
- додаткове упарювання отриманої в результаті суспензії при додаванні додаткової кількості антирозчинника для зниження об'єму розчинника, що застосовується на стадії а);
- нагрівання суспензії для досягнення повного перетворення;
- охолодження;
- збирання продукту за допомогою фільтрації; і
- сушіння.

- 20 3. Фармацевтична композиція, що містить кристалічну форму сполуки I за п. 1 і один або більше фармацевтично прийнятних носіїв.

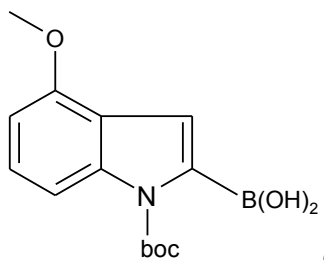
4. Фармацевтична композиція за п. 3, яка додатково містить аморфну сполуку I.

5. Спосіб отримання сполуки I



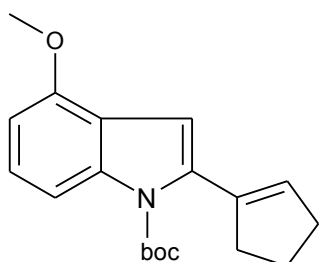
, Сполука I

- 25 в якому здійснюють взаємодію сполуки A



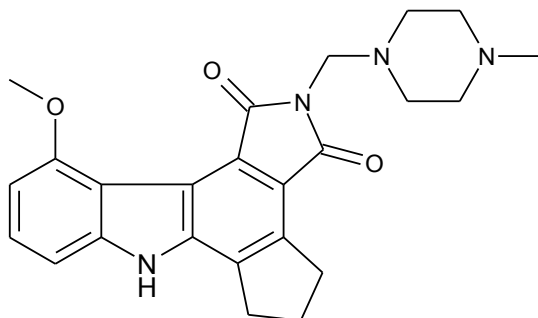
Сполука А

з 1-циклопентен-1-іловим ефіром 1,1,1-трифторметансульфонової кислоти з отриманням сполуки В



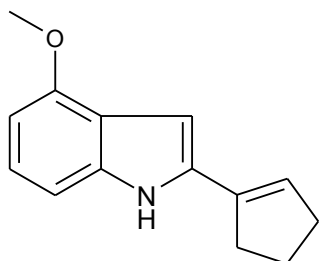
Сполука В.

5 6. Спосіб отримання сполуки І



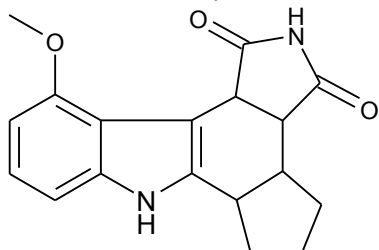
, Сполука І

в якому здійснюють взаємодію сполуки С



Сполука С

з малеїмідом з отриманням сполуки D

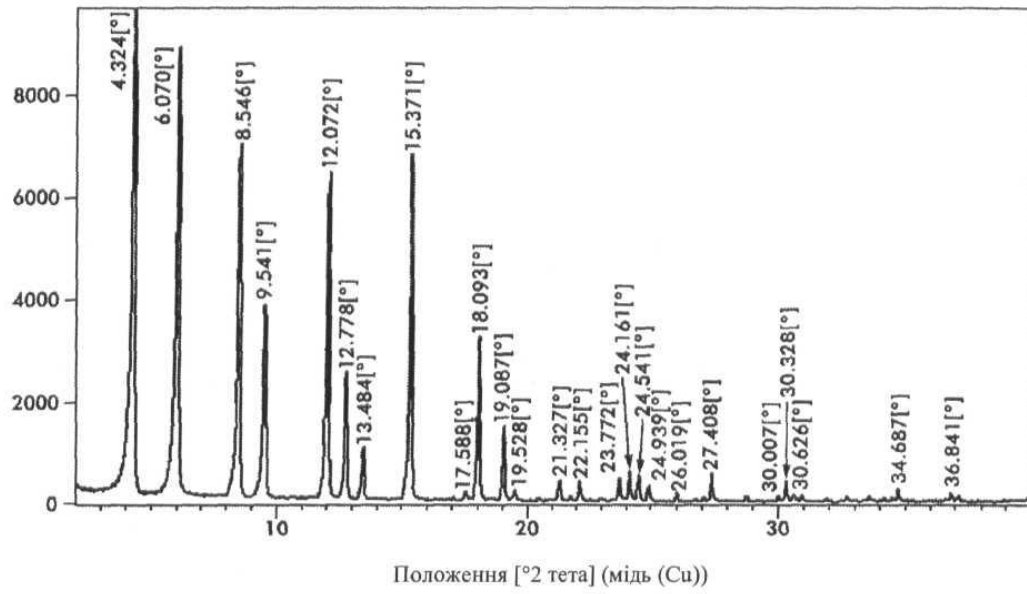


Сполука D.

10

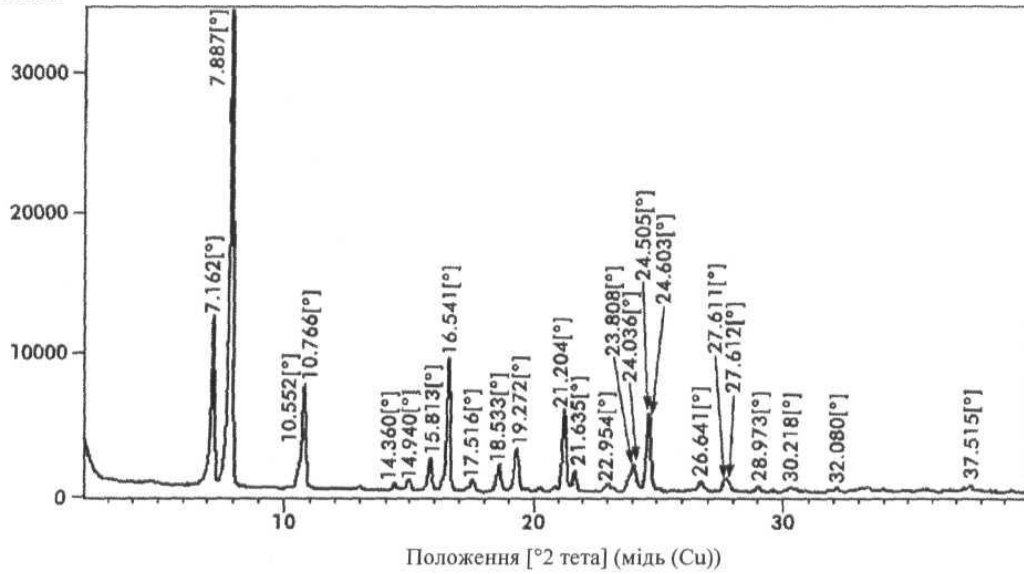


Кількість

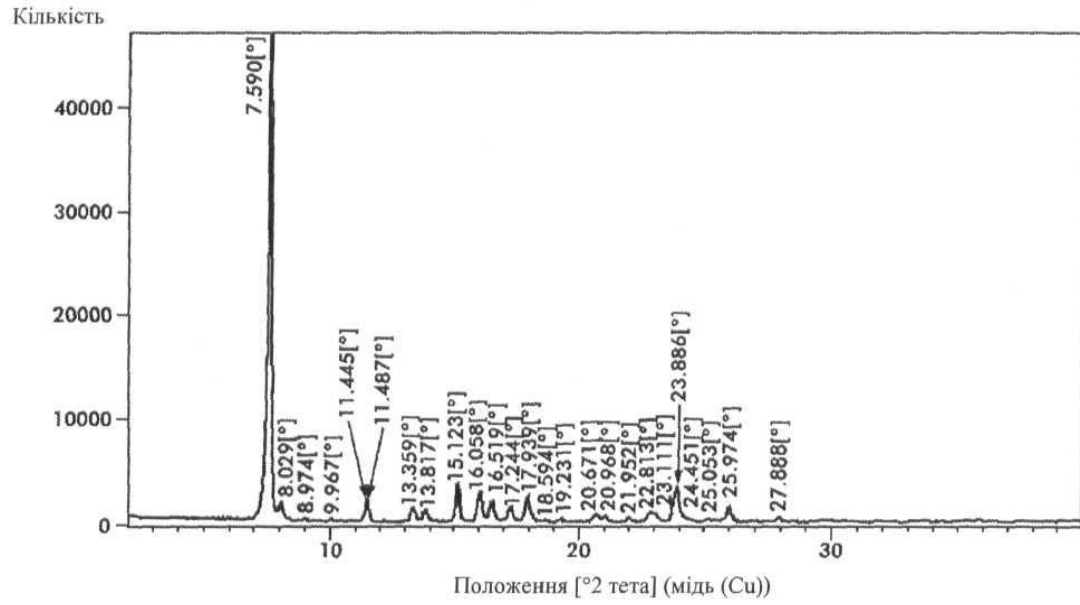


Фіг. 1

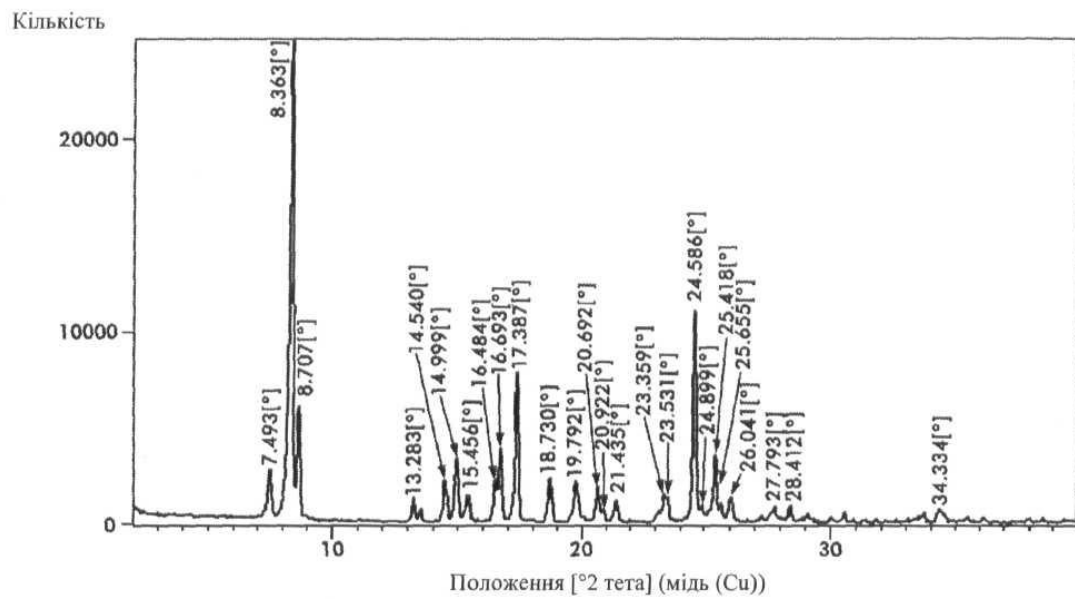
Кількість



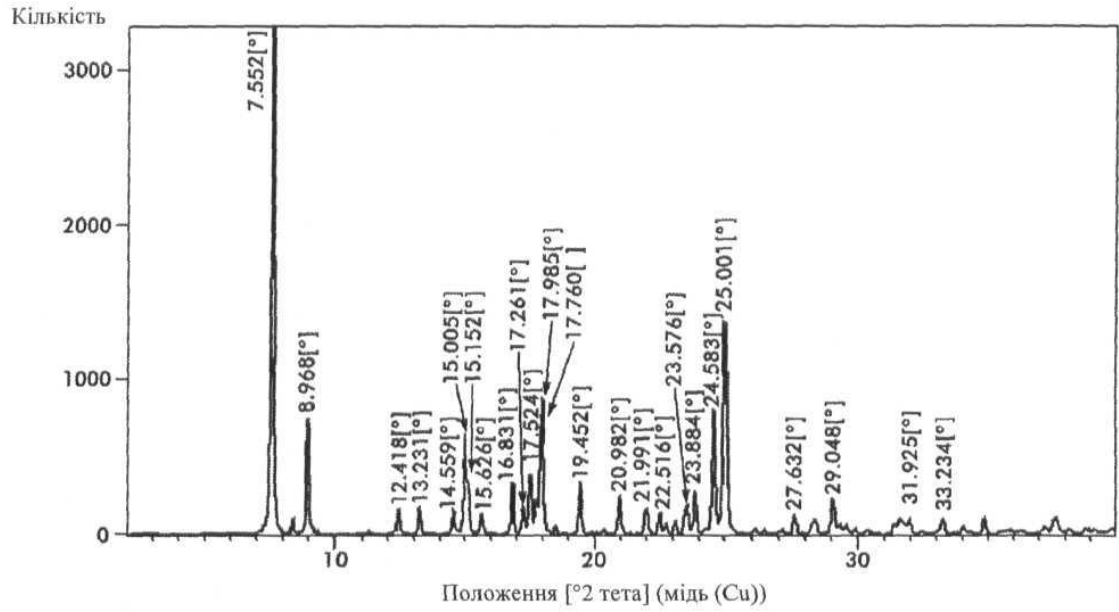
Фіг. 2



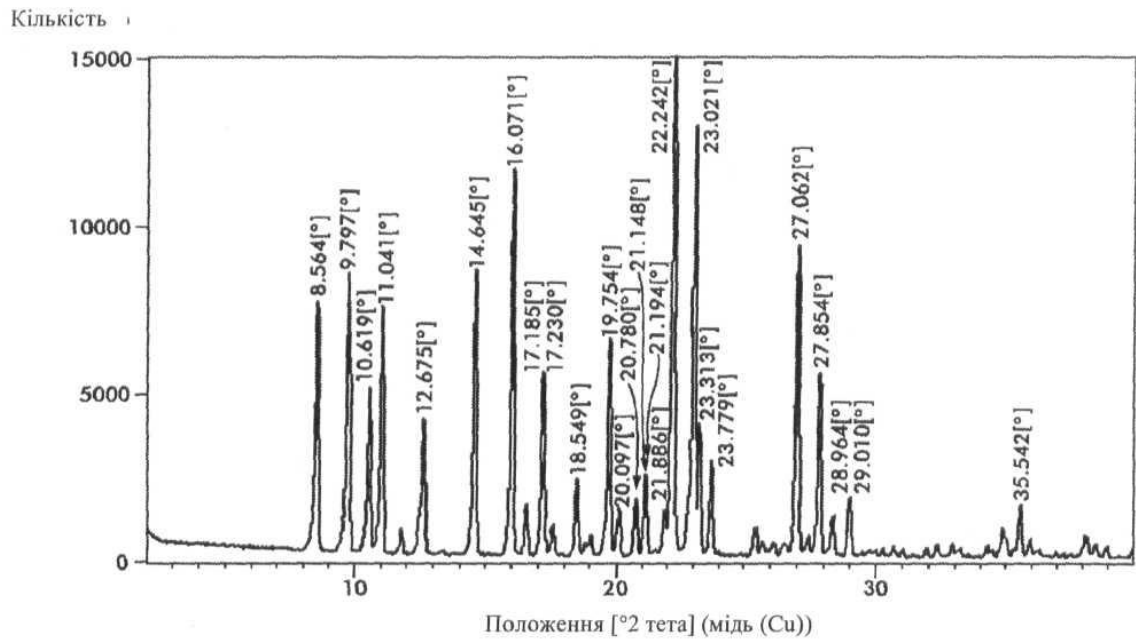
Фіг. 3



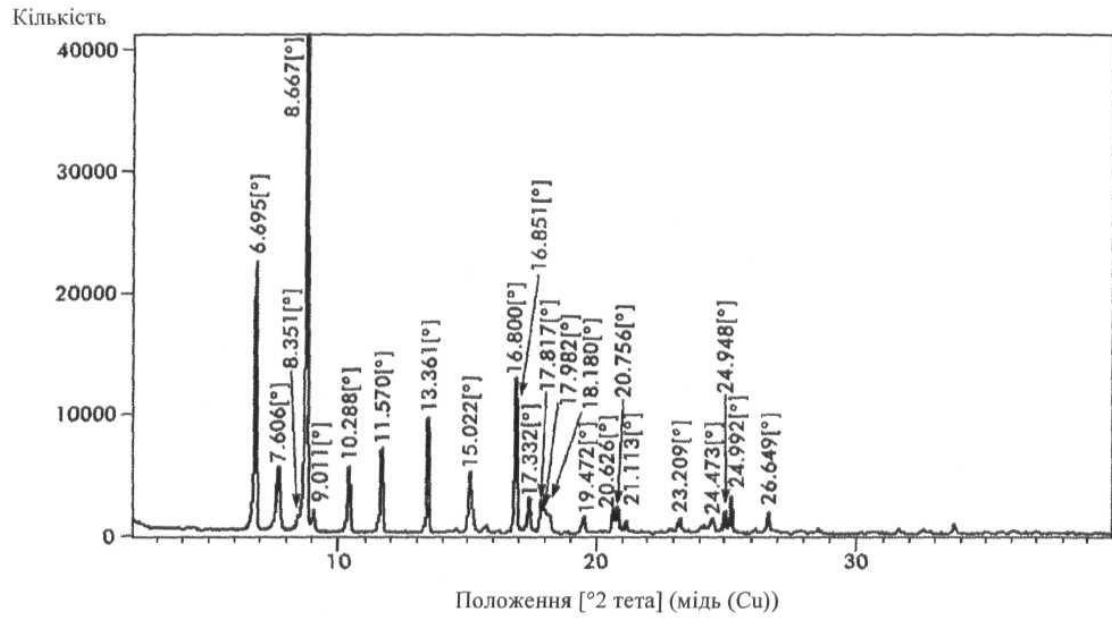
Фіг. 4



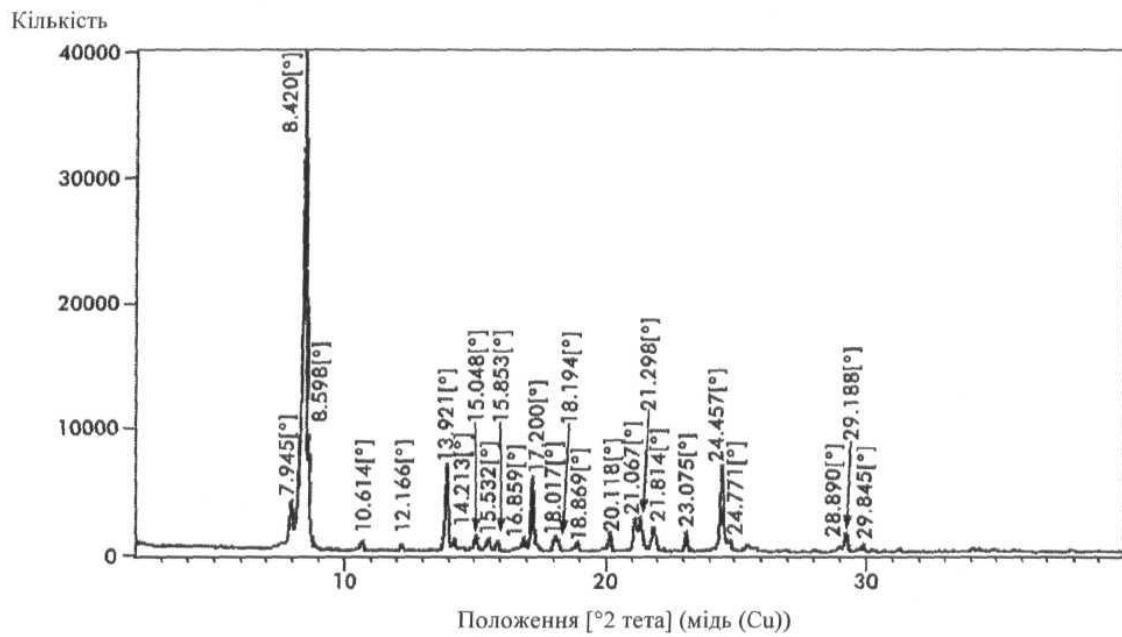
Фіг. 5



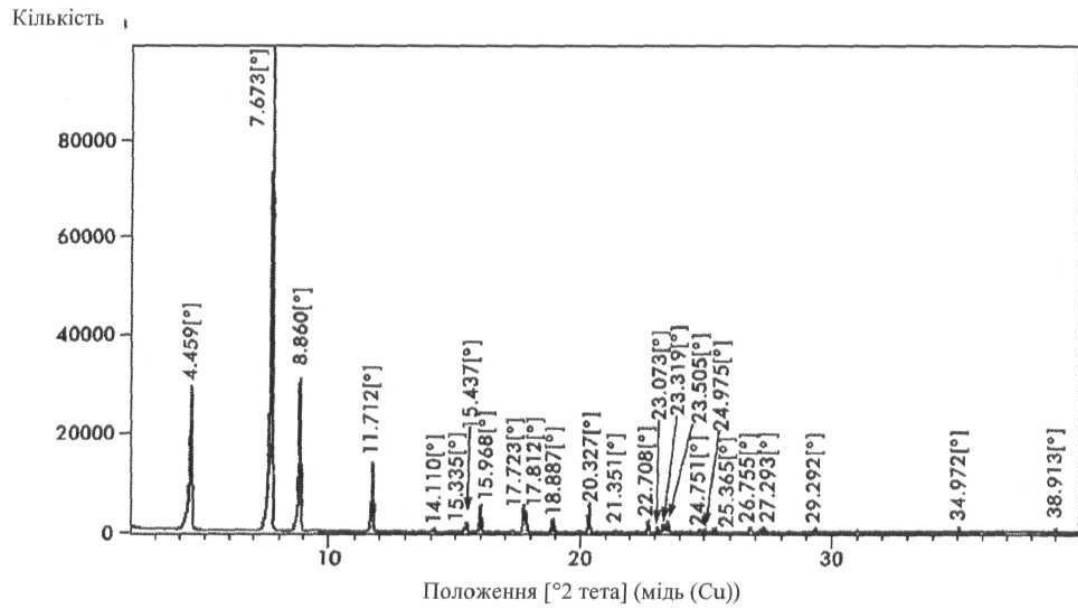
Фіг. 6



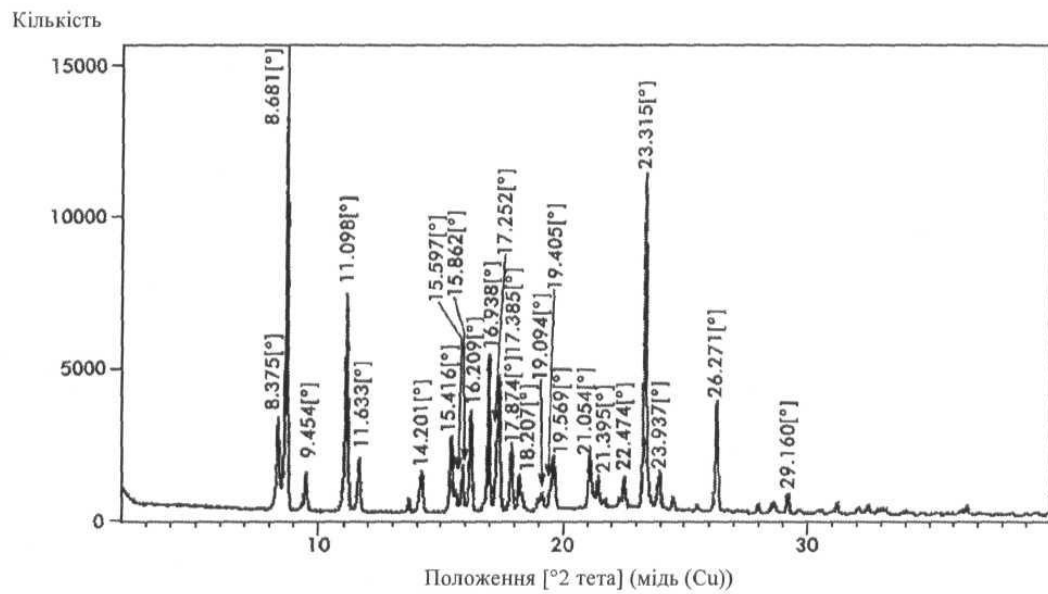
Фіг. 7



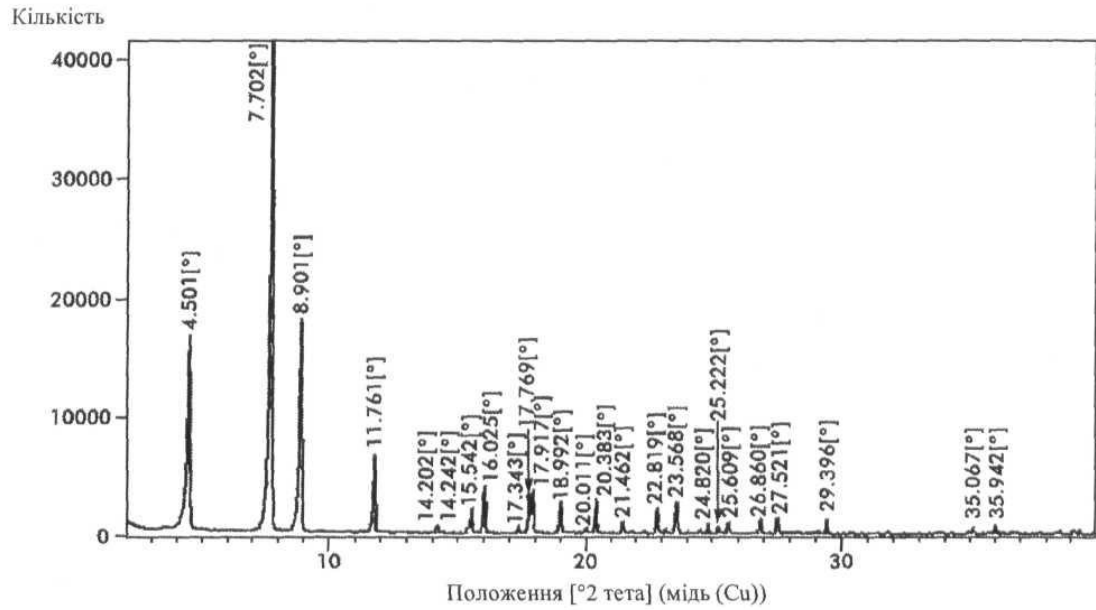
Фіг. 8



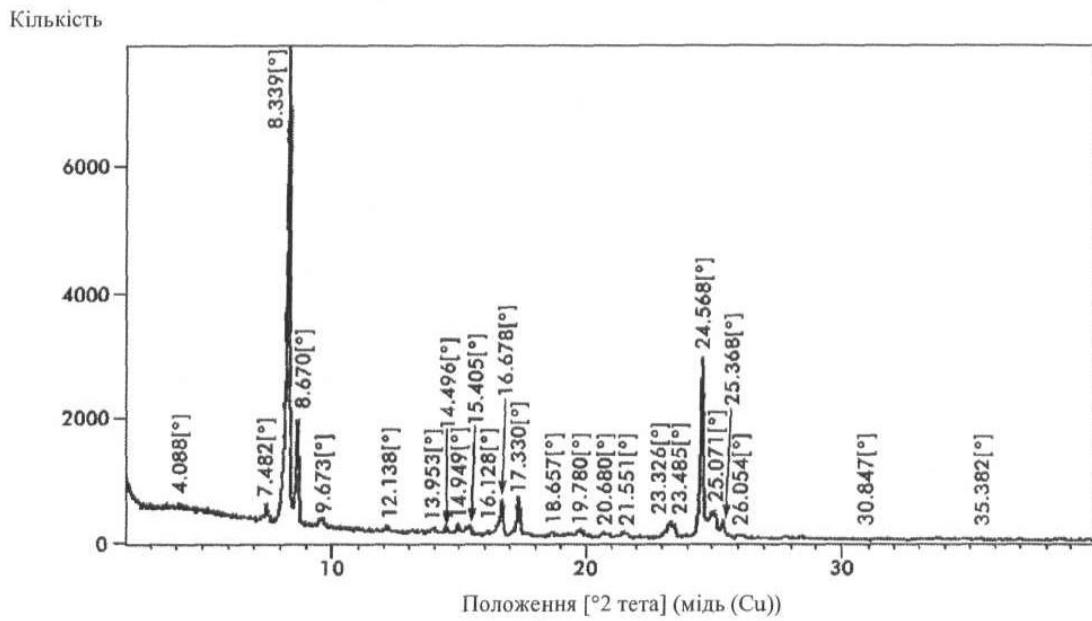
Фіг. 9



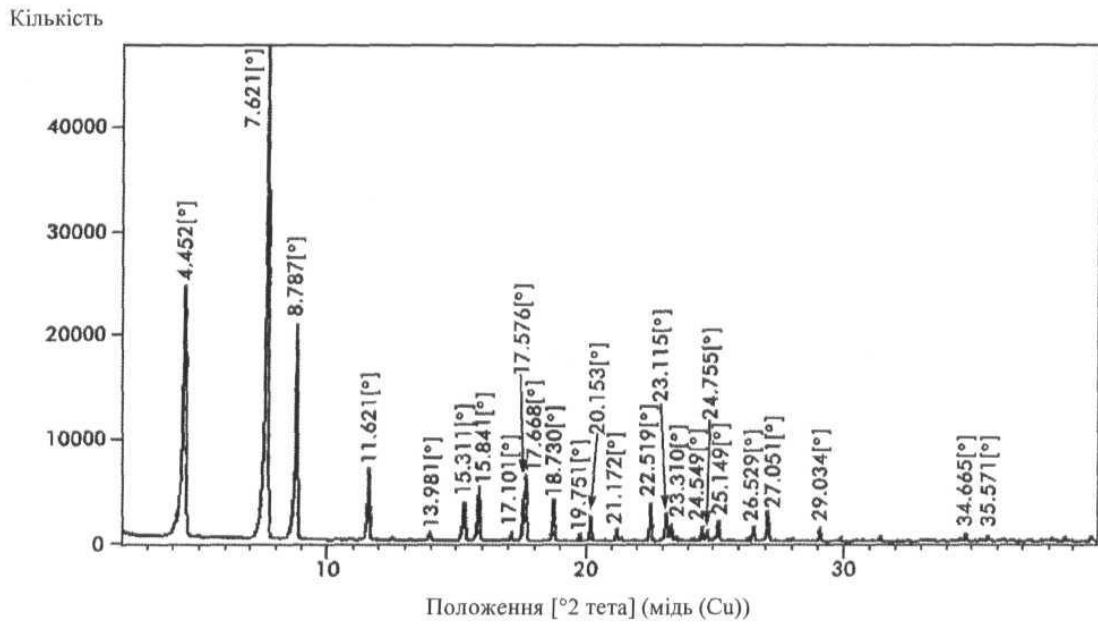
Фіг. 10



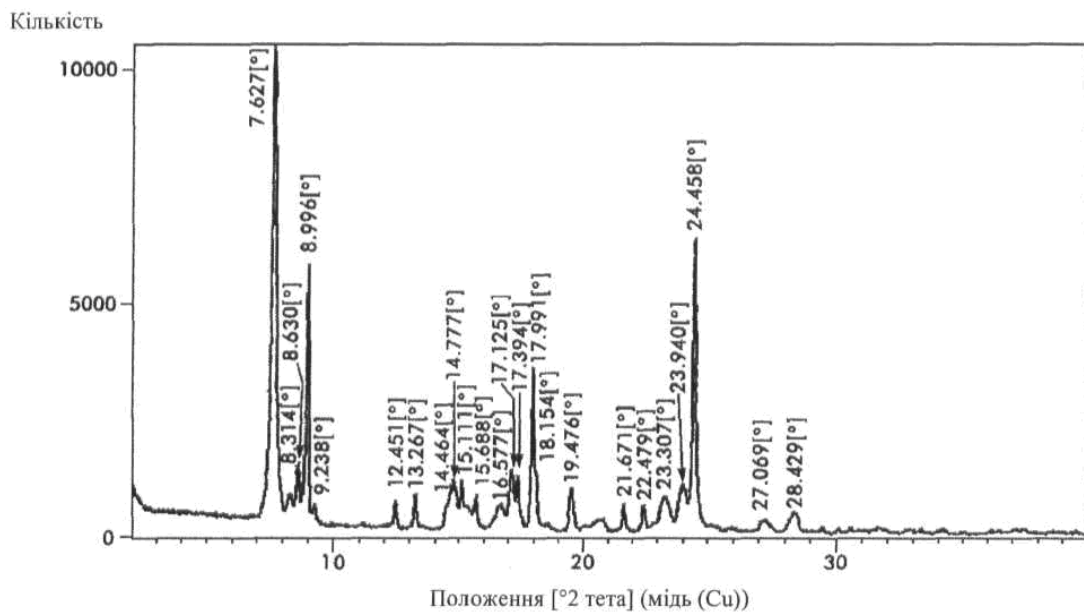
Фіг. 11



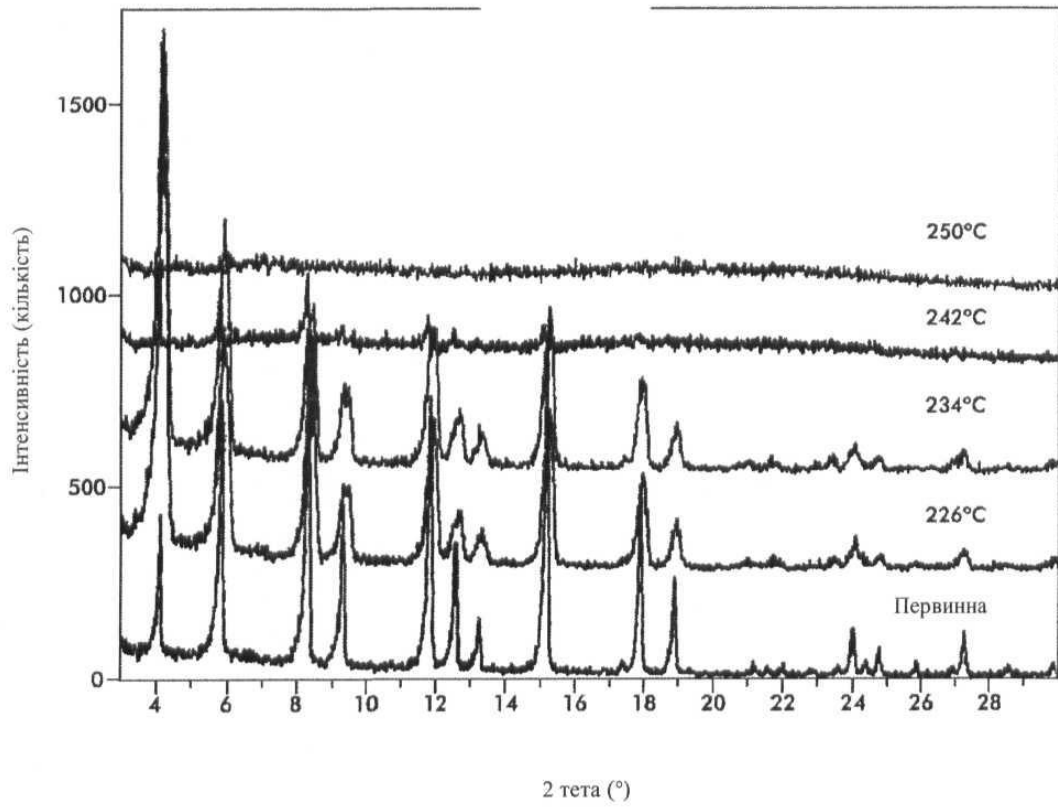
Фіг. 12



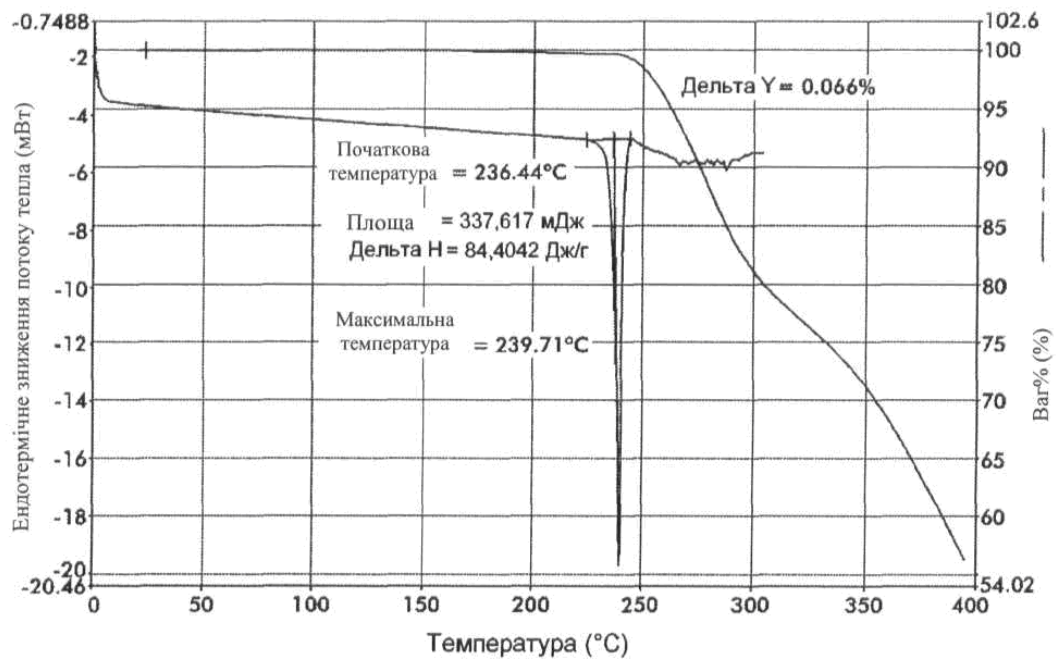
Фіг. 13



Фіг. 14

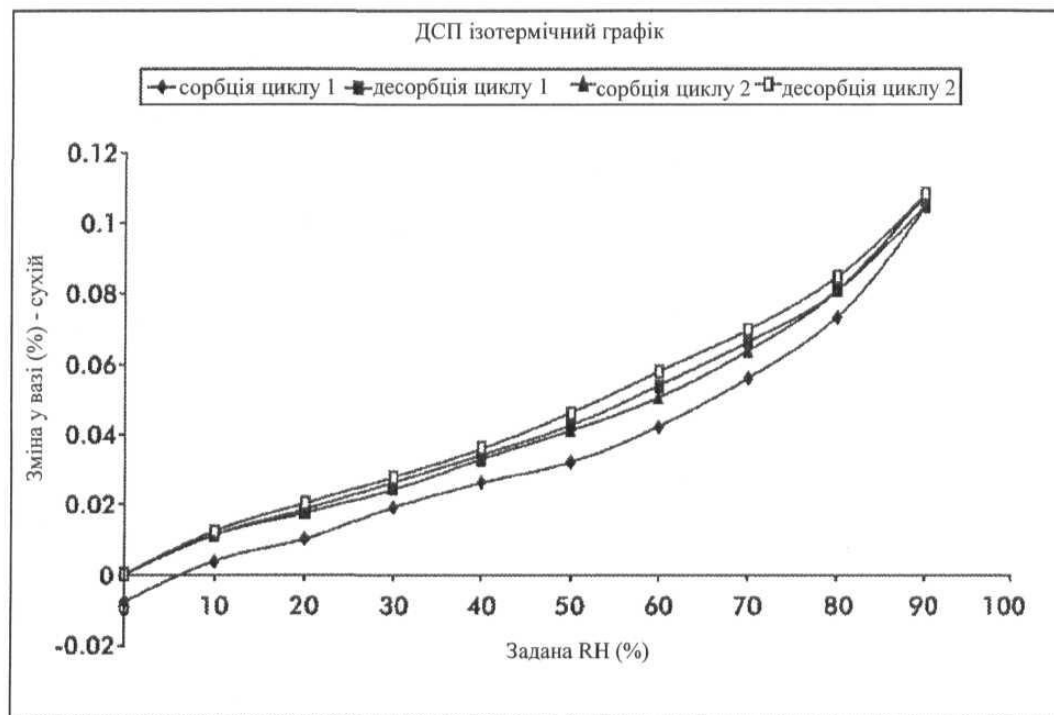


Фіг. 15

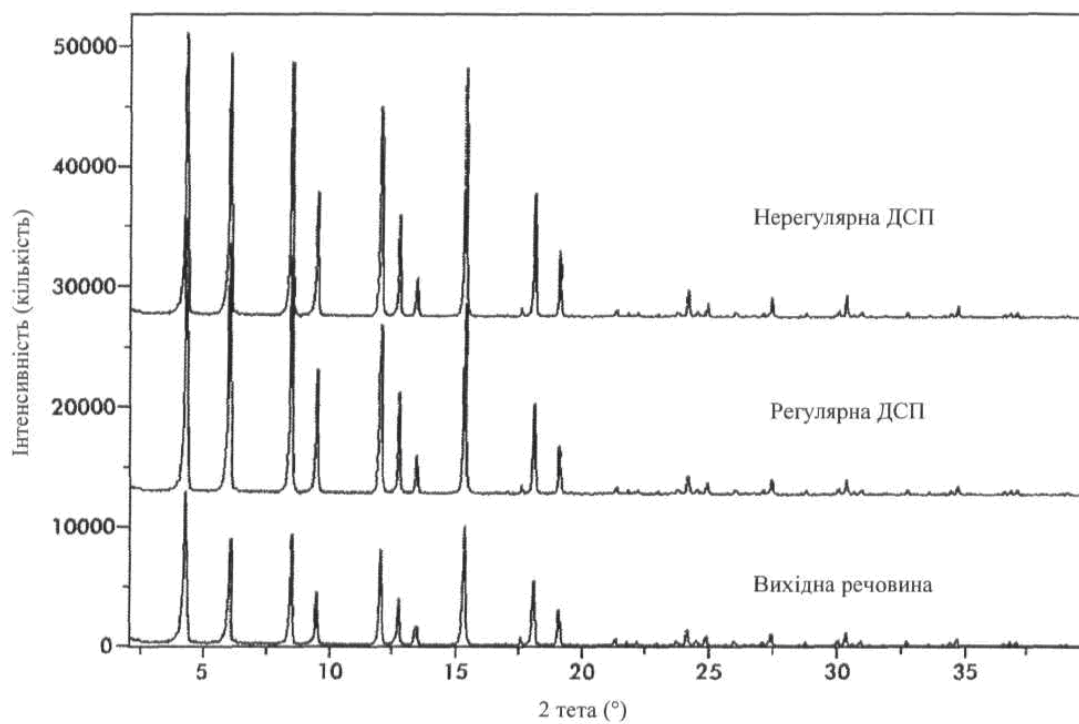


Фіг. 16

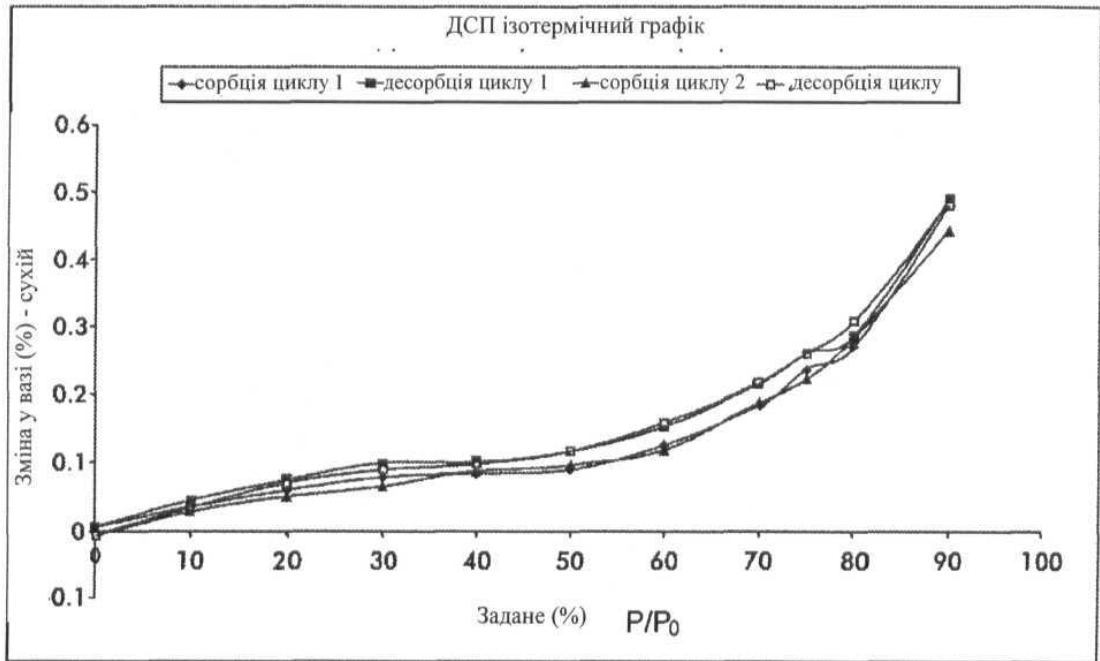




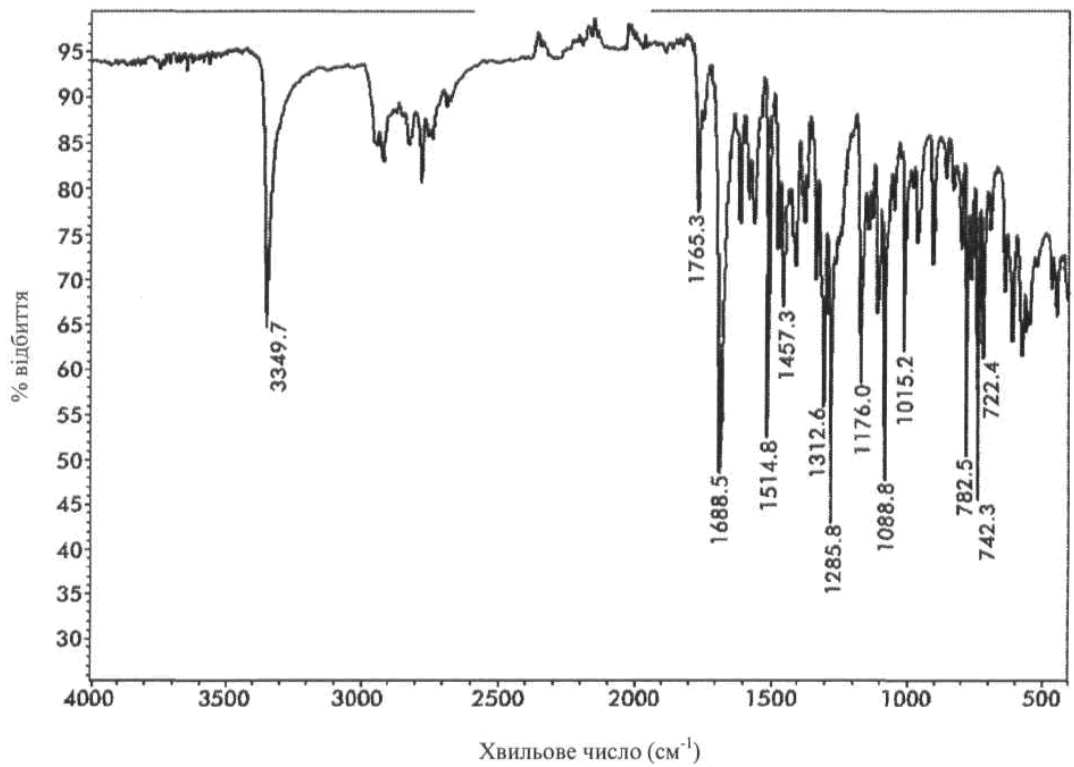
Фіг. 17



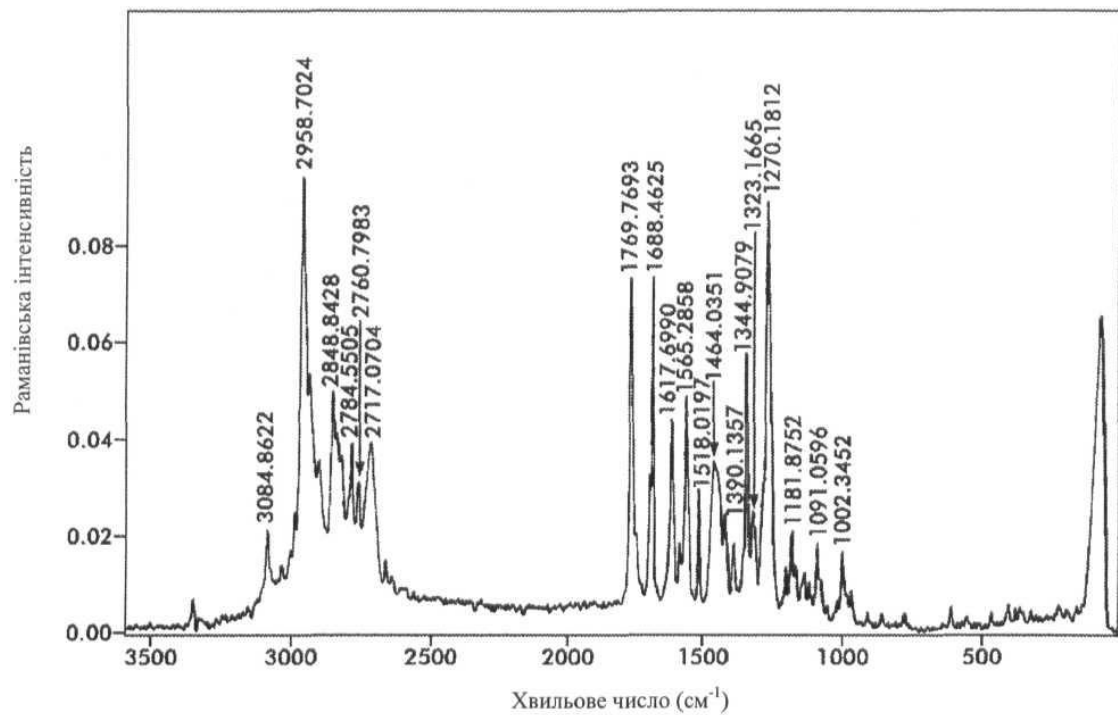
Фіг. 18



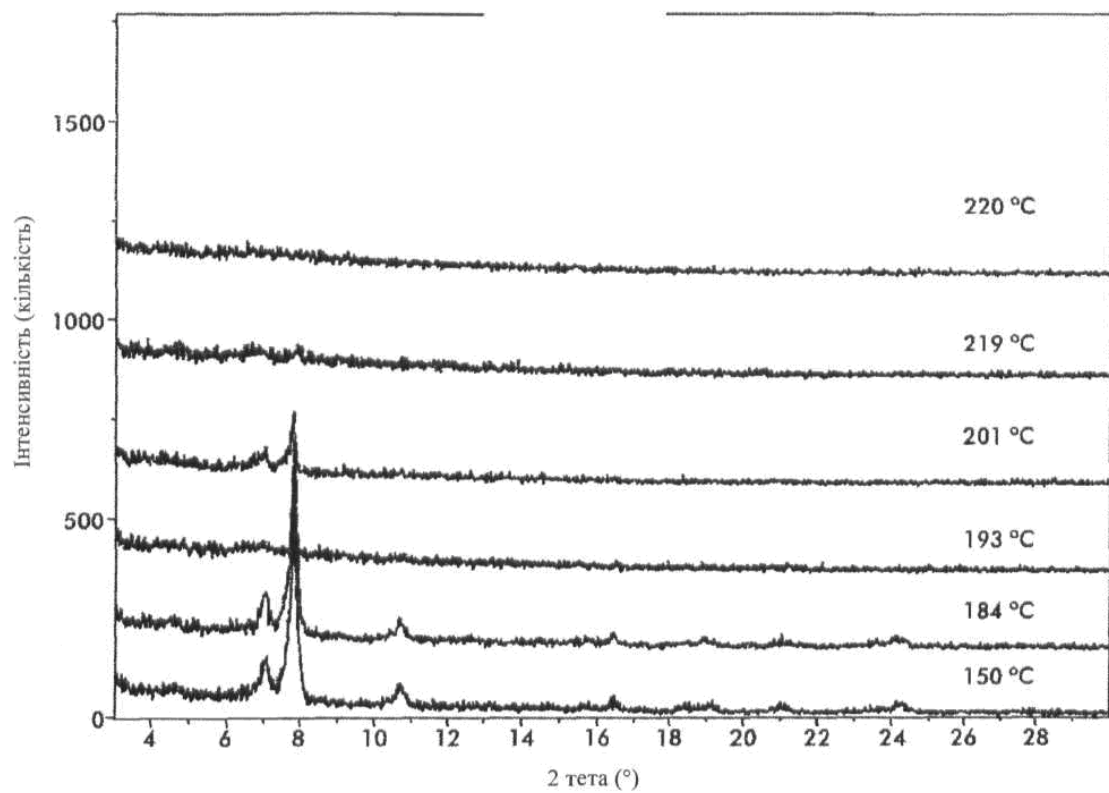
Фіг. 19



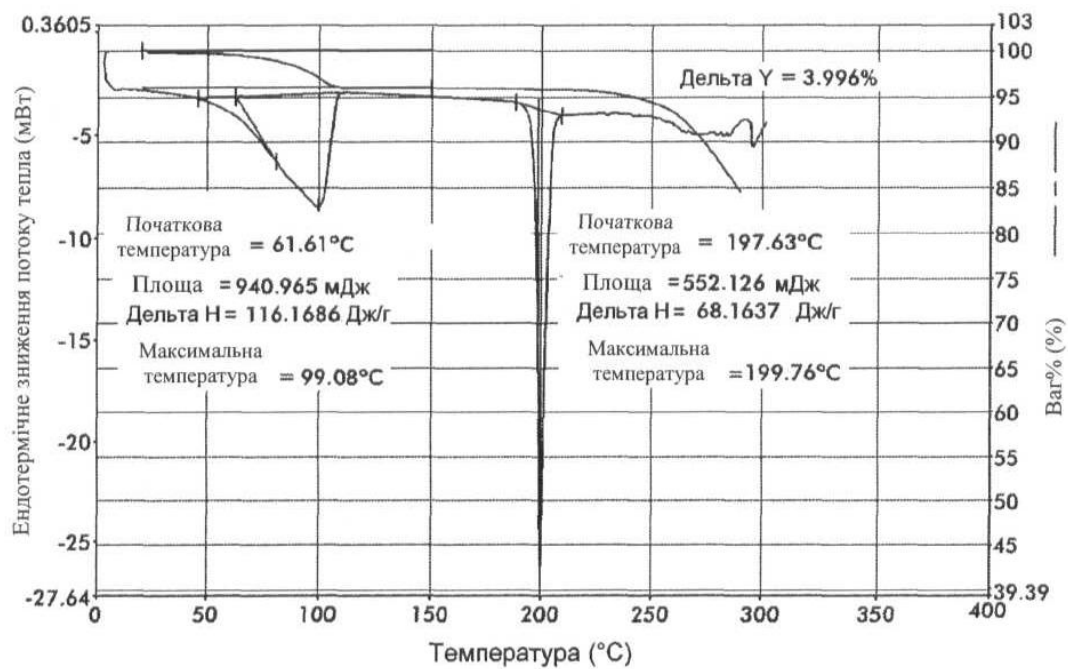
Фіг. 20



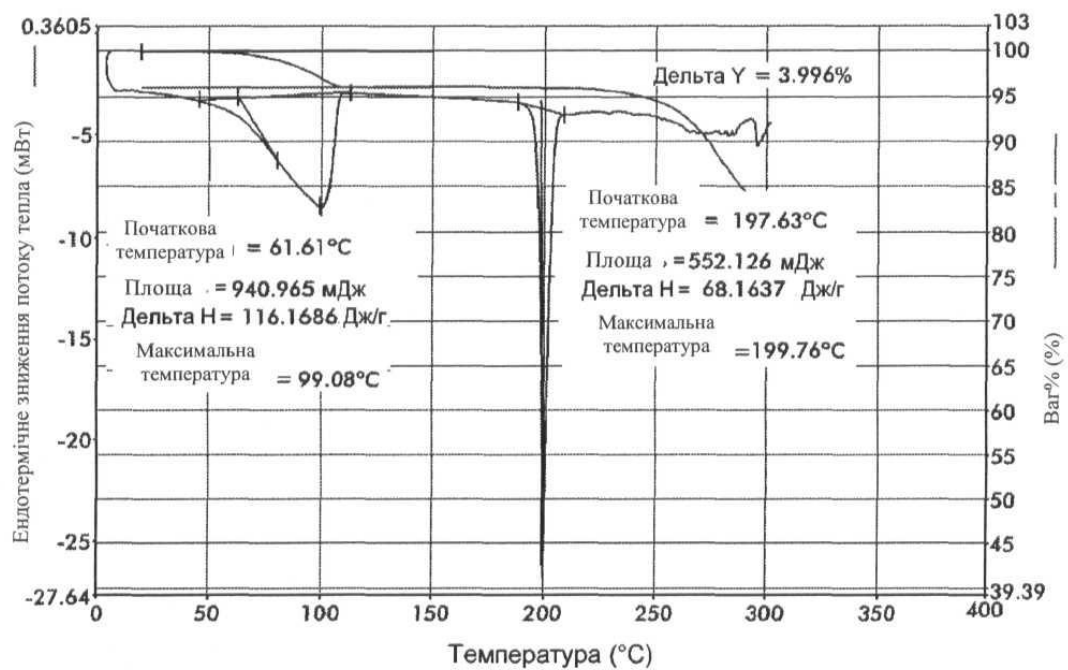
Фіг. 21



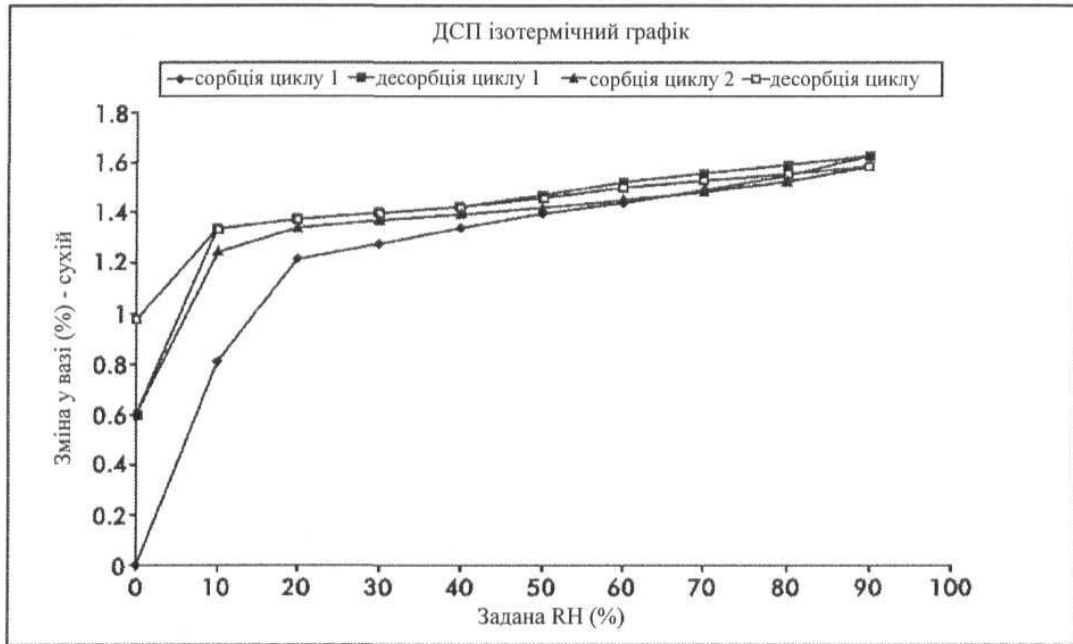
Фіг. 22



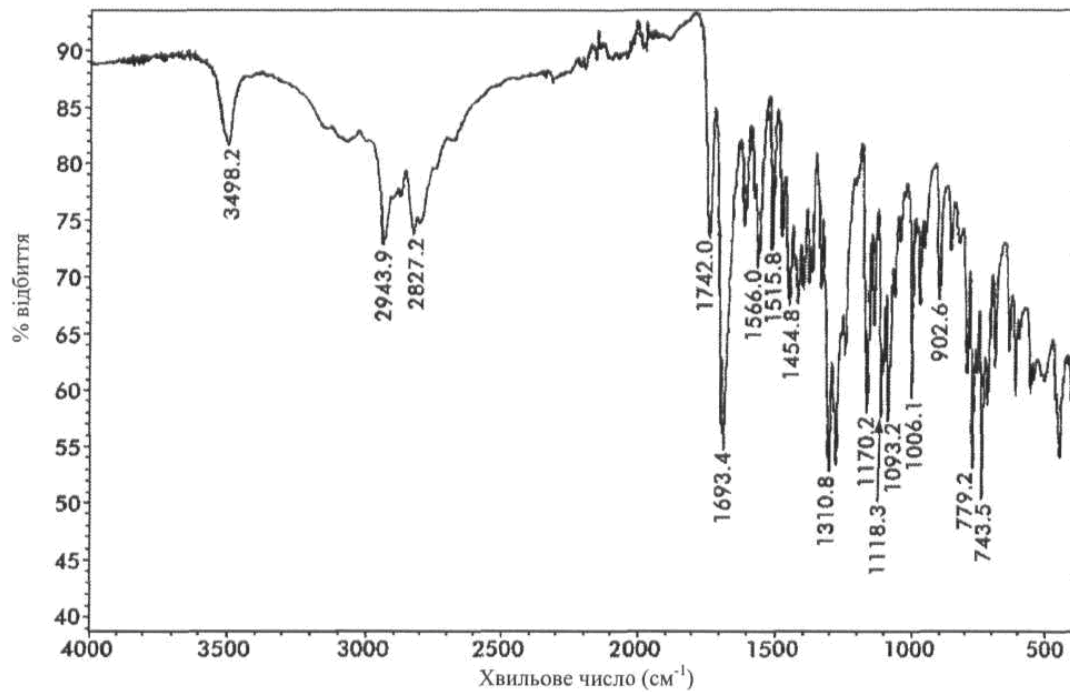
Фіг. 23



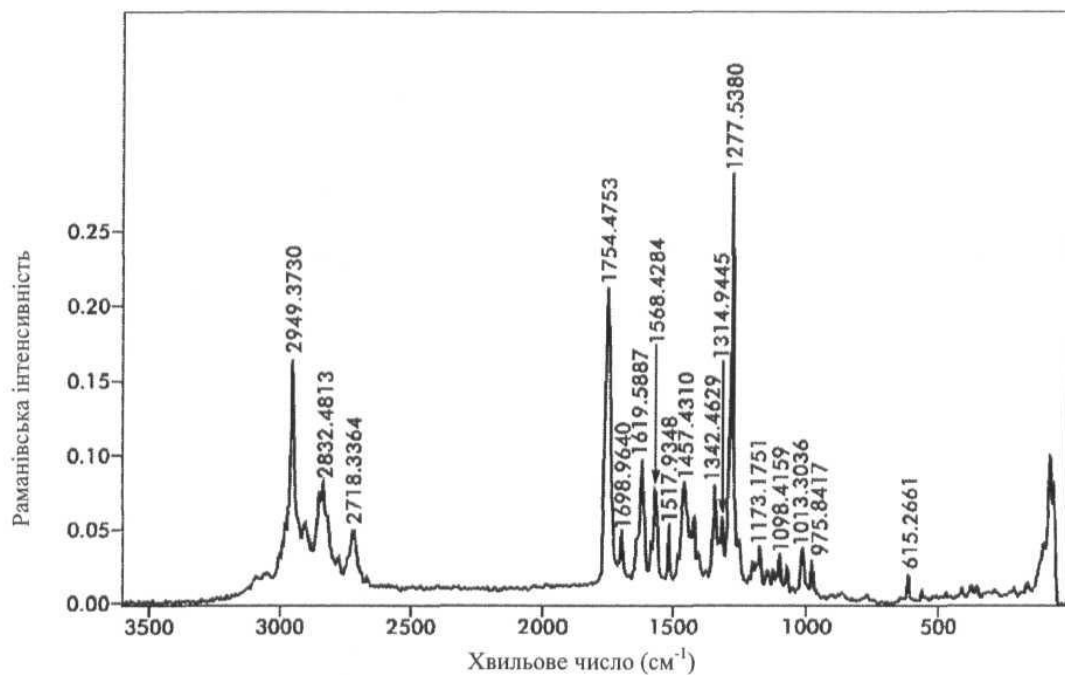
Фіг. 24



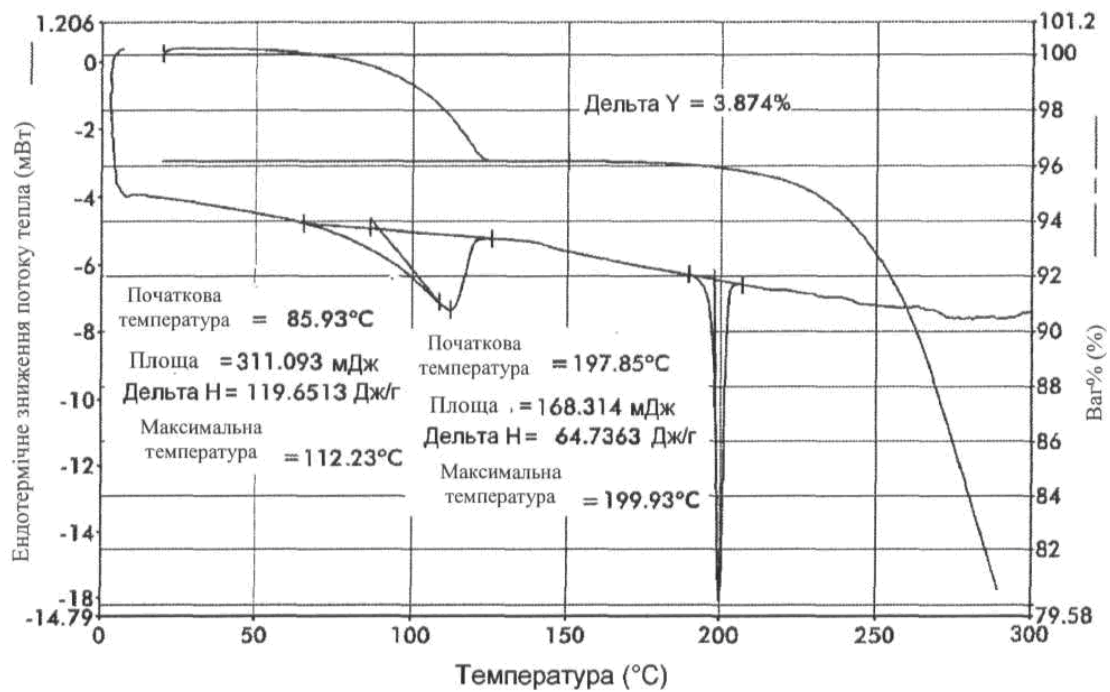
Фіг. 25



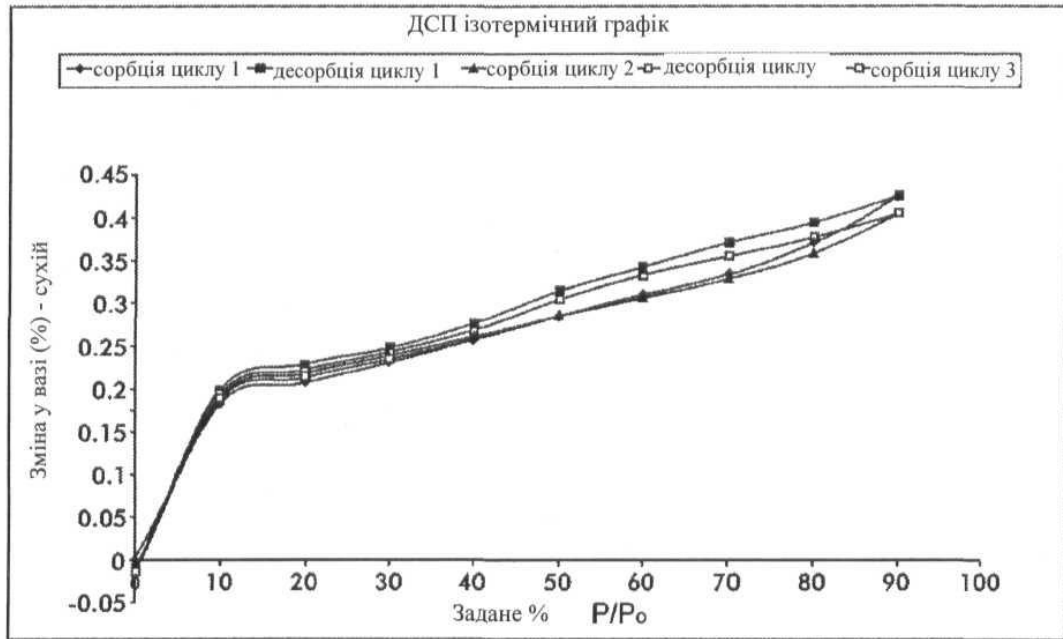
Фіг. 26



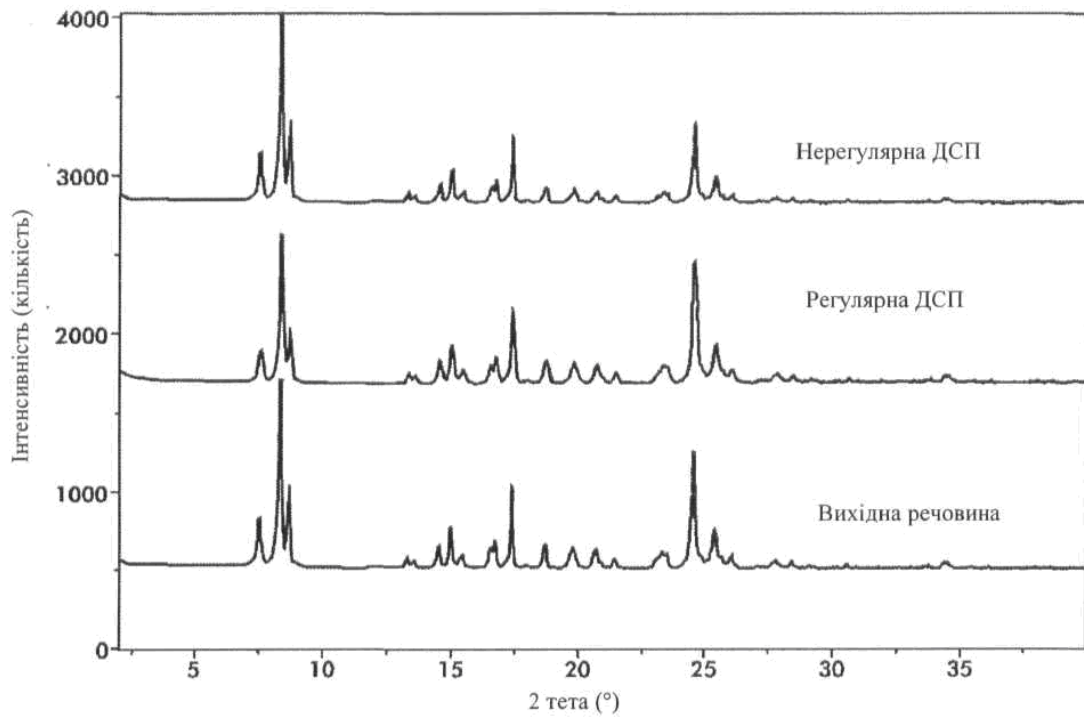
Фіг. 27



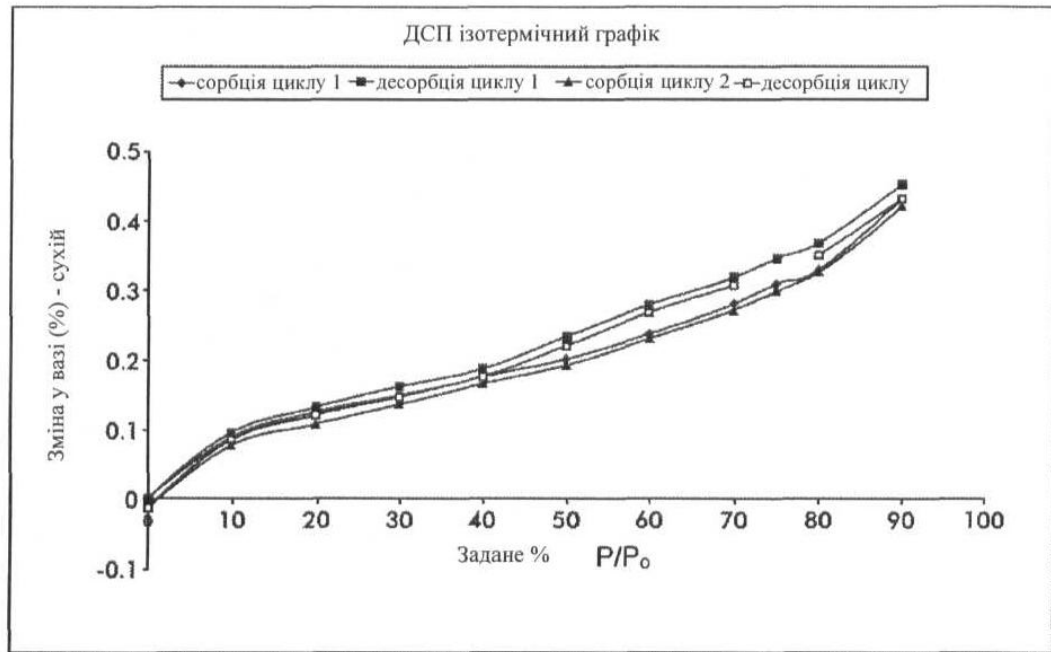
Фіг. 28



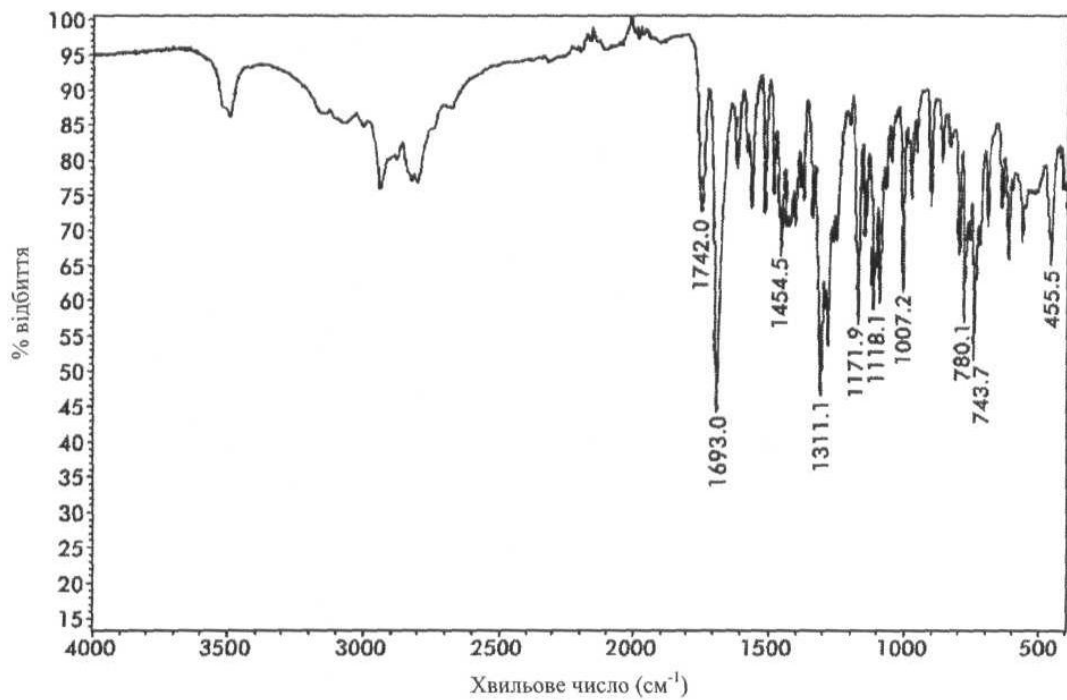
Фіг. 29



Фіг. 30

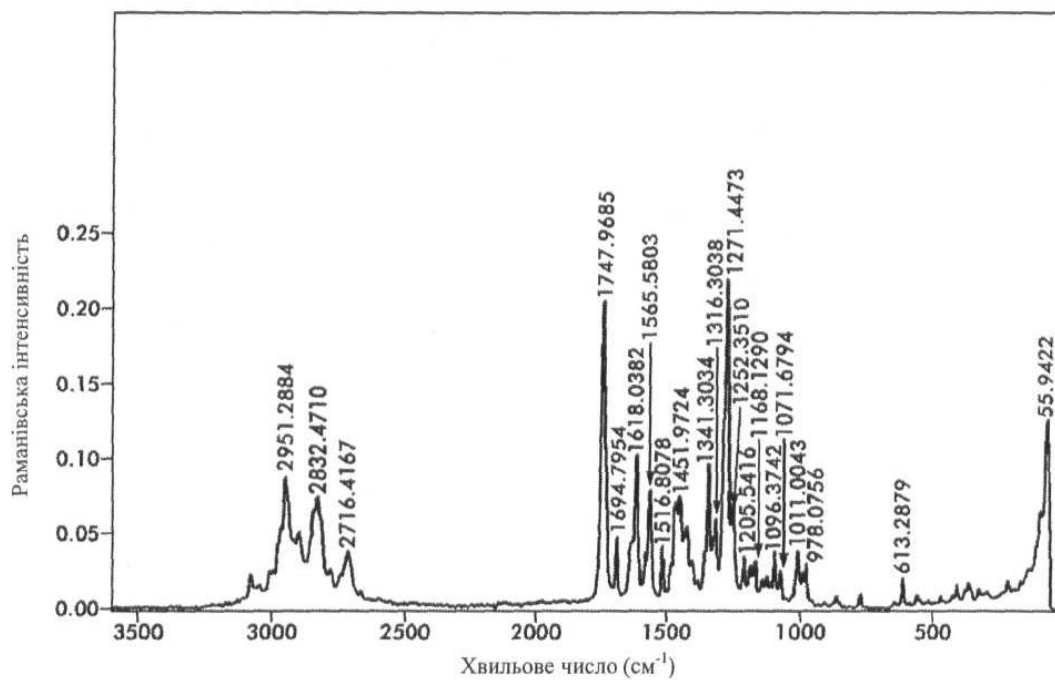


Фіг. 31

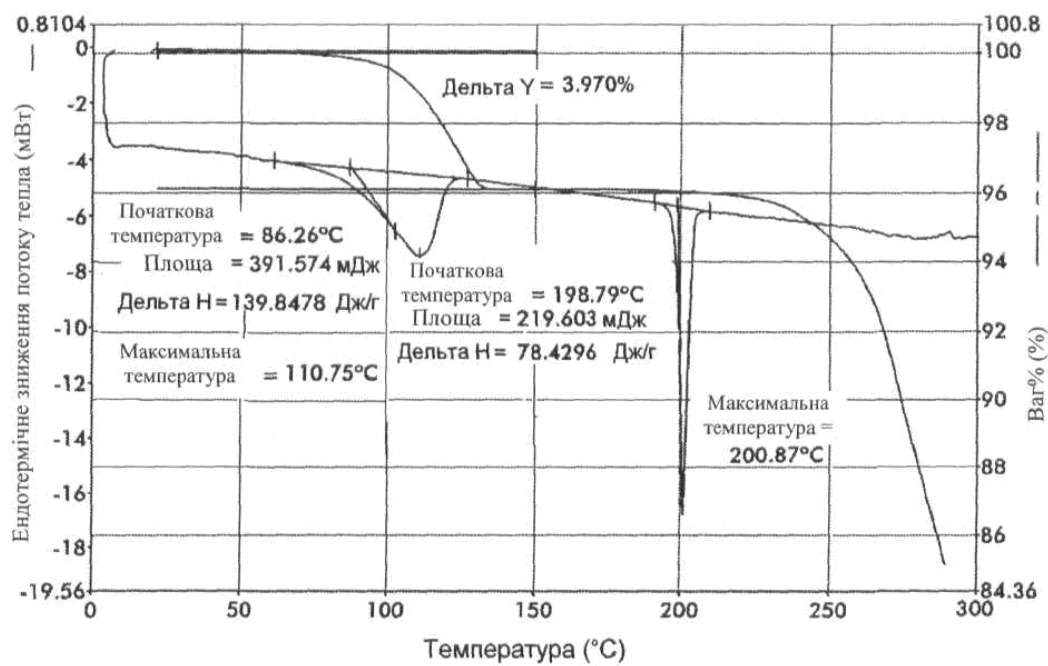


Фіг. 32

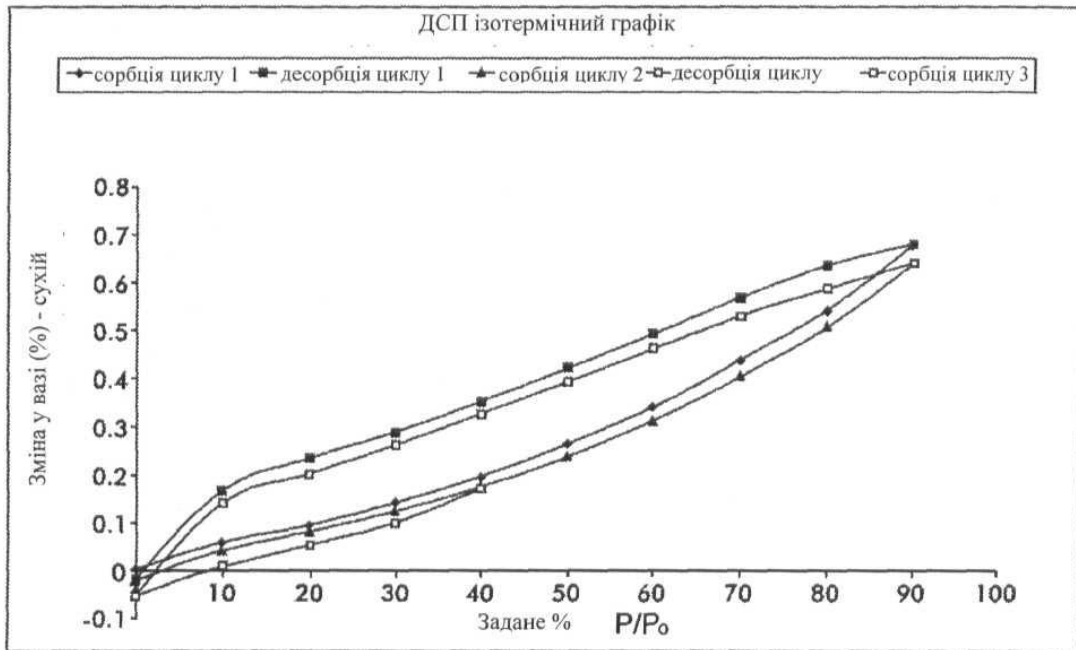




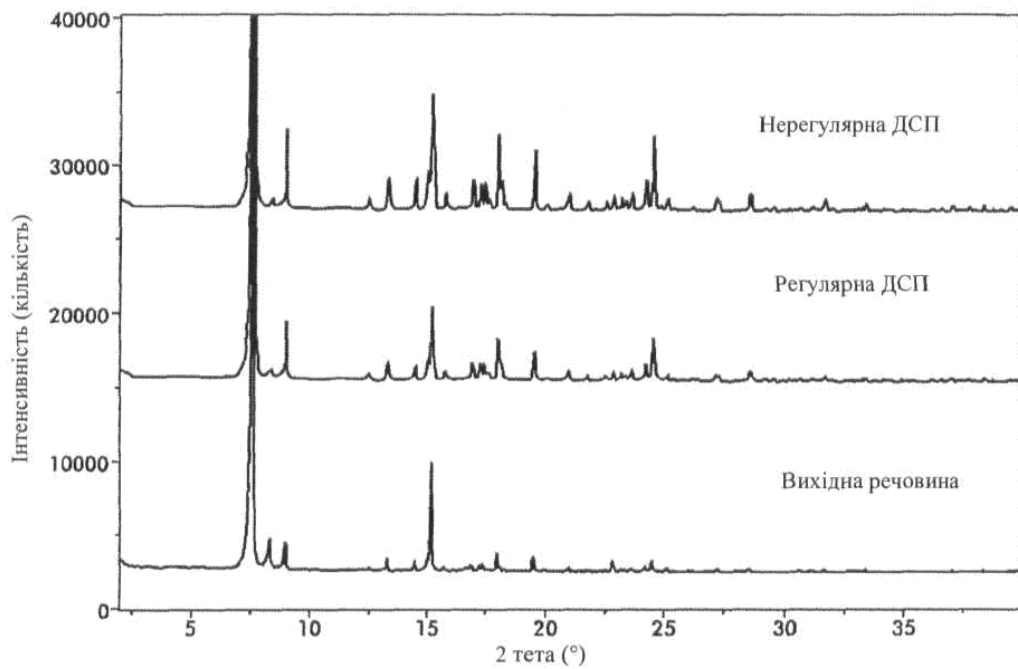
Фіг. 33



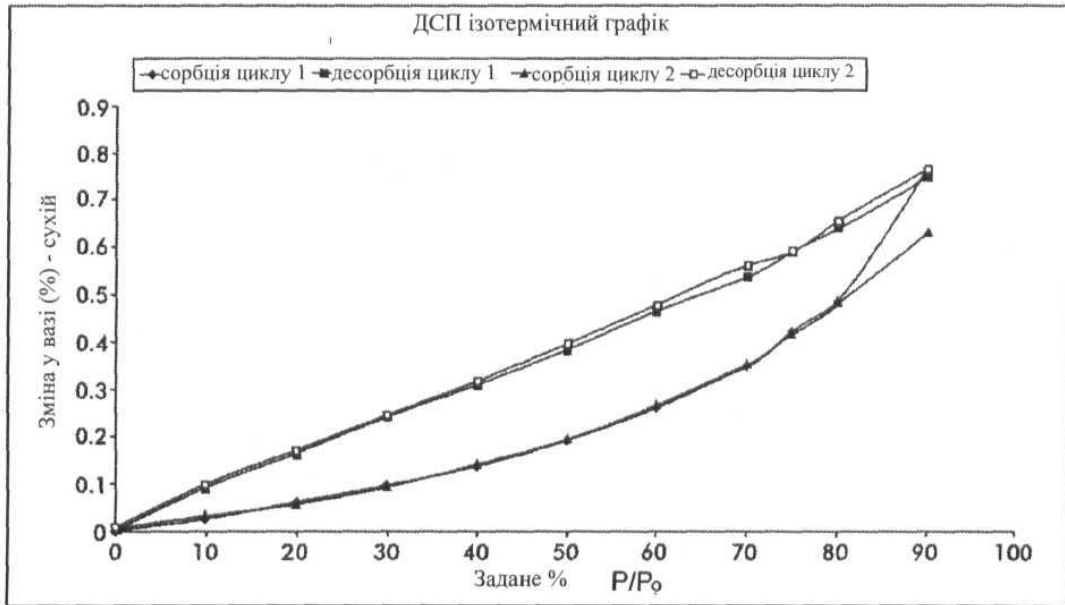
Фіг. 34



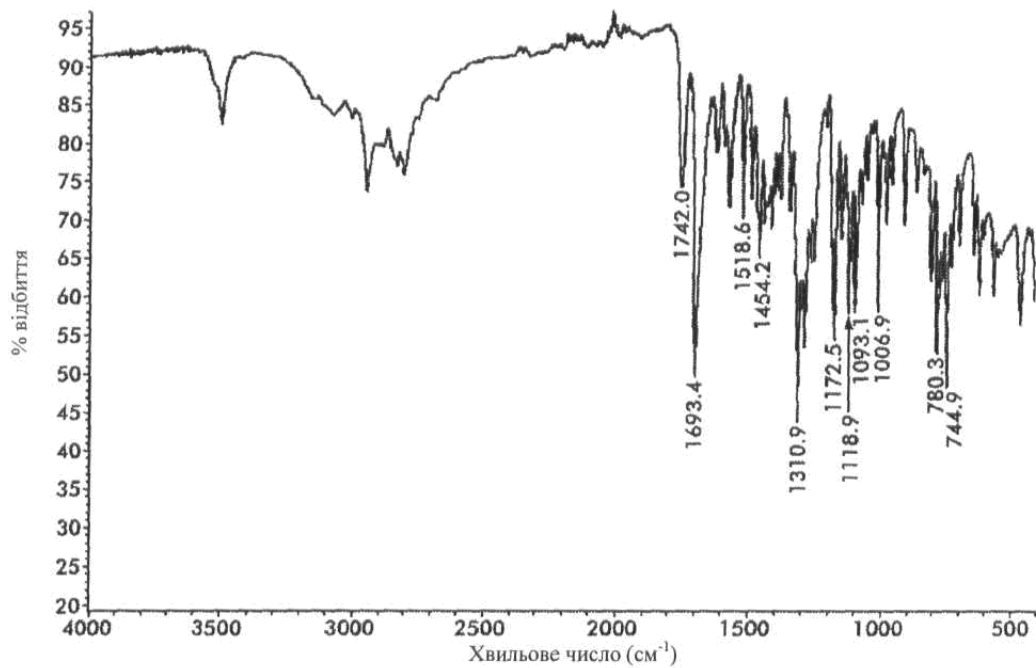
Фіг. 35



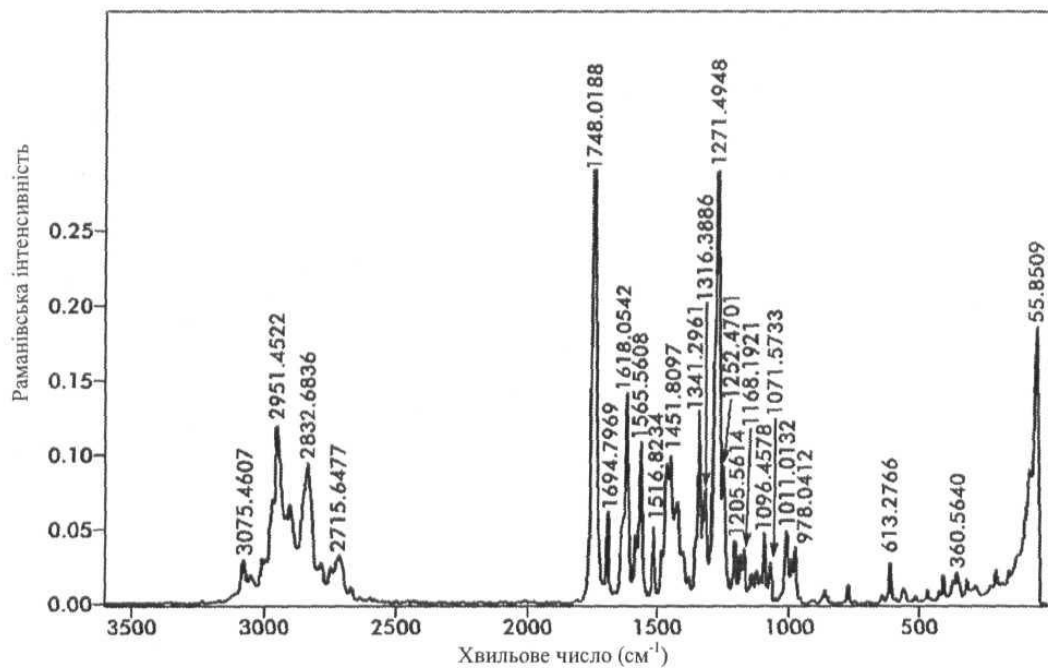
Фіг. 36



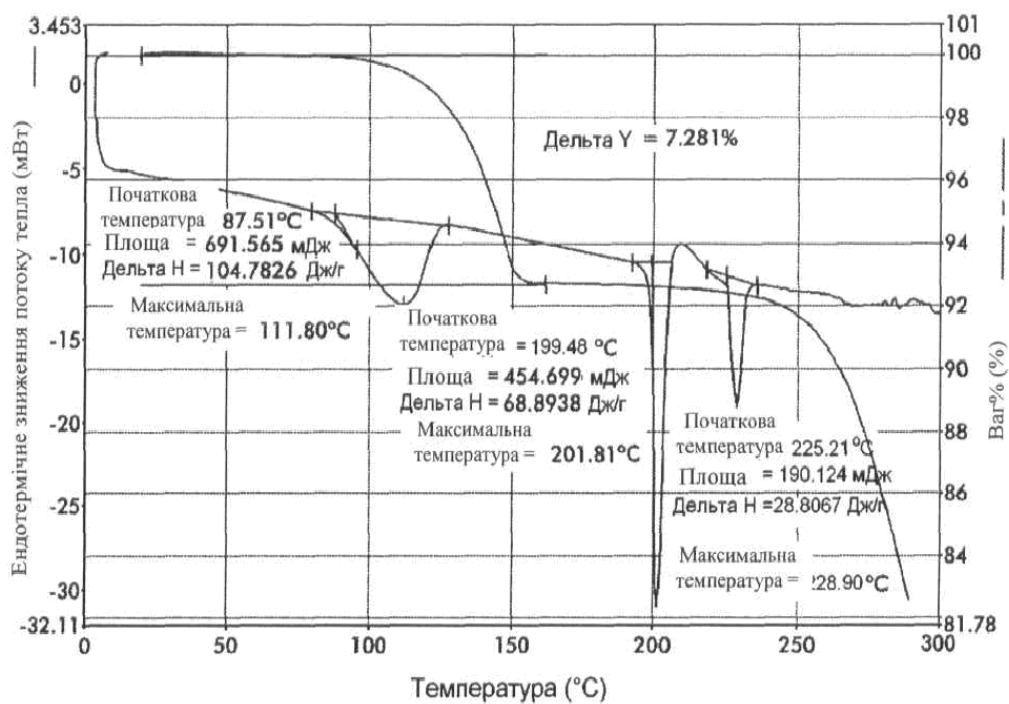
Фіг. 37



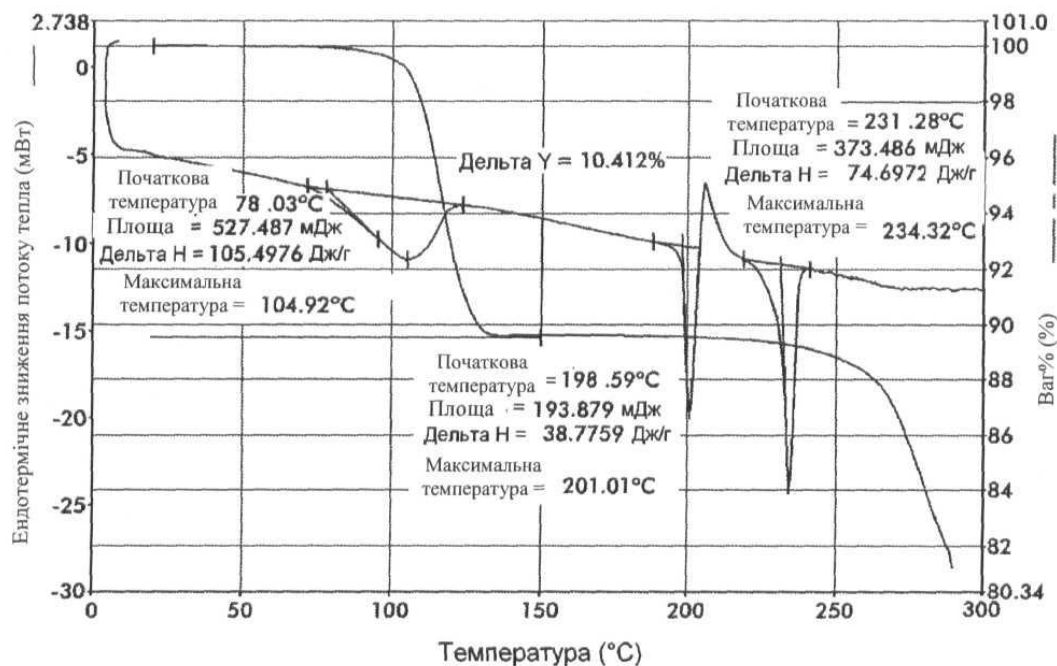
Фіг. 38



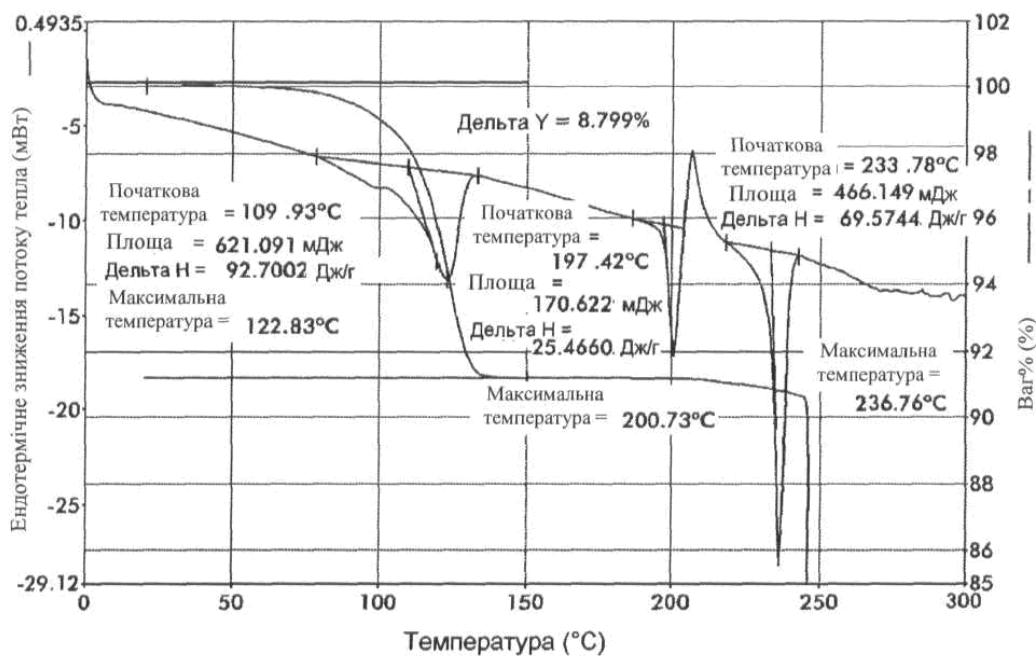
Фіг. 39



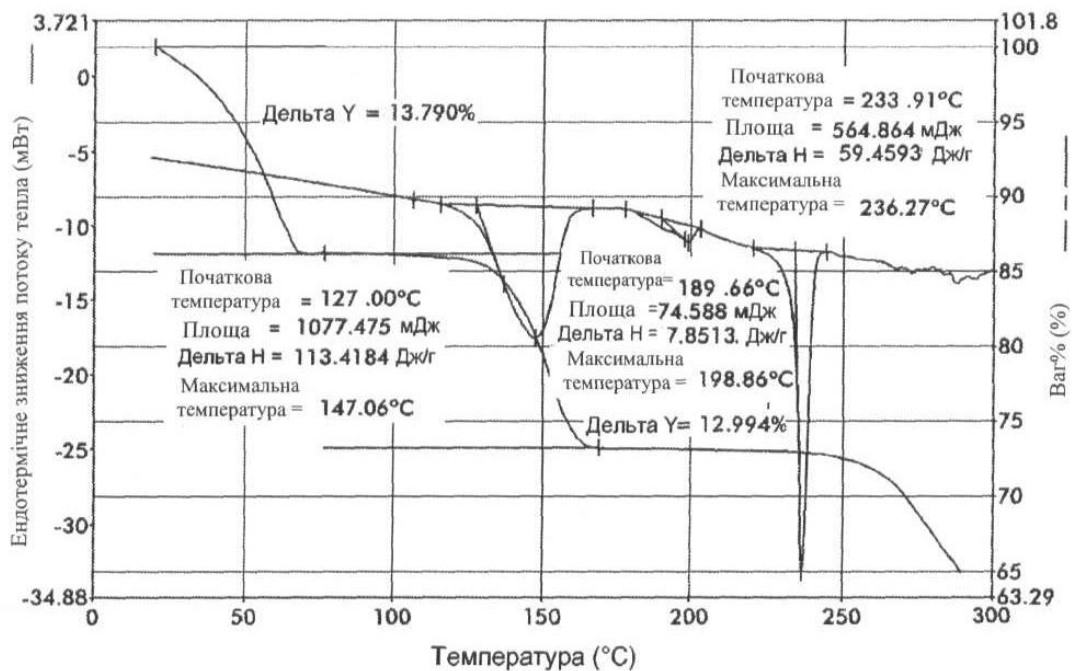
Фіг. 40



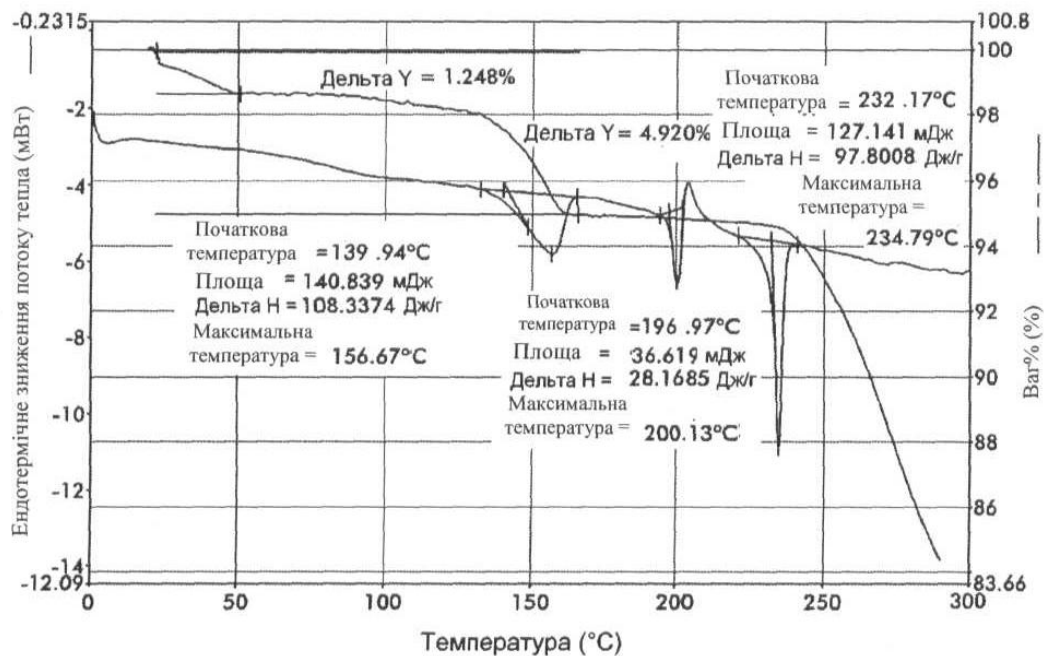
Фіг. 41



Фіг. 42

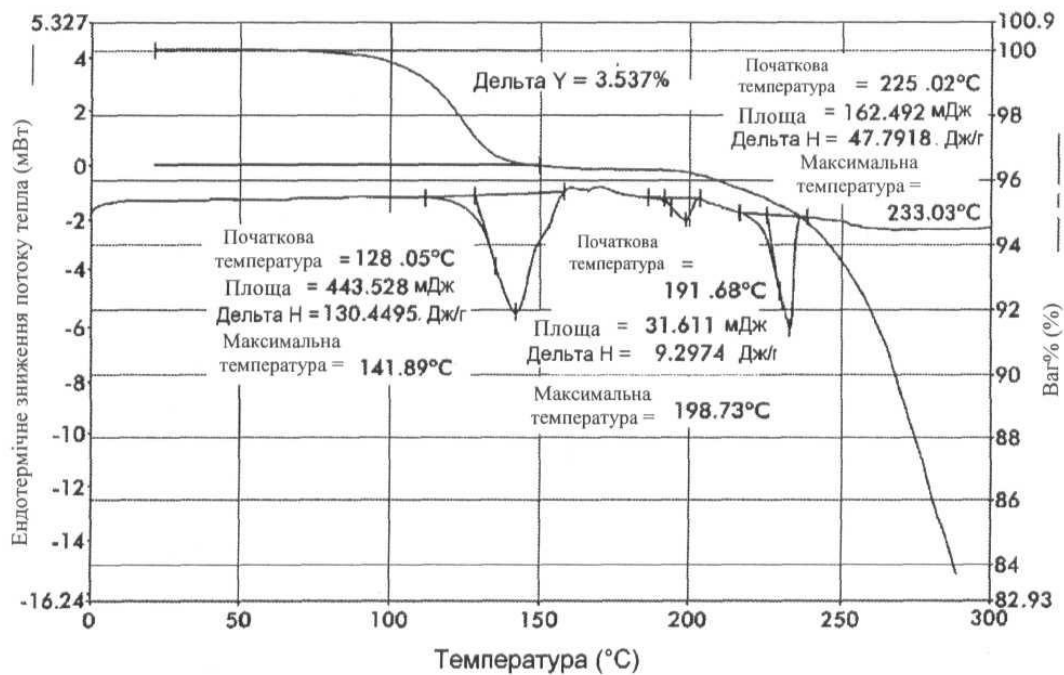


Фіг. 43

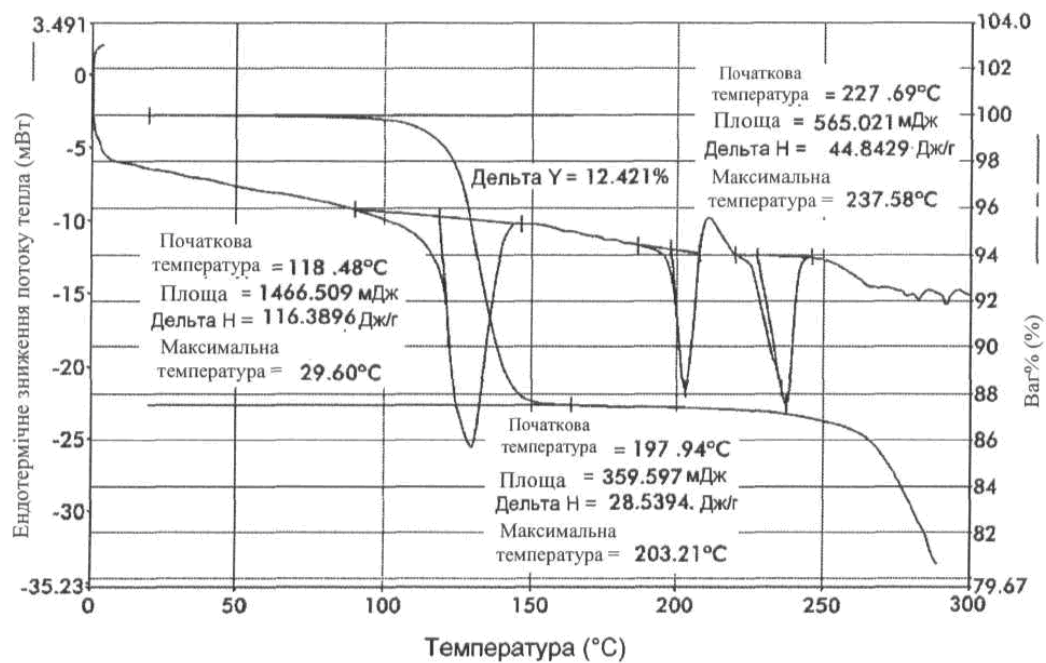


Фіг. 44

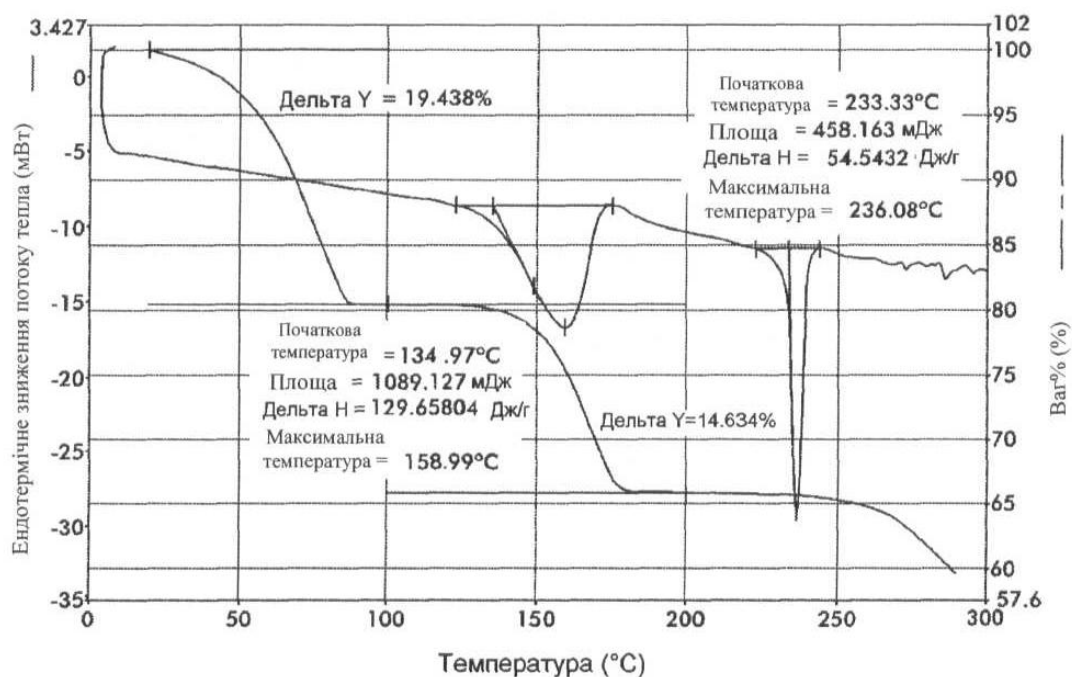




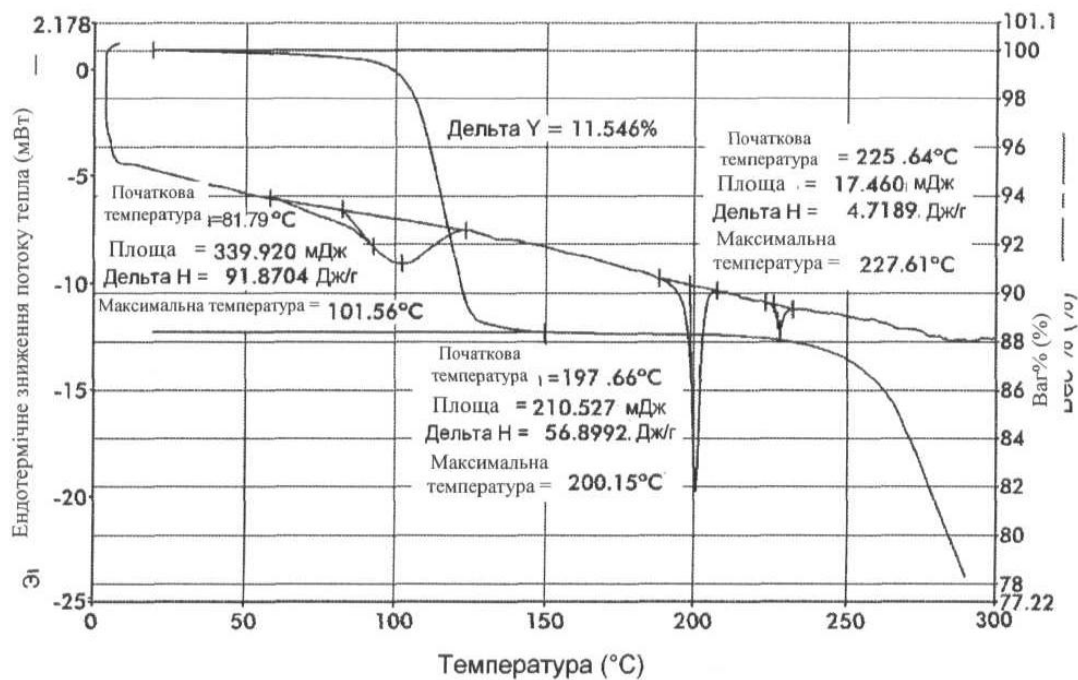
Фіг. 45



Фіг. 46

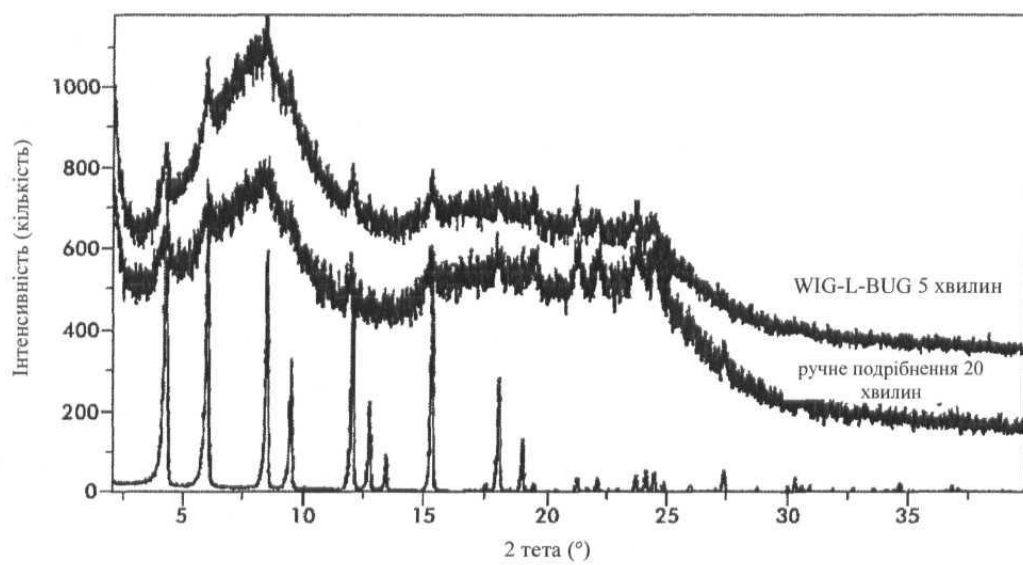


Фіг. 47

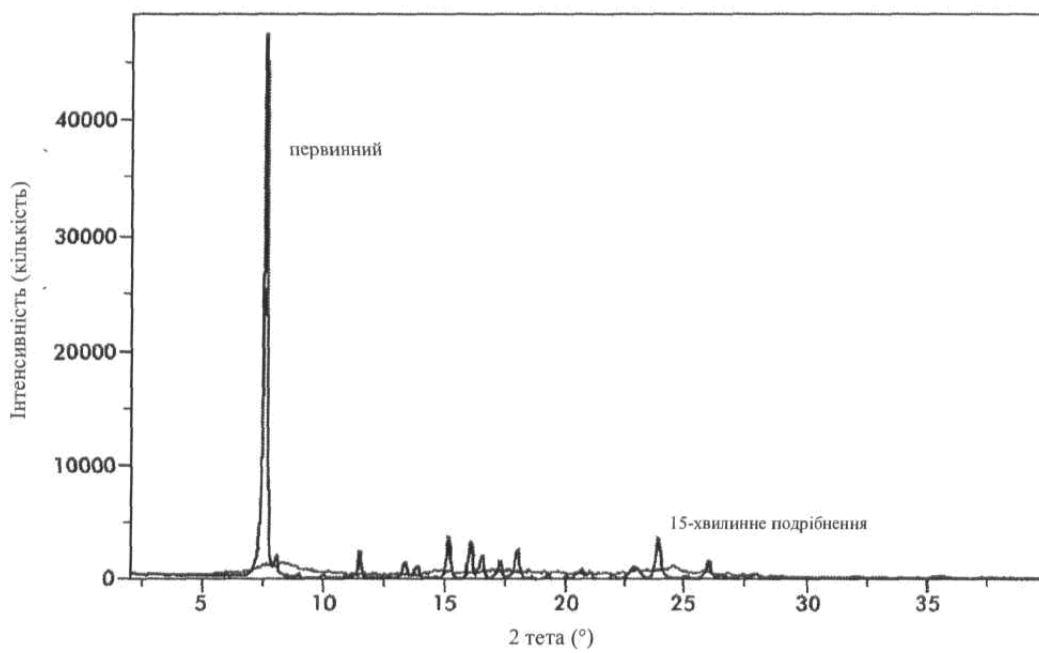


Фіг. 48

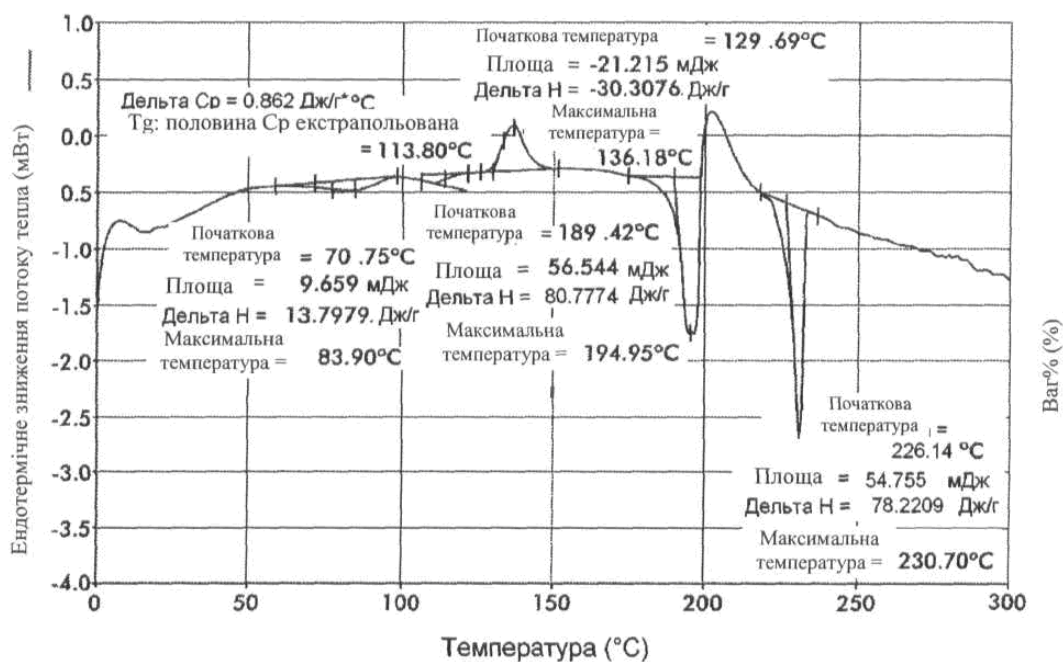




Фіг. 49



Фіг. 50



Фіг. 51

Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601