



(51) МПК
C07D 403/14 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: **2009118816/04**, **18.10.2007**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
18.10.2007

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
20.10.2006 US 60/853,384

(43) Дата публикации заявки: **27.11.2010** Бюл. № 33

(45) Опубликовано: **10.05.2013** Бюл. № 13

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **WO 200238561 A1**, **16.05.2002. RU 2007136162 A**, **10.04.2009.**

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: **20.05.2009**

(86) Заявка РСТ:
US 2007/022241 (18.10.2007)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2008/051440 (02.05.2008)

Адрес для переписки:
105082, Москва, Спартаковский пер., 2, стр. 1, секция 1, этаж 3, "ЕВРОМАРКПАТ"

(72) Автор(ы):
**КАРПИНСКИ Пьотр (US),
 МОНЬЕ Стефани (FR),
 НДЗЬЕ Эльяс (CH),
 ПАПОУТСАКИС Димитрис (US),
 САТТОН Пол Аллен (US)**

(73) Патентообладатель(и):
НОВАРТИС АГ (CH)

(54) КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ МОДИФИКАЦИИ 3-(1Н-ИНДОЛ-3-ИЛ)-4-[2-(4-МЕТИЛПИПЕРАЗИН-1-ИЛ)ХИНАЗОЛИН-4-ИЛ]ПИРРОЛ-2,5-ДИОНА

(57) Реферат:
 Настоящее изобретение относится к новым кристаллическим формам ацетатной соли 3-(1Н-индол-3-ил)-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)хиназолин-4-ил]пиррол-2,5-диона, их использованию для лечения заболеваний, опосредованных Т-лимфоцитами или РКС, фармацевтическим композициям на их основе и способу их получения. Предложенные кристаллические формы имеют: сильный дифракционный пик при угле 2θ , составляющий $21,5^\circ$ для формы А, или сильный дифракционный пик при угле 2θ , составляющий $9,7^\circ$ для формы В. Указанные кристаллические формы могут быть получены

путем растворения 3-(1Н-индол-3-ил)-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)хиназолин-4-ил]пиррол-2,5-диона в 2-пропаноле при повышенной температуре с последующим охлаждением после образования соли для получения формы А или растворением 3-(1Н-индол-3-ил)-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)хиназолин-4-ил]пиррол-2,5-диона в этилацетате при повышенной температуре с последующим охлаждением после образования соли для получения формы В. Предложены новые кристаллические формы биологически активного соединения, обладающие улучшенными свойствами, которые могут быть эффективно использованы в медицине. 5 н. и 6

R U 2 4 8 1 3 4 1 C 2

R U 2 4 8 1 3 4 1 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
C07D 403/14 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: **2009118816/04, 18.10.2007**

(24) Effective date for property rights:
18.10.2007

Priority:

(30) Convention priority:
20.10.2006 US 60/853,384

(43) Application published: **27.11.2010 Bull. 33**

(45) Date of publication: **10.05.2013 Bull. 13**

(85) Commencement of national phase: **20.05.2009**

(86) PCT application:
US 2007/022241 (18.10.2007)

(87) PCT publication:
WO 2008/051440 (02.05.2008)

Mail address:

**105082, Moskva, Spartakovskij per., 2, str. 1,
seksija 1, ehtazh 3, "EVROMARKPAT"**

(72) Inventor(s):

**KARPINSKI P'otr (US),
MONN'E Stefani (FR),
NDZ'E Ehl'jas (CH),
PAPOUTSAKIS Dimitris (US),
SATTON Pol Allen (US)**

(73) Proprietor(s):

NOVARTIS AG (CH)

(54) CRYSTALLINE MODIFICATIONS OF 3-(1H-INDOL-3-YL)-4-(4-METHYLPYPERAZIN-1-YL)QUINAZOLIN-4-YL)PYRROL-2,5-DIONE

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: present invention refers to novel crystalline forms of 3-(1H-indol-3-yl)-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)quinazolin-4-yl]pyrrol-2,5-dione acetate salt, their use for the treating the diseases mediated by T-lymphocytes or PKC, to a pharmaceutical compositions thereof, and a method for preparing them. The presented crystalline forms have: a strong diffraction peak at the angle of 2θ making 21.5° for the A form, or a strong diffraction peak at the angle of 2θ making 9.7° for the B form. The mentioned crystalline forms can be

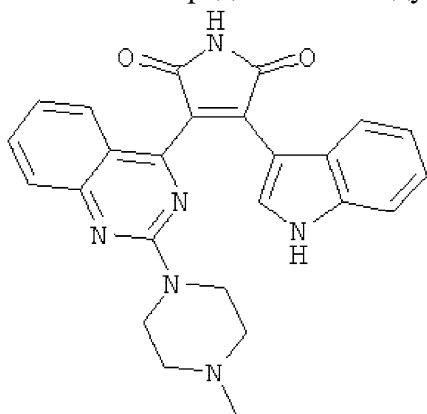
prepared by dissolving 3-(1H-indol-3-yl)-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)quinazolin-4-yl]pyrrol-2,5-dione in 2-propanol at higher temperature, and then cooling after salt formation for preparing the A form, or dissolving 3-(1H-indol-3-yl)-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)quinazolin-4-yl]pyrrol-2,5-dione in ethyl acetate at higher temperature and then cooling after salt formation for preparing the B form.

EFFECT: there are prepared novel crystalline form of the biologically active compound with the improved properties, which may be effectively used in medicine.

11 cl, 8 ex, 11 dwg

Настоящее изобретение относится к частным формам ацетатной соли 3-(1Н-индол-3-ил)-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)хиназолин-4-ил]пиррол-2,5-диона, включающим аморфную форму и определенные кристаллы, к способам их получения, к фармацевтическим композициям, содержащим данные аморфную и кристаллическую формы, и к их применению в диагностических методах или, предпочтительно, для терапевтического лечения теплокровных животных, особенно людей, или к их применению для получения фармацевтических составов для использования в диагностических методах или предпочтительно для терапевтического лечения теплокровных животных, особенно людей.

3-(1Н-Индол-3-ил)-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)хиназолин-4-ил]пиррол-2,5-дион может быть представлен следующей формулой



и известен из WO 2002/38561 (пример 56), все содержание которого включено в настоящую заявку посредством ссылки, и может быть синтезирован так, как описано в данной ссылке.

В настоящий момент неожиданно обнаружено, что аморфная форма, кристаллические формы, например, полиморфы, или псевдополиморфы, такие как сольваты или гидраты, могут в определенных условиях находиться в виде ацетатной соли данного соединения, которые описаны далее, например, как кристаллические формы А, В, С и D или сольватная форма S_A, и обладают очень полезными свойствами. Такие формы демонстрируют высокую стабильность и чистоту и, как следствие, например, более простую переработку на предприятиях и открывают новые возможности для улучшенных составов фармацевтических композиций ацетата 3-(1Н-индол-3-ил)-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)-хиназолин-4-ил]-пиррол-2,5-диона, например, в качестве высокодозированных составов.

Для целей настоящего изобретения термин «кристалл изобретения» включает аморфную форму, кристаллические формы, например полиморфы, и псевдополиморфы, например, сольват и гидрат, ацетата 3-(1Н-индол-3-ил)-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)хиназолин-4-ил]пиррол-2,5-диона. Примерами кристаллов изобретения являются форма А, форма В, форма С, форма D и форма S_A.

Настоящее изобретение относится к аморфной форме, кристаллическим формам, например, полиморфам, и псевдополиморфам, например, сольвату и гидрату, ацетата 3-(1Н-индол-3-ил)-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)хиназолин-4-ил]пиррол-2,5-дион, в частности, к форме А, к форме В, как определено ниже, к форме S_A или к их смеси, предпочтительно к форме В или к смеси формы А и формы В.

Предпочтительно, аморфная и кристаллическая форма ацетата 3-(1Н-индол-3-ил)-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)хиназолин-4-ил]пиррол-2,5-диона являются по существу чистыми. Термин «по существу чистый», в соответствии с настоящим изобретением,

означает, что сумма родственных соединений составляет менее чем 1%, предпочтительно менее чем 0,75%, более предпочтительно менее чем 0,5%, а количество оставшихся растворителей и воды составляет менее чем 1%, предпочтительно менее чем 0,75%, более предпочтительно менее чем 0,5% и еще более предпочтительно менее чем 0,25% по массе.

В другом предпочтительном воплощении настоящего изобретения кристаллическая форма ацетата 3-(1Н-индол-3-ил)-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)хиназолин-4-ил]пиррол-2,5-диона является негидратированной, например, безводной. Безводная форма может быть, например, получена дегидратацией моногидрата в подходящих условиях.

Другое предпочтительное воплощение изобретения относится к кристаллической форме ацетата 3-(1Н-индол-3-ил)-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)хиназолин-4-ил]пиррол-2,5-диона, например, к форме А или В, которые являются безводными.

Еще одно предпочтительное воплощение изобретения относится к сольвату ацетата 3-(1Н-индол-3-ил)-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)хиназолин-4-ил]пиррол-2,5-диона, например, полученному в таком растворителе, как ацетон, этанол, тетрагидрофуран, ацетонитрил, метанол или вода (гидрат). В частности, настоящее изобретение относится к гидратной форме ацетата 3-(1Н-индол-3-ил)-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)хиназолин-4-ил]пиррол-2,5-диона, представляющей собой сольват, например - моногидратную форму.

Другое предпочтительное воплощение изобретения относится к кристаллической форме ацетата 3-(1Н-индол-3-ил)-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)хиназолин-4-ил]пиррол-2,5-диона, например, к форме А, В, С или D, как описано ниже, или к их смеси.

Фигуры

Фиг.1 отображает картину рентгеновской дифракции формы А ацетатной безводной соли 3-(1Н-индол-3-ил)-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)хиназолин-4-ил]пиррол-2,5-диона. Картины рентгеновской дифракции регистрируют с использованием прибора Bruker STOE с источником излучения CuK-альфа.

Фиг.2 демонстрирует ИК-спектр с преобразованием Фурье формы А. ИК-спектр с преобразованием Фурье (Nujol mull) регистрируют между двумя KBr-пластинами с использованием прибора Bruker Vertex. Образец снимают как есть, применяя АTR-пробоотборник (пробоотборник с нарушенным полным внутренним отражением).

Фиг.3 демонстрирует спектр комбинационного рассеяния с преобразованием Фурье формы А. Спектр регистрируют с использованием прибора Bruker RFS 100.

Фиг.4 демонстрирует изображение формы А под микроскопом.

Фиг.5 показывает картину рентгеновской дифракции формы В безводной ацетатной соли 3-(1Н-индол-3-ил)-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)хиназолин-4-ил]пиррол-2,5-диона. На диаграмме угол дифракции нанесен на горизонтальную ось (ось x), а интенсивность пика на вертикальную (ось y). Картины порошковой рентгеновской дифракции регистрируют с использованием прибора Bruker STOE с источником излучения CuK-альфа.

Фиг.6 показывает ИК-спектр с преобразованием Фурье формы В. ИК-спектр с преобразованием Фурье (Nujol mull) регистрируют между двумя KBr-пластинами с использованием прибора Bruker Vertex. Образец снимают как есть, применяя АTR-пробоотборник (пробоотборник с нарушенным полным внутренним отражением).

Фиг.7 демонстрирует спектр комбинационного рассеяния с преобразованием Фурье формы В. Спектр регистрируют с использованием прибора Bruker RFS 100.

Фиг.8 демонстрирует изображение формы В под микроскопом.

Фиг.9 показывает картину рентгеновской дифракции аморфной формы.

Фиг.10 показывает ИК-спектр с преобразованием Фурье аморфной формы.

Фиг.11 демонстрирует спектр комбинационного рассеяния с преобразованием Фурье аморфной формы.

5

Форма В

Форма В является немного гигроскопичной с максимумом поглощения воды 0,7% при относительной влажности 80%.

Таблица 1

10

Относительная влажность %	Сорбционная влажность при 25°
45	0,4
55	0,5
75	0,6
85	0,7
95	0,6
гигроскопичность	небольшая
картина рентгеновской дифракции после DVS	без изменений

15

20

Дифференциальная сканирующая калометрия (ДСК): температура начала плавления формы В составляет около 220°C, например, около 190°C.

Картина рентгеновской дифракции, представленная на Фиг.1, для формы В суммирована в Таблице 2, в которой перечислены наиболее значимые дифракционные пики.

25

Картина порошковой рентгеновской дифракции демонстрирует сильный дифракционный пик при угле 2θ , составляющем 9,7°.

Таблица 2

30

35

40

2θ (град)	d-шаг (Å)	Относительная интенсивность
8,4	10,50	Низкая
9,7	9,07	Сильная
13,9	6,35	Низкая
16,8	5,24	Низкая
17,3	5,11	Низкая
18,8	4,71	Низкая
19,0	4,66	Низкая
19,9	4,45	Средняя
20,5	4,31	Средняя
25,9	3,42	Средняя
27,1	3,28	Средняя
27,4	3,24	Низкая
27,8	3,20	Низкая
28,2	3,15	Низкая
35,0	2,56	Сильная

45

Форма В может быть охарактеризована следующими основными ИК-полосами: 1754; 1711; 11574; 1486; 1462; 1378; 1248; 1086; 976; 770; 723; 661; 622 cm^{-1} .

Форма В может быть охарактеризована следующими основными полосами спектра комбинационного рассеяния: 3064; 1754; 1711; 1625; 1574; 1485, 1445; 1388; 1334; 1309;

50

1246; 1212; 664; 645 cm^{-1} .

Форма В имеет оранжевый цвет.

Форма А

Температура начала плавления формы А составляет около 180°C, например, 182°C.

Картина рентгеновской дифракции, представленная на Фиг.4, для формы А суммирована в Таблице 3. Картина порошковой рентгеновской дифракции демонстрирует сильный дифракционный пик при угле 2θ около $21,5^\circ$, например, при угле 2θ , составляющем $21,4^\circ$.

5

Таблица 3		
2θ (град)	d-шаг (Å)	Относительная интенсивность
8,5	10,28	Низкая
11,2	7,87	Низкая
10 11,6	7,56	Средняя
12,1	7,27	Средняя
12,6	7,01	Низкая
14,5	6,09	Сильная
17,1	5,17	Сильная
15 17,3	5,14	Сильная
17,7	4,97	Сильная
19,2	4,61	Средняя
19,7	4,48	Средняя
20,3	4,36	Средняя
20 20,8	4,26	Средняя
21,5	4,11	Сильная
22,9	3,87	Низкая
24,6	3,61	Низкая
24,9	3,55	Низкая
26,2	3,38	Средняя
25 34,7	2,57	Средняя

Форма А отличается от формы В, в частности, по меньшей мере, одним из следующих дифракционных пиков на картине рентгеновской дифракции: около $11,6^\circ$, около $12,0^\circ$ и около $21,5^\circ 2\theta$.

30

Форма А может быть охарактеризована следующими основными ИК-полосами: 1757; 1710; 1631; 1552; 1378; 1145; 1084; 1005; 979; 777; 750, 660; 642; 623 см^{-1} .

Форма А может быть охарактеризована следующими основными полосами спектра комбинационного рассеяния: 3076; 1756; 1632; 151; 1495; 1380; 1347; 1310; 1249; 1222; 660; 643; 255 см^{-1} .

35

Форма А имеет желтый цвет.

В одном из предпочтительных воплощений изобретение относится к кристаллической форме, демонстрирующей следующие основные ИК-полосы: 1711; 1574; 1486; 1462; 1378; 1248; 1086; 976; 770; 723; 661; 622 см^{-1} .

40

В другом предпочтительном воплощении изобретение относится к кристаллической форме, демонстрирующей следующие основные полосы спектра комбинационного рассеяния: 3064; 1754; 1711; 1625; 1574; 1485, 1445; 1388; 1334; 1309; 1246; 1212; 664; 645 см^{-1} .

45

Еще в одном предпочтительном воплощении изобретение относится к кристаллической форме, демонстрирующей следующие основные ИК-полосы: 1757; 1710; 1631; 1552; 1378; 1145; 1084; 1005; 979; 777; 750, 660; 642; 623 см^{-1} .

50

В другом предпочтительном воплощении изобретение относится к кристаллической форме, демонстрирующей следующие основные полосы спектра комбинационного рассеяния: 3076; 1756; 1632; 151; 1495; 1380; 1347; 1310; 1249; 1222; 660; 643; 255 см^{-1} .

Аморфная форма

Температура начала плавления аморфной формы находится в интервале между

приблизительно 100 и приблизительно 110°C.

Аморфная форма ацетата 3-(1Н-индол-3-ил)-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)хиназолин-4-ил]пиррол-2,5-диона имеет оранжевый цвет.

Форма С

5

Картина рентгеновской дифракции:

	положение угла гониометра	значение интенсивности d		интенсивность %	
	2-тета°	Ангстрем		импульсы %	
10	d=11,12392	7,941	11,12392	18,5	25,2
	d=7,30123	12,112	7,30123	55,9	76,0
	d=6,72964	13,145	6,72964	72,4	98,4
	d=5,56453	15,914	5,56453	73,5	100,0
	d=4,50771	19,678	4,50771	27,9	38,0
15	d=3,71260	23,949	3,71260	27,5	37,4
	d=3,36244	26,486	3,36244	18,4	25,0
	d=3,08551	28,913	3,08551	17,8	24,1
	d=5,89980	15,004	5,89980	14,3	19,4
	d=4,33943	20,449	4,33943	18,6	25,3

20

Форма D

Картина рентгеновской дифракции:

	положение угла гониометра	значение интенсивности d		интенсивность %	
	2-тета°	Ангстрем		импульсы %	
25	d=12,57863	0,022	12,57863	13,3	21,1
	d=9,38691	0,414	9,38691	7,89	12,5
	d=7,56740	1,684	7,56740	38,6	61,0
	d=7,00101	2,633	7,00101	38,3	60,6
	d=6,52871	3,551	6,52871	41,7	66,1
30	d=6,19280	4,290	6,19280	15,9	25,2
	d=5,65533	5,657	5,65533	15,7	24,8
	d=5,43397	6,299	5,43397	16,5	26,1
	d=4,90500	8,070	4,90500	36,9	58,3
	d=4,82526	8,371	4,82526	37,4	59,1
	d=4,61467	9,218	4,61467	46,7	73,8
	d=4,38054	0,255	4,38054	15,6	24,7
35	d=4,19701	1,151	4,19701	35,0	55,4
	d=4,08436	1,741	4,08436	63,2	100,0
	d=3,92054	2,662	3,92054	27,1	42,9
	d=3,84973	3,084	3,84973	18,6	29,4
	d=3,78031	3,514	3,78031	18,2	28,8
40	d=3,57714	4,870	3,57714	20,4	32,3
	d=3,36272	6,484	3,36272	21,3	33,7
	d=3,23975	7,509	3,23975	24,2	38,3
	d=3,18739	7,970	3,18739	17,1	27,1
	d=3,14160	8,386	3,14160	19,9	31,5
45	d=2,89173	0,897	2,89173	15,6	24,7
	d=2,52207	5,566	2,52207	12,7	20,1
	d=2,40324	37,388	2,40324	10,5	16,7
	d=8,44175	10,471	8,44175	10,7	16,9
	d=8,18454	10,801	8,18454	10,0	15,9
50	d=3,51031	25,352	3,51031	24,7	39,1

Изобретение также относится к способу получения кристаллов изобретения, включающему стадию получения раствора ацетата 3-(1Н-индол-3-ил)-4-[2-(4-

метилпиперазин-1-ил)хиназолин-4-ил]пиррол-2,5-диона и кристаллизацию ацетатной формы из раствора посредством осаждения или перекристаллизации. В частности, способ получения кристаллов изобретения включает стадию взаимодействия 3-(1Н-индол-3-ил)-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)хиназолин-4-ил]пиррол-2,5-диона в форме свободного основания с уксусной кислотой и выделение из реакционной смеси полученной соли, и стадию взаимодействия соответствующего инертного растворителя, такого как ацетон, ацетонитрил, этанол, этилацетат, гептан, трет-бутилметилловый эфир, метиленхлорид, 2-пропанол, изо-пропилацетат, толуол, Е95 или смесь EtAC/этанол, например, 75/25 об.% или 50/50 об.%. Предпочтительным растворителем является ацетон.

В соответствии с настоящим изобретением предложен способ кристаллизации ацетата 3-(1Н-индол-3-ил)-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)хиназолин-4-ил]пиррол-2,5-диона. Конкретные условия, в которых образуются кристаллы, в настоящее время могут быть определены эмпирически, и ряд методов является подходящим на практике, включая условия кристаллизации, описанные в примерах 1-8.

Условия, вызывающие кристаллизацию, обычно включают использование соответствующего растворителя, вызывающего кристаллизацию, такого как ацетон, ацетонитрил, этанол, этилацетат, гептан, трет-бутилметилловый эфир, метиленхлорид, 2-пропанол, изо-пропилацетат, толуол, Е95 или смесь EtAC/этанол, например, 75/25 об.% или 50/50 об.%. Предпочтительными растворителями являются ацетон, этилацетат, гептан, трет-бутилметилловый эфир, метиленхлорид, 2-пропанол, изо-пропилацетат, толуол и смесь EtAC/этанол, например, 75/25 об.% или 50/50 об.%. Растворять 3-(1Н-индол-3-ил)-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)хиназолин-4-ил]пиррол-2,5-дион в растворителе лучше всего при температуре окружающей среды. Раствор может быть получен растворением в растворителе одной или более аморфной формы 3-(1Н-индол-3-ил)-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)хиназолин-4-ил]пиррол-2,5-диона и его сольватов, таких как гидрат. После этого кристаллы могут быть получены посредством превращения из свободного основания в соль, кристаллизация происходит при температуре между приблизительно 0°C, как указано выше, и 40°C, предпочтительно при комнатной температуре.

Растворение и кристаллизация могут быть осуществлены различными общепринятыми способами. Например, свободное основание может быть растворено в растворителе или смеси растворителей, в которых оно само легко растворяется при температуре окружающей среды, а его ацетатная соль - умеренно растворима при тех же температурах. Растворение свободного основания при повышенной температуре с последующим охлаждением после образования соли также может способствовать кристаллизации кристаллов ацетатной соли из раствора. Смешанные растворители, включающие хороший растворитель, в котором 3-(1Н-индол-3-ил)-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)хиназолин-4-ил]пиррол-2,5-дион легко растворяется, предпочтительно, в количестве, по меньшей мере, 10% масс. при 20°C, и плохой растворитель, в котором 3-(1Н-индол-3-ил)-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)хиназолин-4-ил]пиррол-2,5-дион более умеренно растворяется, предпочтительно в количестве не более чем 0,1% масс. при 20°C, могут быть также использованы при условии, что кристаллизация из смеси при пониженной температуре, обычно, по меньшей мере, 0°C, возможна при использовании выбранной смеси растворителей.

Предпочтительным является добавление «затравки» кристаллического материала в раствор для индуцирования кристаллизации.

Кроме того, изобретение относится к способу превращения кристаллической

формы А в кристаллическую форму В, например, для получения формы В из формы А.

В соответствии с предпочтительным воплощением настоящего изобретения кристаллические формы ацетата 3-(1Н-индол-3-ил)-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)хиназолин-4-ил]пиррол-2,5-диона, например, безводные формы, обладают высокой степенью кристалличности.

Кристаллическая форма, охарактеризованная в данном описании, как обладающая «высокой степенью кристалличности» или являющаяся «кристаллографически чистой», содержит самое большое приблизительно 0,5 мас.%, например 0,1 мас.%, другой формы. Таким образом, например, «кристаллографическая форма А или В» содержит около 0,5% (масс./масс.) или менее, например, около 0,1% (масс./масс.) или менее, другой кристаллографической формы и/или аморфной формы.

Один из объектов настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество кристалла изобретения, например, формы А, формы В или их смеси, предпочтительно формы В, по существу, в чистой форме.

В предпочтительном воплощении данная композиция представляет собой высокодозированный состав, включающий, например, по меньшей мере, 50 мг, предпочтительно, по меньшей мере, 100 мг, более предпочтительно, по меньшей мере, 250 мг ацетата 3-(1Н-индол-3-ил)-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)хиназолин-4-ил]пиррол-2,5-диона и подходящий фармацевтический носитель или разбавитель. В другом предпочтительном примере данная композиция представляет собой состав для орального введения, содержащий, например, 0,5 мг-2000 мг ацетата 3-(1Н-индол-3-ил)-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)хиназолин-4-ил]пиррол-2,5-диона и подходящий фармацевтический носитель или разбавитель.

Кроме того, кристаллы изобретения пригодны для лечения и/или предотвращения заболеваний или расстройств, опосредованных Т-лимфоцитами и/или РКС, например, острого или хронического отторжения органов, тканей, алло- или ксенотрансплантанов, или опосредованных Т-клетками воспалительных или аутоиммунных заболеваний, например, атеросклероза, перекрытия кровотока из-за сосудистого повреждения, такого как ангиопластика, рестеноза, гипертензии, сердечной недостаточности, хронического обструктивного заболевания легких, заболеваний ЦНС, таких как болезнь Альцгеймера или боковой амиотрофической склероз, рака, инфекционных заболеваний, таких как СПИД, септический шок или синдром расстройства дыхания у взрослых, ишемии/реперфузионного повреждения, например, инфаркта миокарда, инсульта, кишечной ишемии, почечной недостаточности, геморрагического шока или травматического шока. Кристаллы изобретения также пригодны для лечения и/или предотвращения опосредованных Т-клетками острых или хронических воспалительных заболеваний или расстройств, или аутоиммунных заболеваний, например, ревматоидного артрита, остеоартрита, системной красной волчанки, тиреоидита Хашимото, рассеянного склероза, миастении гравис, диабета I или II типа и связанных с ними заболеваний, респираторных заболеваний, таких как астма или воспалительные повреждения легких, воспалительных повреждений печени, воспалительных гломерулярных повреждений, кожных проявлений иммунологически опосредованных заболеваний или расстройств, воспалительных и гиперпролиферативных заболеваний кожи (таких как псориаз, атопический дерматит, аллергический контактный дерматит, раздражающий контактный дерматит и другие экзематозные дерматиты, себорейный дерматит), воспалительных заболеваний глаз, например, синдрома Шенгрена,

кератоконъюнктивита или увеита, воспалительных заболеваний кишечника, болезни Крона и язвенного колита.

В соответствии с вышесказанным настоящее изобретение также относится к:

- 5 - фармацевтической композиции, содержащей кристалл изобретения, например, ацетат 3-(1Н-индол-3-ил)-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)хиназолин-4-ил]пиррол-2,5-диона в аморфной форме, в кристаллической форме, например, в форме А или форме В, или в псевдокристаллической форме, например, в форме S_A, вместе с, по меньшей мере, одним фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем;
- 10 - кристаллам изобретения, например, к ацетату 3-(1Н-индол-3-ил)-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)хиназолин-4-ил]пиррол-2,5-диона в аморфной, кристаллической или псевдокристаллической форме, например, в форме А, В, С, D или S_A, предпочтительно в форме А, В или их смеси, для применения в качестве фармацевтического препарата;
- 15 - кристаллам изобретения, например, к ацетату 3-(1Н-индол-3-ил)-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)хиназолин-4-ил]пиррол-2,5-диона в аморфной, кристаллической или псевдокристаллической форме, например, в форме А, В, С, D или S_A, предпочтительно в форме А, В или их смеси, для применения для получения лекарственного средства;
- 20 - кристаллам изобретения, например, к ацетату 3-(1Н-индол-3-ил)-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)хиназолин-4-ил]пиррол-2,5-диона в аморфной, кристаллической или псевдокристаллической форме, например, в форме А, В, С, D или S_A, полученным способом, описанным в настоящей заявке;
- 25 - применению кристаллов изобретения, например, ацетата 3-(1Н-индол-3-ил)-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)хиназолин-4-ил]пиррол-2,5-диона в аморфной, кристаллической или псевдокристаллической форме, например, в форме А, В, С, D или S_A, для получения лекарственного средства для лечения или предотвращения восприимчивых к терапии заболеваний, таких как заболевания или расстройства, опосредованные Т-лимфоцитами и/или РКС, например, острого или хронического отторжения органов, тканей, алло- или ксенотрансплантанов, или опосредованных Т-клетками воспалительных или аутоиммунных заболеваний; и
- 30 - способу предотвращения или лечения заболеваний или расстройств, опосредованных Т-лимфоцитами и/или РКС, например, острого или хронического отторжения органов, тканей, алло- или ксенотрансплантанов, или опосредованных Т-клетками воспалительных или аутоиммунных заболеваний, включающему введение терапевтически эффективного количества кристаллов изобретения, например, ацетата 3-(1Н-индол-3-ил)-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)хиназолин-4-ил]пиррол-2,5-диона в аморфной, кристаллической или псевдокристаллической форме, например, в форме А, В или S_A, субъекту, нуждающемуся в таком лечении.

Кристалл изобретения, например, форма А или В, может быть введен в виде единственного активного ингредиента или вместе с другими лекарственными средствами в иммуномодулирующих режимах, или с другими противовоспалительными агентами, например, для лечения или предотвращения острого или хронического отторжения алло- или ксенотрансплантанов, воспалительных или аутоиммунных заболеваний. Например, они могут быть использованы в комбинации с циклоспоринами, аскомицинами или их иммуносупрессорными аналогами или производными, например, циклоспорином А, циклоспорином G, FK-506, АВТ-281, ASM 981; mTOR-ингибитором, например, рапамицином, 40-О-(2-гидрокси)этилрапамицином и т.д.; кортикостероидами,

циклофосфамидом; азатиопреном; метотрексатом; агентами, ускоряющими «хоуминг» лимфоцитов, например, FTY 720; лефлюномидом или его аналогами; мизорбином; микофеноловой кислотой; мофетилом микофенолята; 15-деоксиспергуалином или его аналогами; иммунодепрессивными моноклональными антителами, например, 5 моноклональными антителами к рецепторам лейкоцитов, например, МНС, CD2, CD3, CD4, CD11a/CD18, CD7, CD25, CD27, B7, CD40, CD45, CD58, CD137, ICOS, CD150 (SLAM), OX40, 4-1 BB или их лигандами, например, CD154; или с другими иммуномодулирующими соединениями, например, рекомбинантной связывающей 10 молекулой, имеющей, по меньшей мере, сегмент внеклеточного домена CTLA4 или его мутанта, например, по меньшей мере, сегмент внеклеточного домена CTLA4 или его мутанта, связанного с белковой последовательностью CTLA4, например, CTLA4Ig (например, обозначенной как ATCC 68629) или его мутанта, например, LEA29Y, или другими ингибиторами адгезии молекулы, например, mAbs или низкомолекулярными 15 ингибиторами, включая антагонистов LFA-1, антагонистами селектина и антагонистами VLA-4. Кристаллическая форма изобретения, например, форма А или В, может быть также введена вместе с антипролиферативным лекарственным средством, например, с химиотерапевтическим средством в случае лечения рака, или с 20 противодиабетическим средством при лечении диабета.

В соответствии с вышесказанным настоящее изобретение также относится к следующим объектам:

- способу, как определено выше, включающему совместное введение, например, 25 одновременное или последовательное, терапевтически эффективного количества кристалла изобретения, например, ацетата 3-(1H-индол-3-ил)-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)хиназолин-4-ил]пиррол-2,5-диона в аморфной, кристаллической или псевдокристаллической форме, например, в форме А, В, С, D или S_A, и второго лекарственного вещества, при этом упомянутое второе лекарственное вещество 30 является иммуносупрессивным, иммуномодуляторным, противовоспалительным, антипролиферативным или противодиабетическим лекарственным средством, например, как отмечено выше;

- терапевтической комбинации, например, набору, содержащему а) кристалл изобретения, ацетат 3-(1H-индол-3-ил)-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)хиназолин-4-ил] 35 пиррол-2,5-дион в аморфной, кристаллической или псевдокристаллической форме, например, в форме А, В, С, D или S_A и б) по меньшей мере, один второй агент, выбранный из иммуносупрессивного, иммуномодуляторного, противовоспалительного, антипролиферативного или противодиабетического 40 лекарственного средства. Компонент а) и компонент б) могут быть использованы одновременно или последовательно. Набор может включать инструкции для введения.

Предпочтительной кристаллической формой в соответствии с изобретением является, например, форма В или А, более предпочтительной - форма В.

Аморфную и кристаллические формы настоящего изобретения получают в 45 соответствии со следующими примерами, которые являются иллюстративными и не ограничивают объема настоящего изобретения.

ПРИМЕР 1:

Получение полиморфа А

50 2-[2-(4-Метилпиперазин-1-ил)хиназолин-4-ил]ацетамид (4,7 мг, 16,3 ммоль) и метиловый эфир 3-индолглиоксиловой кислоты (4,35 мг, 1,3 экв.) растворяют в ТГФ (55 мл). К полученной суспензии по каплям добавляют 20% раствор трет-БуОК в ТГФ (46,5 г, 5,1 экв.) при -5°C. Смесь перемешивают при 0-5°C в течение 8 ч и

превращение контролируют РСС. После завершения превращения реакционную смесь закачивают смесью 10% хлорида натрия в воде (50 мл) и уксусной кислоты (5 г). Полученный водный слой экстрагируют этилацетатом (50 мл). Органический слой дважды экстрагируют 5% водным бикарбонатом натрия (2×50 мл), а затем концентрируют до остаточного объема 40 мл. К остатку добавляют этилацетат (50 мл) с последующей его отгонкой. Данную процедуру осуществляют четыре раза. К остатку перегонки (40 мл) добавляют 30 мл этанола. Полученный красный раствор нагревают до 70°C в течение 30 мин, а затем добавляют уксусную кислоту (4 г). После введения затравки реакционную смесь перемешивают при 70°C в течение 90 мин. После этого смесь охлаждают до 30°C в течение 60 мин, а затем еще перемешивают 30 мин перед охлаждением до 20°C в течение 90 мин. По истечении 14 ч при 20°C суспензию отфильтровывают, один раз промывают МТБЭ (15 мл) и один раз - смесью МТБЭ (13,5 мл)-этанол (1,5 мл). После завершения сушки при 50°C и пониженном давлении в течение 2 ч получают продукт с выходом 87,7% в виде оранжевого кристаллического твердого вещества.

¹H ЯМР (ДМСО, 400 МГц) δ 1,92 (с, 3H), 2,13 (с, 3H), 2,17 (м, 4H), 2,51 (м, 1H), 3,69 (м, 4H), 6,35 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,64 (дд, J=7,8, 7,4 Гц, 1H), 7,02 (дд, J=7,6, 7,4 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=7,8, 7,2 Гц, 1H), 7,38 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,53 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,63-7,73 (м, 2H), 8,13 (с, 1H), 11,29 (ушир.с, 1H), 12,01 (ушир.с, 1H).

ПРИМЕР 2:

Синтез ацетатной соли, полиморф А:

40 мг твердого 3-(1H-индол-3-ил)-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)хиназолин-4-ил] пиррол-2,5-диона суспендируют в 0,75 мл 2-пропанола и полученную смесь нагревают до 50°C, получая практически прозрачный раствор. Эквимолярное количество уксусной кислоты растворяют в 0,1 мл 2-пропанола и по каплям добавляют к раствору лекарственного вещества. Смесь перемешивают при 50°C в течение 1-2 ч и в течение данного времени ацетатная соль выпадает в осадок в виде желтого порошка. Затем суспензию охлаждают до температуры окружающей среды и твердое вещество выделяют фильтрованием под вакуумом, а после этого промывают небольшим количеством 2-пропанола (2×0,25 мл).

ПРИМЕР 3:

Синтез ацетатной соли, полиморф В:

220 мг твердого 3-(1H-индол-3-ил)-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)хиназолин-4-ил] пиррол-2,5-диона суспендируют в 2,5 мл этилацетата и полученную смесь нагревают до 50°C, получая практически прозрачный раствор. Эквимолярное количество уксусной кислоты растворяют в 0,25 мл этилацетата и по каплям добавляют к смеси лекарственного вещества. Смесь перемешивают при 50°C в течение 1-2 ч и в течение данного времени ацетатная соль выпадает в осадок в виде оранжевого порошка. Затем суспензию охлаждают до температуры окружающей среды, твердое вещество выделяют фильтрованием под вакуумом, а после этого промывают небольшим количеством этилацетата (2×0,25 мл).

ПРИМЕР 4:

Превращение формы А в форму В:

25,0 г твердой ацетатной соли 3-(1H-индол-3-ил)-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)хиназолин-4-ил]пиррол-2,5-диона формы А суспендируют в 200 мл смеси этилацетат/этанол (75/25, об/об) и нагревают до 65°C. Добавление 30 мл деионизированной воды приводит к растворению твердого вещества, затем добавляют 100 мл этилацетата при данной температуре, получая прозрачный раствор,

который затем охлаждают с 65°C до 5°C. При охлаждении добавляют 50 мл этилацетата при 41°C, а затем еще 50 мл этилацетата при 14°C и в полученный раствор при данной температуре вводят 0,5 г затравки твердой ацетатной соли 3-(1Н-индол-3-ил)-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)хиназолин-4-ил]пиррол-2,5-диона формы В. При 5°C получают мутную оранжевую суспензию и выдерживают ее при перемешивании при данной температуре в течение 10-12 ч. Образовавшееся твердое вещество выделяют фильтрованием и фильтрационный осадок промывают 30 мл смеси этилацетат/этанол (75\25, об/об). Полученный оранжевый порошок сушат при 40°C под вакуумом (5 мбар) в течение 10-12 ч, получая 14,4 г оранжевого твердого вещества, имеющего картину порошковой рентгеновской дифракции, соответствующую картине порошковой рентгеновской дифракции полиморфа В ацетатной соли 3-(1Н-индол-3-ил)-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)хиназолин-4-ил]пиррол-2,5-диона.

ПРИМЕР 5:

Синтез ацетатной соли, полиморф С: 40 мг твердого АЕВ071 суспендируют в 0,75 мл метанола и полученную смесь нагревают до 40°C, получая практически прозрачный раствор. Эквимолярное количество уксусной кислоты растворяют в 0,1 мл метанола и по каплям добавляют к раствору лекарственного вещества. Реакционную смесь охлаждают до температуры окружающей среды и перемешивают в течение ночи, вызывая осаждение ацетатной соли в виде оранжевого порошка. После этого суспензию охлаждают до температуры окружающей среды, твердое вещество выделяют фильтрованием под вакуумом, а после этого промывают небольшим количеством метанола (2×0,25 мл).

ПРИМЕР 6:

Синтез ацетатной соли, полиморф D: 40 мг твердого АЕВ071 суспендируют в 0,75 мл этилацетата и полученную смесь нагревают до 40°C, получая практически прозрачный раствор. Эквимолярное количество уксусной кислоты и 20 мкл метанола (2,2% об/об по отношению к этилацетату) растворяют в 0,1 мл этилацетата и по каплям добавляют к раствору лекарственного вещества. Реакционную смесь перемешивают при 40°C в течение 1-2 ч, вызывая осаждение ацетатной соли в виде оранжевого порошка. После этого суспензию охлаждают до температуры окружающей среды, твердое вещество выделяют фильтрованием под вакуумом, а после этого промывают небольшим количеством этилацетата (2×0,25 мл).

ПРИМЕР 7:

Синтез ацетонового сольвата ацетатной соли, полиморф S_A: 40 мг твердого 3-(1Н-индол-3-ил)-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)хиназолин-4-ил]пиррол-2,5-диона суспендируют в 0,75 мл ацетона, получая практически прозрачный раствор в условиях окружающей среды. Эквимолярное количество уксусной кислоты растворяют в 0,1 мл ацетона и по каплям добавляют к раствору лекарственного вещества. Реакционную смесь перемешивают в условиях окружающей среды в течение 1-2 ч, вызывая осаждение ацетатной соли в виде оранжевого порошка. Полученное твердое вещество выделяют фильтрованием под вакуумом, а после этого промывают небольшим количеством ацетона (2×0,25 мл).

ПРИМЕР 8:

Синтез аморфной формы: 4 г твердого ацетата 3-(1Н-индол-3-ил)-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)хиназолин-4-ил]пиррол-2,5-диона в форме В растворяют в 400 мл ацетона и сушат распылением.

Формула изобретения

1. Кристаллическая форма, представляющая собой форму А или форму В, которые имеют:

- 5 - сильный дифракционный пик при угле 2θ , составляющий $21,5^\circ$ для формы А, или
- сильный дифракционный пик при угле 2θ , составляющий $9,7^\circ$ для формы В.

2. Кристаллическая форма по п.1, которая представляет собой форму В и имеет сильный дифракционный пик при угле 2θ , составляющий $9,7^\circ$.

10 3. Кристаллическая форма по п.1 или 2, которая представляет собой форму В и имеет температуру начала плавления около 190°C .

4. Кристаллическая форма по п.1, которая представляет собой форму А и имеет сильный дифракционный пик при угле 2θ , составляющий $21,5^\circ$.

5. Кристаллическая форма по п.1 или 4, которая представляет собой форму А и имеет температуру начала плавления около 180°C .

15 6. Кристаллическая форма по п.1, обладающая высокой кристаллическостью.

7. Кристаллическая форма по п.1 по существу в чистой форме.

8. Применение кристаллической формы по п.1 для получения фармакологического агента для предотвращения или лечения заболеваний или расстройств, опосредованных Т-лимфоцитами и/или РКС, таких как острое или хроническое отторжение органов, тканей, алло- или ксенотрансплантанов, или опосредованных Т-клетками воспалительных или аутоиммунных заболеваний.

9. Способ получения кристаллической формы, которая представляет собой форму А по одному из пп.1, 4 или 5, включающий растворение 3-(1Н-индол-3-ил)-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)хиназолин-4-ил]пиррол-2,5-диона в 2-пропанол при повышенной температуре с последующей реакцией с уксусной кислотой с образованием ацетатной соли, и последующим охлаждением после образования соли.

10. Способ получения кристаллической формы, которая представляет собой форму В по одному из пп.1, 2 или 3, включающий растворение 3-(1Н-индол-3-ил)-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)хиназолин-4-ил]пиррол-2,5-диона в этилацетате при повышенной температуре с последующей реакцией с уксусной кислотой с образованием ацетатной соли и последующим охлаждением после образования соли.

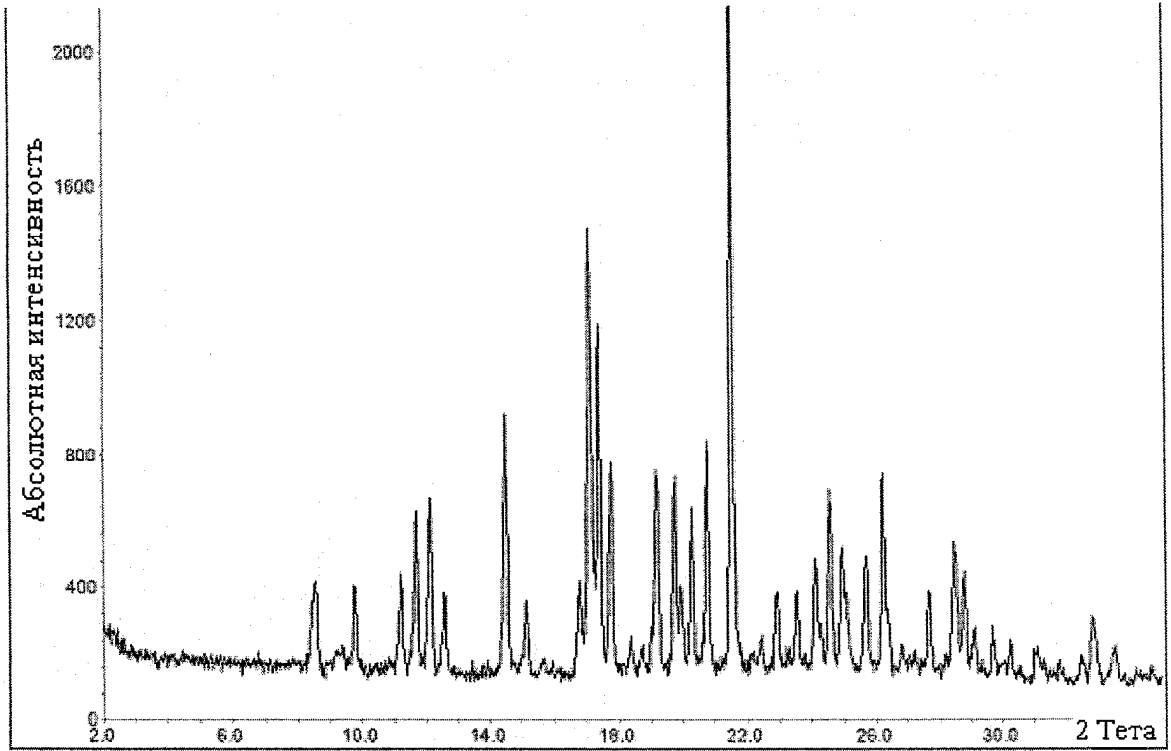
11. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму по одному из пп.1-7, вместе с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем.

40

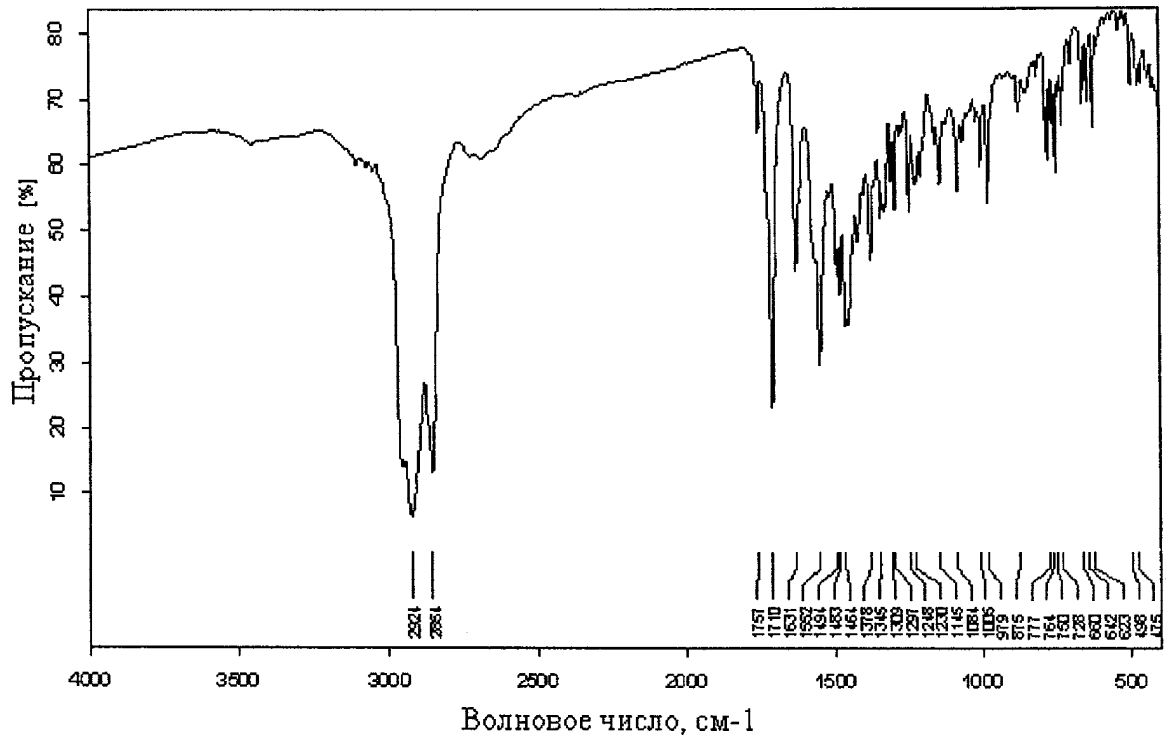
45

50

Картина порошковой рентгеновской дифракции формы А

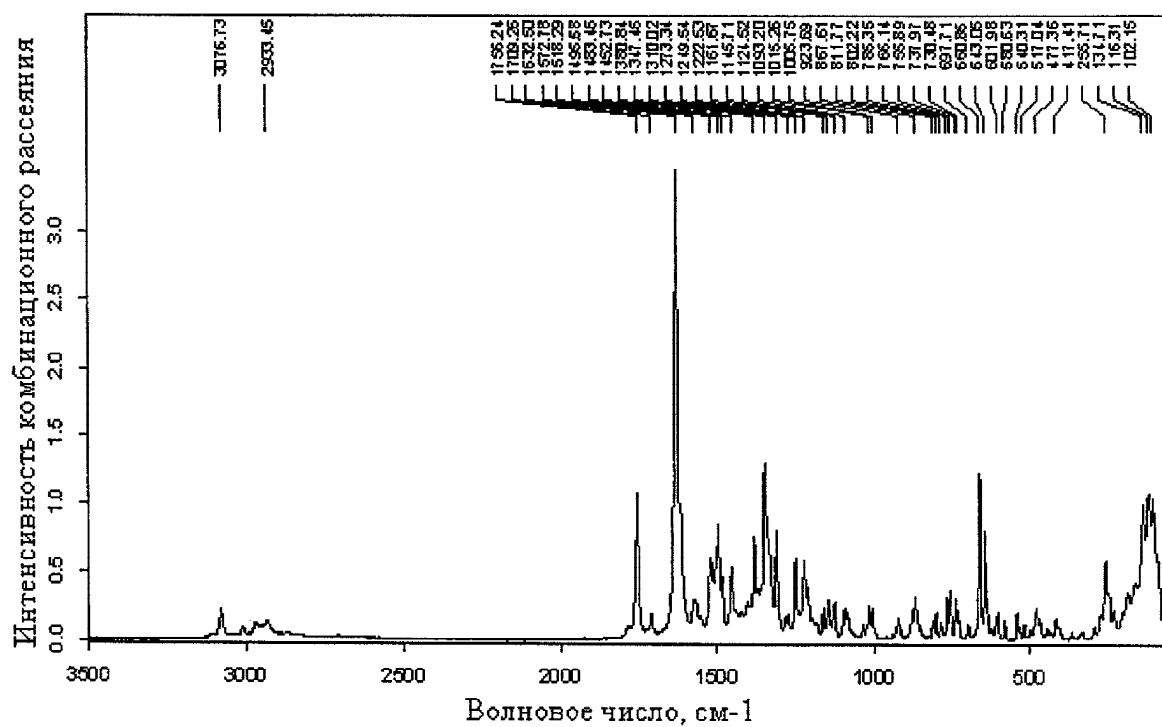


Фиг. 1
ИК-спектр с преобразованием Фурье формы А



Фиг. 2

Спектр комбинационного рассеяния с преобразованием Фурье формы А

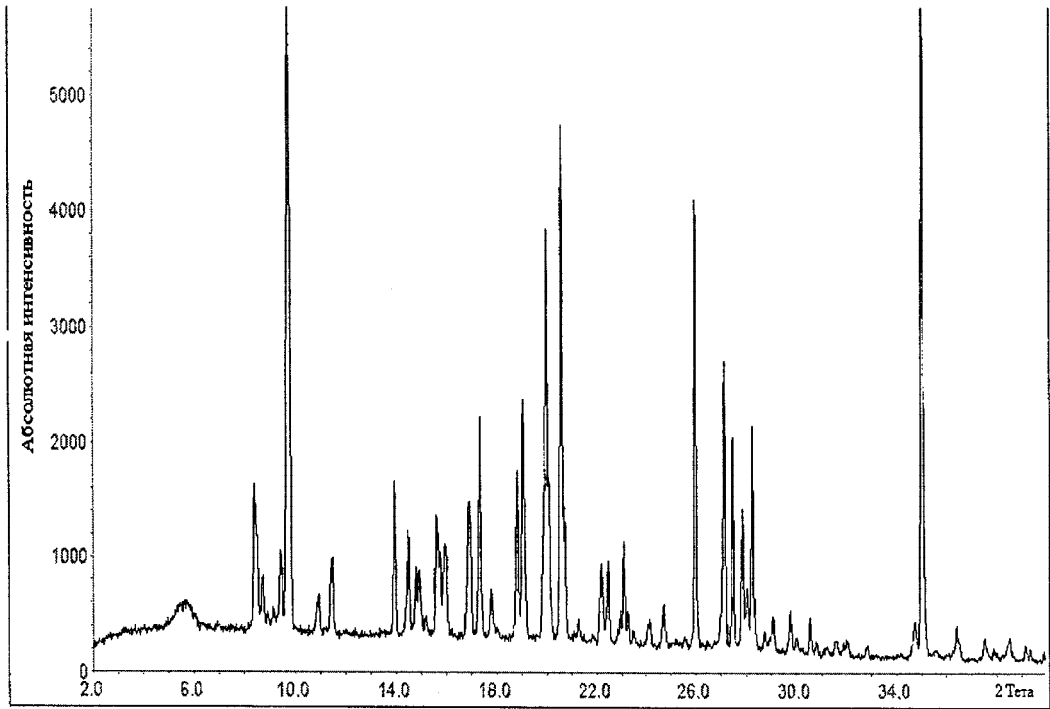


Фотография сканирующей электронной микроскопии формы А



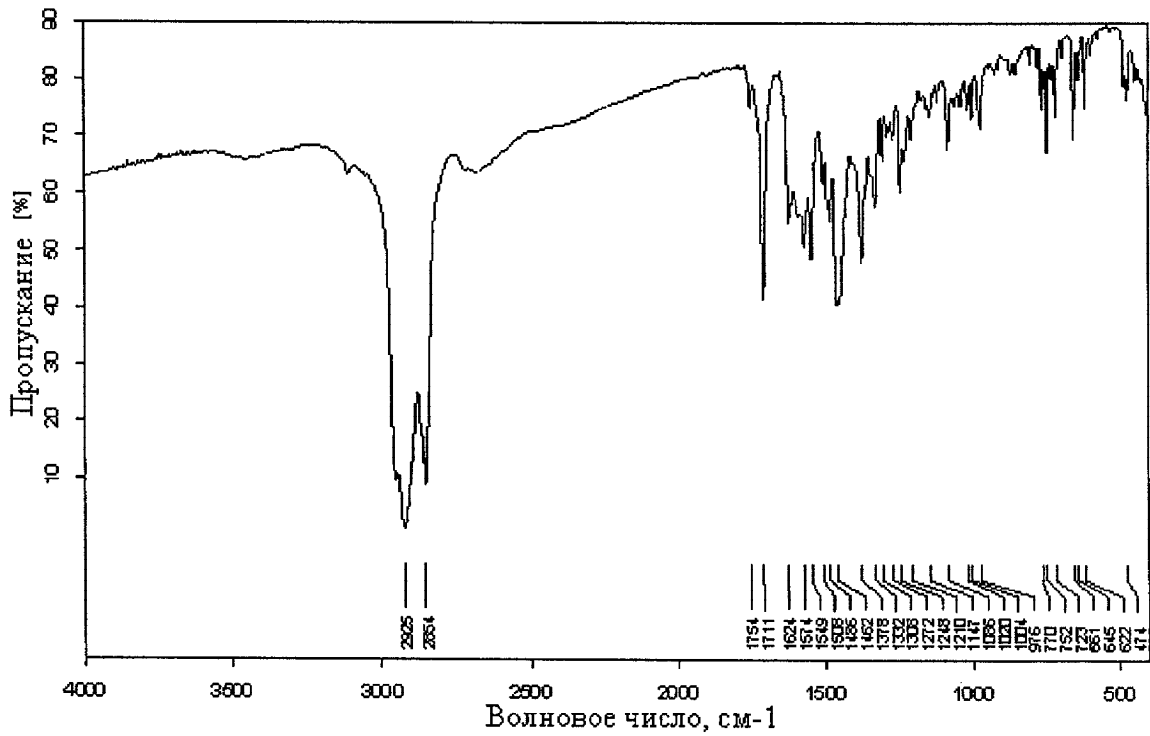
Фиг. 4

Картина порошковой рентгеновской дифракции формы В



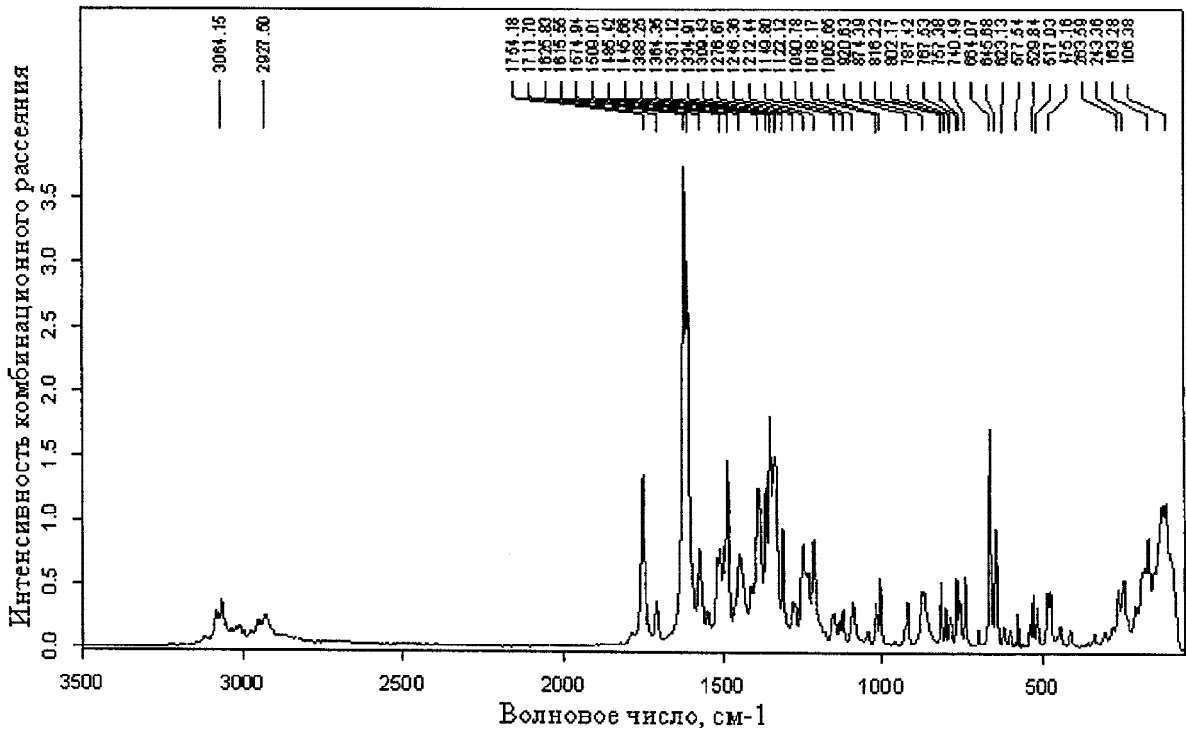
Фиг. 5

ИК-спектр с преобразованием Фурье формы В



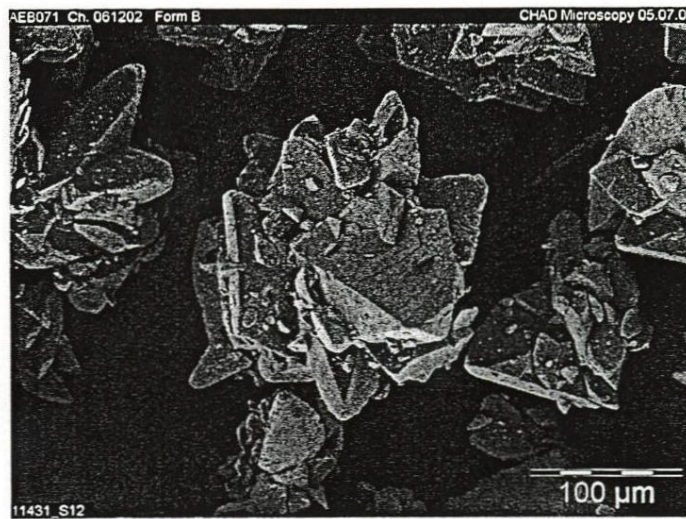
Фиг. 6

Спектр комбинационного рассеяния с преобразованием Фурье формы В



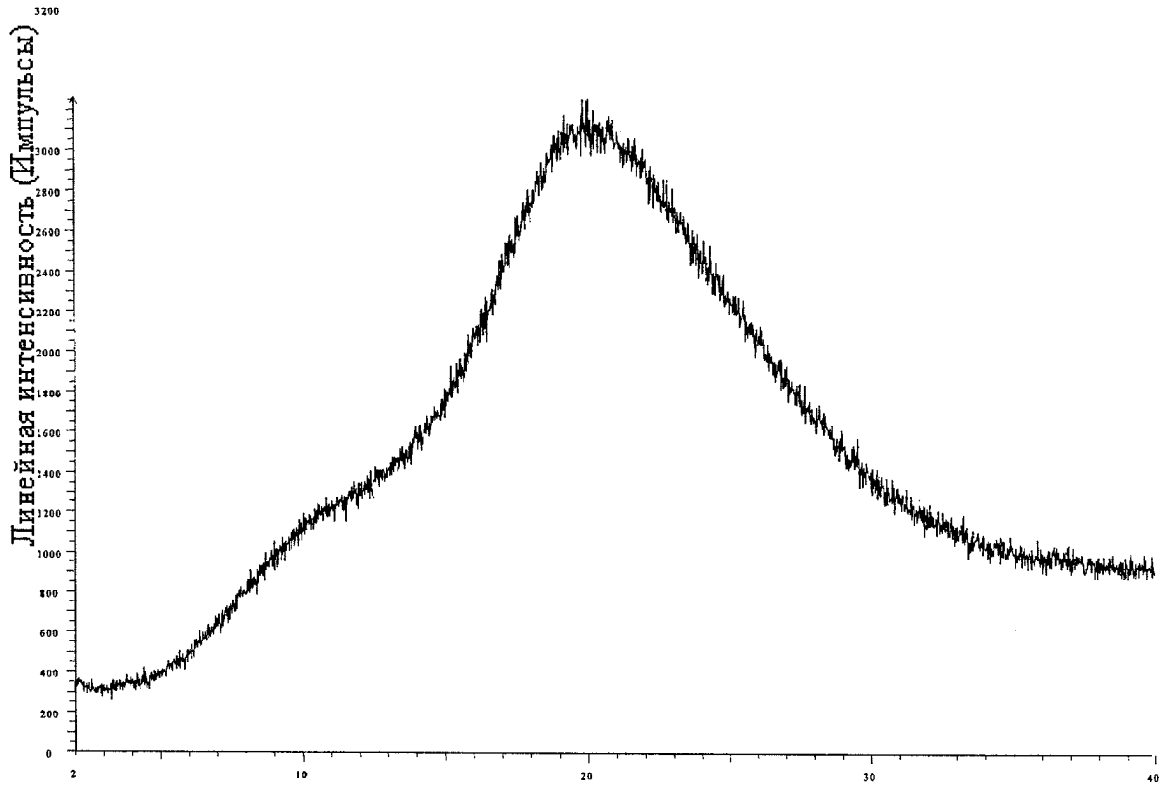
Фиг. 7

Фотография сканирующей электронной микроскопии формы В



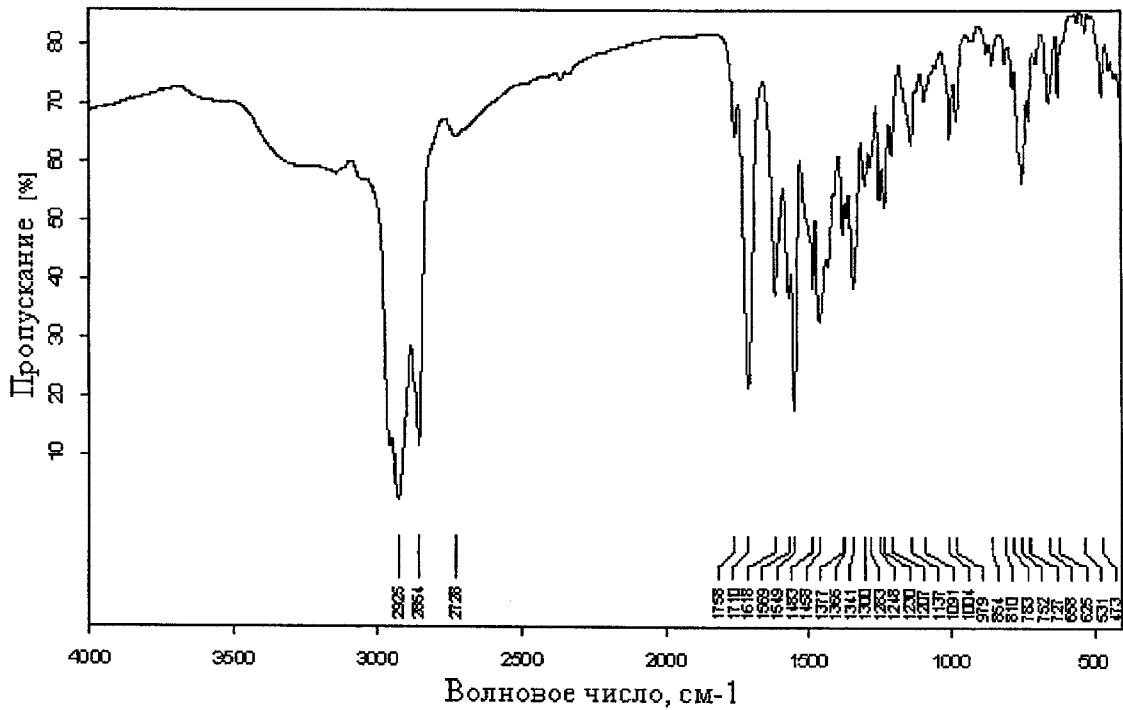
Фиг. 8

Картина порошковой рентгеновской дифракции аморфной формы



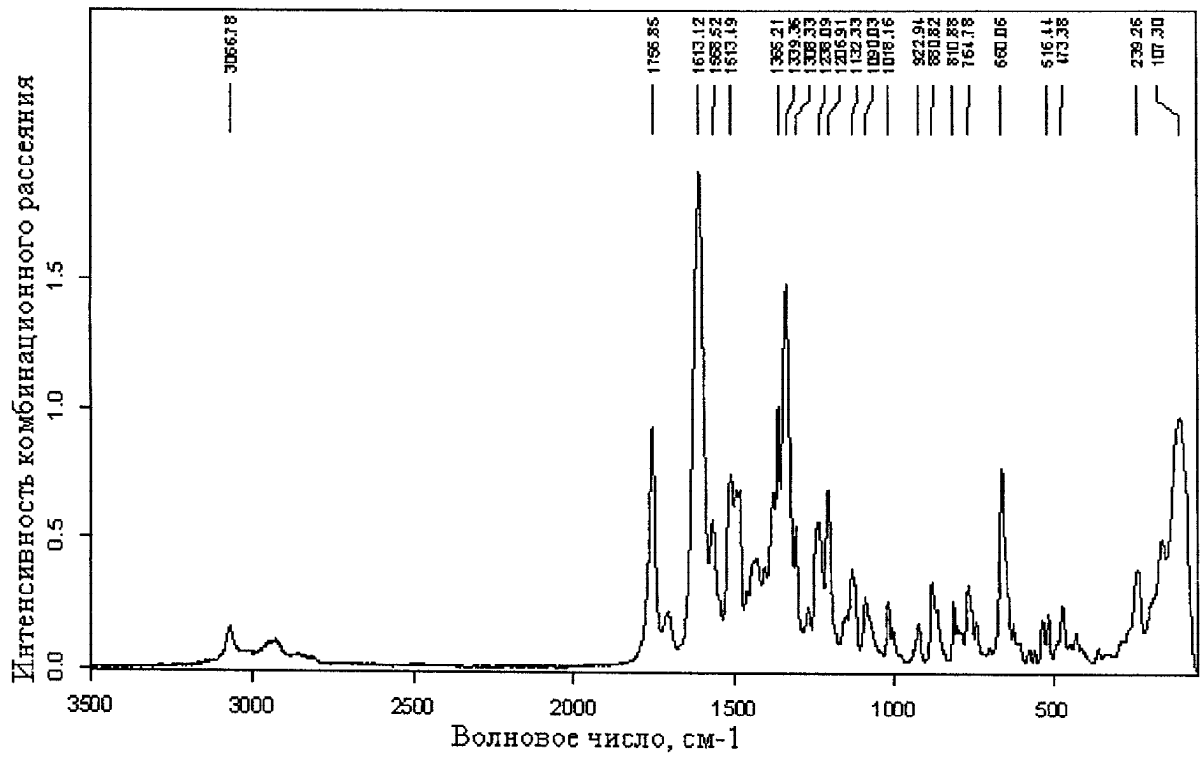
Фиг. 9

ИК-спектр с преобразованием Фурье аморфной формы



Фиг. 10

Спектр комбинационного рассеяния с преобразованием Фурье аморфной формы



Фиг. 11