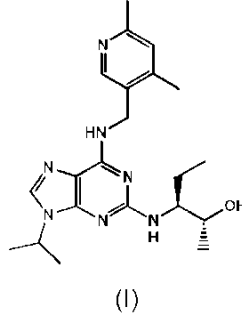


ÖZET**BİR PÜRİN TÜREVİNİN KRİSTAL FORMLARI**

5 Mevcut buluş, mükemmel anti-tümör etkinliği sergileyen bir pürin türevinin yeni kristal formları ile ilgilidir. Buluş aynı zamanda bir etken madde olarak söz konusu kristal formları ihtiva eden bir farmasötik bileşim ve bunun hastalığın önlenmesinde veya tedavi edilmesinde kullanılması ile ilgilidir. Buluş ayrıca kristal formların hazırlanması için bir işlem ile ilgilidir.

İSTEMLER

1. Bileşiğin (I) bir kristal formu olup,



5

burada söz konusu bileşik serbest baz veya bir solvatu formundadır.

2. İstem 1'e göre bir kristal formdur, burada 7.53 ± 0.2 , 9.60 ± 0.2 , 10.22 ± 0.2 , 11.29 ± 0.2 , 11.66 ± 0.2 , 12.26 ± 0.2 , 12.62 ± 0.2 , 13.17 ± 0.2 , 14.06 ± 0.2 , 14.85 ± 0.2 , 15.15 ± 0.2 , 15.57 ± 0.2 , 16.99 ± 0.2 , 17.68 ± 0.2 , 18.30 ± 0.2 , 18.39 ± 0.2 , 18.63 ± 0.2 , 18.97 ± 0.2 , 19.32 ± 0.2 ve 20.20 ± 0.2 'den [Form A] seçilen 2[teta] değerinde iki veya daha fazla kırınım pikine sahip Cu K α radyasyonu kullanılarak bir x-ışını toz kırınım paterni ile karakterize edilir.

15

3. İstem 2'ye göre bir kristal formdur, burada Cu K α radyasyonu kullanılarak bir x-ışını toz kırınım paterni, 7.53 ± 0.2 , 12.26 ± 0.2 , 14.06 ± 0.2 , 14.85 ± 0.2 ve 15.57 ± 0.2 'den seçilen 2[teta] değerinde iki veya daha fazla kırınım pikini içerir.

20

4. İstem 1'e göre bir kristal formdur, burada pik konumlarının, Tablo 1'de listelenen paternin pik konumları ile uyumlu olduğu Cu K α radyasyonu kullanılarak bir x-ışını toz kırınım paterni ile karakterize edilir:

Tablo 1:

Poz. [°2Th.]	Yükseklik [cts]	FWHM [°2Th.]	d-aralık [Å]	Rel. Int. [%]	Uç genişliği [°2Th.]
7,5313	21162,64	0,0768	11,73852	100,00	0,0921
9,6026	846,92	0,0768	9,21066	4,00	0,0921

Poz. [°2Th.]	Yükseklik [cts]	FWHM [°2Th.]	d-aralık [Å]	Rel. Int. [%]	Uç genişliği [°2Th.]
10,2275	400,15	0,1023	8,64925	1,89	0,1228
11,2954	1863,94	0,1023	7,83384	8,81	0,1228
11,6652	300,53	0,1023	7,58631	1,42	0,1228
12,2672	3812,02	0,1023	7,21534	18,01	0,1228
12,6242	497,83	0,1023	7,01205	2,35	0,1228
13,1780	953,85	0,1023	6,71859	4,51	0,1228
14,0653	4092,77	0,1023	6,29672	19,34	0,1228
14,8535	1458,15	0,0768	5,96431	6,89	0,0921
15,1515	343,64	0,0768	5,84765	1,62	0,0921
15,5775	2894,50	0,1279	5,68868	13,68	0,1535
16,9914	2108,17	0,1023	5,21838	9,96	0,1228
17,6862	1501,97	0,1279	5,01490	7,10	0,1535
18,3040	644,51	0,0591	4,84701	3,05	0,0709
18,3954	1212,49	0,0768	4,82314	5,73	0,0921
18,6301	1666,18	0,1023	4,76289	7,87	0,1228
18,9784	1639,81	0,1279	4,67626	7,75	0,1535
19,3292	475,31	0,1023	4,59219	2,25	0,1228
20,2061	1067,39	0,1023	4,39483	5,04	0,1228

5. İstem 1'e göre bir kristal formdur, 130°C ile 140°C'lik sıcaklıklar arasında maksimum endotermik piki gösteren, dakikada 20°C'lik bir ısıtma hızında kaydedilen bir diferansiyel tarama kalorimetrisi izi ile karakterize edilir.

5

6. İstem 1'e göre bir kristal formdur, burada birim hücre boyutları $a = 15.19 \pm 2 \text{ Å}$, $b = 18.34 \pm 2 \text{ Å}$, $c = 8.65 \pm 2 \text{ Å}$ ve $[\beta] = 95.53 \pm 2^\circ$ olan monoklinik P21/c uzay grubudur.

7. İstemler 1 ila 6'dan herhangi birine göre bir kristal formu içeren bir farmasötik bileşim ve farmasötik olarak kabul edilebilir bir taşıyıcı, seyreltici veya eksipiyandır.
- 5 8. İstemler 1 ila 6'dan herhangi birine göre bir kristal formdur, burada tıpta kullanıma yöneliktir.
9. Proliferatif bozukluklar, immün aracılı ve inflamatuvar bozukluklar, otoimmün ve otoimmün aracılı bozukluklar, böbrek bozuklukları, kardiyovasküler bozukluklar, oftalmik bozukluklar, nörodejeneratif bozukluklar, psikiyatrik bozukluklar, viral bozukluklar, metabolik bozukluklar ve/veya solunum bozukluklarının engellenmesi veya tedavi edilmesinde kullanıma yönelik bir ajandır, burada söz konusu ajan, istemler 1 ila 6'dan herhangi birine göre bir kristal formu içerir.
- 10 10. İstemler 1 ila 6'dan herhangi birine göre bir kristal form, proliferatif bozukluklar, immün aracılı ve inflamatuvar bozukluklar, otoimmün ve otoimmün aracılı bozukluklar, böbrek bozuklukları, kardiyovasküler bozukluklar, oftalmik bozukluklar, nörodejeneratif bozukluklar, psikiyatrik bozukluklar, viral bozukluklar, metabolik bozukluklar ve/veya solunum bozukluklarının engellenmesi veya tedavi edilmesine yönelik bir ilacın hazırlanmasında kullanılır.
- 15 20 11. İstem 1'e göre bileşiğin (I) kristal serbest bazının (Form A) hazırlanmasına yönelik bir prosestir, söz konusu yöntem bileşiğin (I), serbest baz Form A'da metil bütıl eterden (MTBE) kristalleştirilmesine ait adımları içerir.
- 25

TARİFNAME

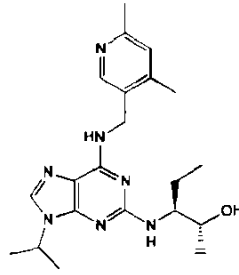
BİR PÜRİN TÜREVİNİN KRİSTAL FORMLARI

Mevcut buluş, bir pürin türevinin kristal formları ile ilgilidir. Buluş aynı zamanda, etken madde olarak söz konusu kristal formları ihtiva eden bir farmasötik bileşim, ve bu bileşimin hastalığın önlenmesinde veya tedavi edilmesinde kullanılması ile ilgilidir. Buluş ayrıca, kristal formların hazırlanması için bir işlem ile ilgilidir.

BULUŞUN ALT YAPISI

10

Formül (I) ile temsil edilen, belgenin geri kalanında “bileşik (I)” olarak ifade edilen pürin türevi ilk olarak Cyclacel Limited adına kayıtlı WO 2008/122767 no’lu tarifname içerisinde bildirilmiştir.



15 (I)

Çalışmalar, (2R,3S)-3-(6-((4,6-dimetilpiridin-3-ilmetilamino)-9-izopropil-9H-pürin-2-ilamino)pentan-2-ol kimyasal ismine sahip bileşiğin (I), güçlü CDK inhibe edici etkinlik sergilediğini ve böylece proliferatif bozuklukların, immün aracılı ve enflamatuar bozuklukların, otoimmün ve otoimmün aracılı bozuklukların, böbrek bozukluklarının, kardiyovasküler bozuklukların, oftalmik bozuklukların, nörodejeneratif bozuklukların, psikiyatrik bozuklukların, viral bozuklukların, metabolik bozuklukların ve solunum bozukluklarının tedavisinde potansiyel terapötik uygulamalara sahip olduğunu ortaya koymuştur.

25

Avantaj sağlayacak şekilde, bileşik (I), hücresel toksisite çalışmalarında bir dizi farklı hücre dizisinde şaşırtıcı derecede yüksek potens göstermektedir.

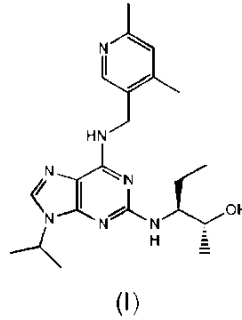
Mevcut buluş, bileşiği (I) kristal formda sağlamayı amaçlamaktadır. Özellikle buluş, bileşiğin arzu edilen farmakolojik etkinliğini muhafaza eden kristal formları sağlamayı

30

amaçlamaktadır. Daha spesifik olarak, ancak münhasır olmamak kaydıyla, mevcut buluş, amorf forma göre bir veya daha fazla gelişmiş özellik sergileyen bileşiğin (I) kristal formlarını sağlamayı amaçlamaktadır.

5 BULUŞUN DURUMU

Buluşun bir özelliği, bileşiğin (I) bir kristal formu ile ilgilidir,



10

burada söz konusu bileşik, serbest baz veya bir solvatu formundadır.

Burada açıklanan kristal formlar tipik olarak amorf forma göre bir veya daha fazla gelişmiş özelliği ortaya koyar. Uygun özellikler, örneğin, daha iyi saklama kararlılığını, daha yüksek işleme kolaylığını (akışkanlık, sıkıştırılabilirlik, kararlılık), daha kolay saflaştırmayı ve daha kolay sentetik büyütme içerir.

Buluşun ikinci bir açısı, bir aktif bileşen, farmasötik olarak kabul edilebilir bir seyreltici, ekspiyant veya taşıyıcı olarak yukarıda açıklandığı üzere bir kristal formu içeren farmasötik bir bileşim ile ilgilidir.

Buluşun üçüncü bir açısı, tıpta kullanılmak üzere yukarıda açıklandığı üzere bir kristal form ile ilgilidir.

Buluşun dördüncü bir açısı, proliferatif bozukluklar, immün aracılı ve inflamatuvar bozukluklar, otoimmün ve otoimmün aracılı bozukluklar, böbrek bozuklukları, kardiyovasküler bozukluklar, oftalmik bozukluklar, nörodejeneratif bozukluklar, psikiyatrik bozukluklar, viral bozukluklar, metabolik bozukluklar ve/veya solunum bozukluklarının engellenmesi veya tedavi edilmesinde kullanıma yönelik olarak yukarıda açıklandığı üzere bir kristal form ile ilgilidir.

Buluşun bir beşinci açısı, proliferatif bozukluklar, immün aracılı ve inflamatuvar bozukluklar, otoimmün ve otoimmün aracılı bozukluklar, böbrek bozuklukları, kardiyovasküler bozukluklar, oftalmik bozukluklar, nörodejeneratif bozukluklar, psikiyatrik bozukluklar, viral bozukluklar, metabolik bozukluklar ve/veya solunum bozukluklarının önlenmesi veya tedavi edilmesine yönelik olarak bir ilacın hazırlanmasında yukarıda açıklandığı üzere bir kristal formun kullanımı ile ilgilidir.

Ayrıca burada açıklanan, proliferatif bozukluklar, immün aracılı ve inflamatuvar bozukluklar, otoimmün ve otoimmün aracılı bozukluklar, böbrek bozuklukları, kardiyovasküler bozukluklar, oftalmik bozukluklar, nörodejeneratif bozukluklar, psikiyatrik bozukluklar, viral bozukluklar, metabolik bozukluklar ve/veya solunum bozukluklarının önlenmesi veya tedavi edilmesine yönelik bir yöntemdir, söz konusu yöntem, yukarıda açıklandığı üzere farmakolojik olarak etkili miktarda bir kristal formun ihtiyaç sahibi bir deneğe uygulanmasını içerir.

Buluşun yedinci bir açısı, yukarıda açıklandığı üzere kristal formların hazırlanmasına yönelik prosesler ile ilgilidir.

20 DETAYLI AÇIKLAMA

Buluşun kristal formları, x-ışını toz kırınımını ve diferansiyel tarama kalorimetresini içeren bir dizi farklı analiz tekniği ile karakterize edilebilir. Bu teknikler ve cihazlar ile ilgili daha ayrıntılı bilgiler, ekli örnekler bölümünde belirtilmiştir.

25

Burada kullanıldığı şekliyle “solvat” veya “solvatlanmış form” terimi, kristal yapının içsel bir parçası olarak bununla bağlantılı bir veya daha fazla çözücü molekülüne sahip olan bir kristali ifade eder. Tercihen, solvat veya solvatlanmış form hidrattır.

Genel olarak, kullanılan kristalleştirme koşullarının değiştirilmesi yoluyla aynı bileşiğin çok sayıda farklı kristal formları (polimorfları) üretilebilir. Bu farklı kristal formlar, farklı üç boyutlu yapılara ve farklı fizikokimyasal özelliklere sahiptir. Ancak, polimorfların varlığı doğal olarak kestirilemez ve polimorfları tahmin etmek için teorik hesaplamalar oldukça güvenilmezdir, şöyle ki, uygulamada, tahmin edilen polimorf sayısı, fiili olarak izole edilebilecek olan polimorf sayısından çok daha fazla olmaktadır.

35

Tercihen, buluşun kristal formları en az %95 saftır (kristal formun saflığı olarak), daha tercihen en az %97 saftır, ve hatta daha tercihen en az %98 veya %99 saftır (örneğin HPLC ile analiz edildiğinde). Yine daha da tercihen, buluşun kristal formları en az %
5 99,5 saftır.

Mevcut buluş, bileşiğin (I) serbest bazının kristal formunu kapsar. Burada ayrıca L-tartarat, sitrat, benzensülfonat, mesilat, maleat, L-malat, fumarat, gentisat, hidroklorür, hidrobromür ve bileşiğinin (I) fosfat tuzlarının kristal formları açıklanır.

10

Çeşitli kristal formların ve bunların özelliklerinin bir kısa açıklaması aşağıdaki tabloda verilmektedir. Her form, aşağıda daha ayrıntılı olarak incelenmektedir.

Form Tanımı	Kristal Form	Solvatlanmış?	Erime başlangıcı (°C)
A	Serbest baz	Hayır	132
B	Fosfat (I PA'dan)	Hidrat*	116
C	Fosfat (etanolden)	Hidrat#	123
D	L-tartrat	Hayır	147
E	L-tartrat	Hayır	178
F	Sitrat	Hayır	145
G	Benzensülfonat	Hayır	147
H	Hidroklorür	Hidrat	85
I	Hidroklorür	Hayır	109
J	Hidrobromür	Hayır	119
K	Hidrobromür	Hidrat	90
L	Mesilat	Hayır	121
M	Maleat	Hayır	112
N	Gentisat		
O	Gentisat	Evet	92
P	Fumarat	Hayır	135

Form Tanımı	Kristal Form	Solvatlanmış?	Erime başlangıcı (°C)
Q	L-malat	Hayır	83
R	L-malat	Hayır	103

*Form B fosfat (IPA'dan), 67°C'de dehidrate olarak 116°C'de eriyen bir anhidroz form verir.

- 5 #Form C fosfat (etanolden), 68°C'de dehidrate olarak 123°C'de eriyen bir anhidroz form verir.

Seçilen kristal formların kısa açıklaması:

Tuz/Serbest Baz	Kısa açıklama
Serbest baz	Anhidroz kristal serbest baz
L-tartrat	Biri yüksek erime sıcaklığına sahip termodinamik olarak kararlı forma kolayca dönüşen yarı kararlı düşük erime sıcaklıklı bir form olmak üzere iki farklı kristal polimorf
Fosfat	2'si izopropanolden ve 2'si etanolden elde edilen dört farklı fosfat tuzu. Her çözücünden, düşük sıcaklıkta var olan, daha sonra ısıtıldığında su kaybederek hidratlanmamış bir form veren hidratlanmış bir form mevcuttur
Sitrat	Anhidroz mono-sitrat tuzu
Benzensülfonat	Anhidroz mono-benzen sülfonat tuzu
Hidroklorür	Dört farklı XRPD paterni gözlendi; karakterize edilmiş biri hidratlanmış ve biri anhidroz şüpheli mono-klorür tuzu, ve iki karakterize edilmemiş form. Anhidroz form, 40°C/%75 Bağıl Nemde saklandığında şüpheli hidrata dönüşür
Hidrobromür	İki farklı XRPD paterni gözlendi; karakterize edilmiş biri şüpheli hidrat ve biri anhidroz mono-bromür tuzu. Anhidroz form, 40°C/%75 Bağıl Nemde saklandığında şüpheli hidrata dönüşür

Tuz/Serbest Baz	Kısa açıklama
Mesilat	Anhidröz mono-mesilat tuzu
Maleat	Anhidröz mono-maleat tuzu
Gentisat	İki farklı XRPD paterni gözlemlendi; yarı kristal mono gentisat tuzu; Kristal mono tuz
Fumarat	Anhidröz mono fumarat tuzu
L-malat	İki farklı XRPD paterni gözlemlendi; her ikisi de anhidröz mono-malat tuzu. Bir form, 40°C/%75 Bağıl Nemde saklandığında daha yüksek erime sıcaklıklı forma dönüşür

Hidroklorür tuzu, daha yüksek bağıl nemde gözlenen sivilaşma veya form değişiklikleri eşliğinde dört XRPD paterninin gözlenmesiyle çeşitli formlar sergiledi. Hidrobromür tuzunun iki formda bulunduğu görüldü, biri higroskopik form, diğeri de sadece daha yüksek bağıl nemde saklama yoluyla gözlenen form. Mesilat tuzu, hem 25°C/%97 bağıl nemde hem de 40°C/%75 bağıl nemde sivilaşma sergiledi. Maleat tuzunun 40°C/%70 bağıl nemin üzerinde higroskopik olduğu ispatlandı. L-malat, iki kristal form sergiledi, biri 40°C/%75 bağıl nemde sivilaşma sergilerken diğeri de higroskopik olmadığı ispatlandı. Gentisat tuzunun iki formda bulunduğu görüldü, biri yarı kristal form ve diğeri bir asetonitril solvat olabilen bir kristal mono tuz.

Kristal serbest bazın (Form A), bileşiğin (I) 132°C'de eriyen, higroskopik olmayan ve 0,33 mg/ml'lik su içerisinde çözünebilen solvatlanmamış bir formu olduğu görüldü.

Başvuru sahibi tarafından yapılan araştırmalar, iki fosfat tuzunun (Formlar B ve C), ısıtma ve/veya ortam neminin indirgenmesiyle sırasıyla iki ek anhidröz form verecek şekilde dehidrate olabildiğini göstermiştir. Dehidrasyon adımı soğutmayla ve/veya nemin arttırılmasıyla tersine çevrilebilir. İki fosfat tuzundan Form C'nin, en kararlı hidrat olduğu, düşük higroskopisite, 100°C altında tam dehidrasyon sergilediği, ilgili anhidröz Formun 125°C'de eridiği ve suda çözünübilirliğinin yüksek olduğu (> 20 mg. ml⁻¹) keşfedildi.

L-tartrat tuzunun (Form D), tartarik aside ve bileşiğe (I) ilişkin olarak hidratlanmamış, solvatlanmamış bir 1:1 tuz olduğu görüldü. 147°C'de erime sergiler, suda çözünübilirliği

yüksektir ($> 20 \text{ mg. ml}^{-1}$) ve sadece %70 bağıl nem üzerinde higroskopiktir. Form D yarı kararlıdır ve kolaylıkla Form E polimorfuna dönüşür. L-tartrat tuzunun (Form E), tartarik aside ve bileşiğe (I) göre hidratlanmamış, solvatlanmamış bir 1:1 tuz olduğu görüldü. 178°C'de erime sergiler, suda çözünübilirliği yüksektir ($> 43,9 \text{ mg. ml}^{-1}$) ve sadece biraz

5 higroskopiktir. İki tartrat tuzdan Form E, daha yüksek bir erime noktasına sahip en kararlı formdur. Form E ayrıca daha az higroskopiktir.

Sitrat tuzunun (Form F), sitrik aside ve bileşiğe (I) ilişkin olarak hidratlanmamış, solvatlanmamış bir 1:1 tuz olduğu görüldü. 145°C'de erime, ardından bozunma

10 sergiler, suda çözünübilirliği yüksektir ($> 15 \text{ mg. ml}^{-1}$) ve sadece %70 bağıl nem üzerinde higroskopiktir.

Benzensülfonat tuzunun (Form G), benzensülfonik aside ve bileşiğe (I) ilişkin olarak hidratlanmamış, solvatlanmamış bir 1:1 tuz olduğu görüldü. 147°C'de erime sergiler,

15 suda çözünübilirliği yüksektir ($> 20 \text{ mg. ml}^{-1}$) ve %75 bağıl nem üzerinde ileri derecede higroskopiktir.

Özellikle, hidratlı olmamaları, ileri derecede higroskopik olmamaları ve makul düzeyde yüksek erime noktaları sergilemeleri nedeniyle kristal serbest baz Form A ve L-tartrat

20 tuzu Form E tercih edilir.

Yüksek bir erime noktasına sahip olması, iyi bir suda çözünübilirlik değerine sahip olması ve sadece hafif düzeyde higroskopik olması nedeniyle en çok Form E L-tartrat tercih edilir. Fumarat (Form P) aynı zamanda bazı nedenlerden ötürü ileri düzeyde

25 tercih edilir.

Burada açıklanan çeşitli formlar, aşağıda olduğu üzere tercih sırasına göre listelenebilir:

1. L-tartrat (Form E) ve kristal serbest baz (Form A);
- 30 2. fumarat (Form P);
3. L-malat Formu (Form R);
4. sitrat (Form F), fosfat (Form C) (etanolden);
5. fosfat (Form B) (IPA'dan);

6. benzen sülfonat (Form G), maleat (Form M), mesilat (Form L);
 7. L-malat [Form Q], tartrat [Form D];
 8. hidroklorürler, hidrobromürler, gentisat. (H, I, J, K, N, O Formları)
- 5 Bileşiğin (I) kristal formları atmosfere açık olacak şekilde bekletildiğinde veya su veya bir çözücü ile karıştırıldığında, su veya bir çözücü abzorbe ederek bir hidrat veya solvat oluşturabilir. Mevcut buluş bu hidratları ve solvatları ve bunun yanı sıra anhidroz/solvatlanmamış formları kapsar.
- 10 Bileşik (I), WO 2008/122767'de tarif edilen prosedüre göre, veya ekli örnekler bölümünde tarif edilen revize edilmiş bir prosedürle hazırlanabilir.
- Tercih edilen bir uygulamada, buluşun kristal formları, aşırı doygun bir çözeltiden elde edilebilir. Aşırı doygun çözelti, bileşiğin (I) uygun bir çözücü içerisinde çözülmesi, söz konusu çözeltinin isteğe bağlı pH'nın ayarlanması, söz konusu çözeltinin konsantre edilmesi, söz konusu çözeltinin soğutulması, bileşiğin (I) kolayca çözünebilir olduğu bir çözücü içerisindeki bir bileşik (I) çözeltisine, bileşiğin (I) hafif düzeyde çözünebilir olduğu bir çözücünün ilave edilmesi yoluyla hazırlanabilir.
- 15
- 20 Başka bir tercih edilen uygulamada, uygun bir çözücü içerisinde bir kristal veya amorf katı bileşiğin (I) bir süspansiyonu bir sulu karışıma dönüştürülür ve daha sonra karıştırılarak alternatif bir kristal forma dönüştürülür. Bu işlem, çözücü aracılı dönüştürme olarak adlandırılır.
- 25 Başka bir tercih edilen uygulamada, kristallerin çökmesi spontan olarak reaksiyon kabında gerçekleşebilir ya da bir kristal tohum ilave edilerek, ultrasonik dalgaların kullanılması gibi mekanik uyarımla ya da reaksiyon kabının iç tarafının kazınması yoluyla başlatılabilir veya hızlandırılabilir.
- 30 Bileşiğin (I) veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun kristalleşme sıcaklığı tipik olarak yaklaşık 0°C ila yaklaşık 100°C arasında, tercihen yaklaşık 5°C ila yaklaşık 75°C arasındadır.

Çökemiş olan kristaller filtrasyon, santrifüjleme veya dekantasyon yoluyla toplanabilir. İzole edilmiş kristaller uygun bir çözücü ile yıkanabilir.

İzole edilmiş kristaller tipik olarak yaklaşık 10°C ila yaklaşık 100°C arasındaki, tercihen yaklaşık 30°C ila yaklaşık 50°C arasındaki bir sıcaklıkta, kristallerin ağırlığı sabit hale gelene kadar, gerekiyorsa silika jel veya kalsiyum klorür gibi bir kurutucu madde varlığında ve isteğe bağlı olarak düşük basınç altında kurutulur.

Kurutulmuş kristaller, yaklaşık 10°C ila yaklaşık 30°C arasındaki sıcaklıklarda yaklaşık %20 ila %90 arasındaki bağıl nem, tercihen yaklaşık 20°C ila yaklaşık 30°C arasındaki sıcaklıklarda yaklaşık %50 ila %80 arasındaki bağıl nem koşullarında, kristal ağırlığı sabit hale gelene kadar su abzorbe edilebilir.

Buluşa göre elde edilen kristaller, yeniden kristalleştirme veya sulu karışımın saflaştırılması yoluyla daha da saflaştırılabilir.

Yeniden kristalleştirme işlemi, aşağıdaki yöntemler dahil olmak üzere teknikte uzman kişilerce bilinen teknikler kullanılarak gerçekleştirilebilir:

- (1) Soğutma yöntemi: bileşik (I) veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, sıcak bir çözücü içerisinde çözülür ve oluşan çözelti soğutulur;
- (2) Konsantrasyon yöntemi: bileşiğin (I) veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun çözeltisi konsantre edilir;
- (3) Çökeltme yöntemi: içerisinde bileşiğin (I) veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun hafifçe çözünmediği bir çözücü, içerisinde bileşiğin (I) veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun kolayca çözünmediği bir çözücü içerisinde bileşiğin (I) veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun çözeltisine ilave edilir.

Sulu karışımı saflaştırma işlemi tipik olarak, bileşiğin (I) veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun, uygun bir çözücü içerisindeki bir süspansiyonunun karıştırılmasını içerir.

Bileşiğin (I) kristal formlarının hazırlanmasında kullanılan çözücüler ICH sınıf 2 veya tercihen sınıf 3 çözücüleri içerir. Örneğin, etil asetat gibi esterler, etanol gibi alkoller, metil etil keton gibi ketonlar, metil t-bütil eter gibi eterler, heptan gibi alkanlar ve su. Bu

çözücüler tek başlarına veya karışımlar halinde kullanılabilir. Tercih edilen çözücüler IMS'yi, asetonitrili, tetralini, kümeni, 3-metil-1-bütanolü, etanolü, metanolü, izopropanolü, etil asetatı, metil asetatı, izopropil asetatı, suyu, heptanı, TBME'yi, THF'yi, MEK'i, metil izobütil ketonu, nPrOH'u ve nBuOAc'yi içerir.

5

Mevcut buluş, yukarıda açıklandığı üzere ayrı kristal formlarını ve bunların bir veya daha fazla diğer kristal formu ile karışımlarını kapsar. İlerleyen sayfalarda, (*) ile belirtilen kristal formlar sadece referans amacıyla verilmiştir.

10 Bileşiğin (I) Kristal Serbest Bazı (Form A)

Buluşun tercih edilen bir düzenlemesi, bileşiğin (I) serbest bazının kristal formu ile ilgilidir.

15 Tercihen, kristal formu, 7.53 ± 0.2 , 9.60 ± 0.2 , 10.22 ± 0.2 , 11.29 ± 0.2 , 11.66 ± 0.2 , 12.26 ± 0.2 , 12.62 ± 0.2 , 13.17 ± 0.2 , 14.06 ± 0.2 , 14.85 ± 0.2 , 15.15 ± 0.2 , 15.57 ± 0.2 , 16.99 ± 0.2 , 17.68 ± 0.2 , 18.30 ± 0.2 , 18.39 ± 0.2 , 18.63 ± 0.2 , 18.97 ± 0.2 , 19.32 ± 0.2 ve 20.20 ± 0.2 'den seçilen 2[teta] değerlerinde iki veya daha fazla kırınım pikine sahip bir x-ışını toz kırınım paterni ile karakterize edilir. Daha tercihen, kristal form, yukarıda belirtilen kırınım piklerinin üç veya daha fazlasına, dört veya daha fazlasına, beş veya daha fazlasına, veya altı veya daha fazlasına sahip olma durumuna göre karakterize edilir. Daha bile tercihen, kristal form, yukarıda belirtilen kırınım piklerinin en az 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 veya 19'una veya daha fazlasına sahip olma durumuna göre karakterize edilir.

25

Daha bile tercihen, kristal form, 7.53 ± 0.2 , 12.26 ± 0.2 , 14.06 ± 0.2 , 14.85 ± 0.2 and 15.57 ± 0.2 'den seçilen 2[teta] değerlerinde iki veya daha fazla kırınım piki içeren bir x-ışını toz kırınım paterni ile karakterize edilir. Daha tercihen, kristal form, yukarıda belirtilen kırınım piklerinin üçüne, dördüne veya beşine sahip olma durumuna göre karakterize edilir.

30

Çok tercih edilen bir düzenlemede kristal form, pik konumlarının, Şekil 5'te gösterilen veya Tablo 1'de listelenen paternin pik konumları ile büyük ölçüde uyumlu olduğu bir x-ışını toz kırınım paterni ile karakterize edilir.

35

Tercih edilen bir düzenlemede kristal form, yaklaşık 130°C ve yaklaşık 140°C, daha fazla tercih edildiği üzere yaklaşık 132°C ile yaklaşık 138°C arasında, daha fazla tercih edildiği üzere, yaklaşık 135°C ile yaklaşık 138°C arasında, yine daha fazla tercih edildiği üzere, yaklaşık 136°C ile yaklaşık 138°C arasında bir sıcaklıkta maksimum endotermik piki gösteren, dakikada 20°C bir ısınma oranında kaydedilen bir diferansiyel tarama kalorimetri izi ile karakterize edilir.

Çok tercih edilen bir düzenlemede kristal form, Şekil 6'da gösterilen ile büyük ölçüde uyumlu olmak üzere bir diferansiyel tarama kalorimetri izi ile karakterize edilir.

Çok tercih edilen bir düzenlemede kristal form, birim hücre boyutları $a = 15.19 \pm 2 \text{ Å}$, $b = 18.34 \pm 2 \text{ Å}$, $c = 8.65 \pm 2 \text{ Å}$ ve $[\beta] = 95.53 \pm 2^\circ$ olan monoklinik P21/c uzay grubudur.

Buluşun bir diğer açısı, kristal formda serbest baz bileşiğinin (I) hazırlanmasına yönelik bir proses ile ilgilidir, söz konusu proses, amorf bileşiğin (I) metil t-bütül eterden (MTBE) kristalleştirilmesini içerir.

Tercih edilen bir düzenlemede serbest bazın kristal formu, aşırı doygun bir solüsyondan elde edilir.

Tercihen, işlem, MTBE içerisindeki bileşiğin (I) geri akışa kadar ısıtılmasını, karışımın oda sıcaklığında soğumaya bırakılmasını, bu şekilde meydana gelen katının filtrelendiğini, katının MTBE ile yıkanmasını ve vakum altında kurutulmasını içerir. Daha tercihen, geri akıtma sonrası reaksiyon karışımı, geri akıştan daha düşük bir sıcaklıkta (örneğin 45-50°C) 1 ila 3 saatlik bir süre boyunca bekletilir ve ardından oda sıcaklığında soğumaya bırakılır.

Buluşun başka bir özelliği, yukarıdaki işlem ile elde edilebilen veya elde edilen bir ürün ile ilgilidir.

***Kristal Sitrat Tuzu (Form F)**

Buluşun tercih edilen bir uygulamasında, kristal form, bileşiğin (I) bir sitrat tuzudur.

Tercihen, kristal form, $5,14 \pm 0,2$, $7,73 \pm 0,2$, $10,24 \pm 0,2$, $12,70 \pm 0,2$, $13,06 \pm 0,2$, $14,42 \pm 0,2$, $15,30 \pm 0,2$, $15,98 \pm 0,2$, $16,74 \pm 0,2$, $17,24 \pm 0,2$, $18,05 \pm 0,2$, $19,04 \pm 0,2$, $20,23 \pm 0,2$, $21,04 \pm 0,2$, $22,45 \pm 0,2$, $22,75 \pm 0,2$, $24,01 \pm 0,2$, $25,43 \pm 0,2$, $26,51 \pm 0,2$, $27,48 \pm 0,2$, $28,77 \pm 0,2$ ve $29,71 \pm 0,2$ 'den seçilen 2[teta] değerlerinde iki veya daha fazla kırınım pikine sahip bir x-ışını toz kırınım paterni ile karakterize edilir [Form F]. Daha tercihen, kristal form, yukarıda belirtilen kırınım piklerinin üç veya daha fazlasına, dört veya daha fazlasına, beş veya daha fazlasına, veya altı veya daha fazlasına sahip olma durumuna göre karakterize edilir. Daha bile tercihen, kristal form, yukarıda belirtilen kırınım piklerinin en az 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 veya 21'ine veya daha fazlasına sahip olma durumuna göre karakterize edilir.

Daha tercihen, kristal form, $17,24 \pm 0,2$, $18,05 \pm 0,2$, $19,04 \pm 0,2$, $22,45 \pm 0,2$, $22,75 \pm 0,2$, $24,01 \pm 0,2$ ve $25,43 \pm 0,2$ 'den seçilen 2[teta] değerlerinde iki veya daha fazla kırınım piki içeren bir x-ışını toz kırınım paterni ile karakterize edilir [Form F]. Daha tercihen, kristal form, yukarıda belirtilen kırınım piklerinin üçüne, dördüne veya beşine sahip olma durumuna göre karakterize edilir. Daha bile tercihen, kristal form, yukarıda belirtilen kırınım piklerinin 6 veya 7'sine sahip olma durumuna göre karakterize edilir.

Oldukça tercih edilen bir uygulamada, kristal form bir x-ışını toz kırınım paterni ile karakterize edilir, burada pik pozisyonları büyük ölçüde, Şekil 7'te gösterilen veya Tablo 3'de listelenen paternin pik pozisyonları ile uyumludur.

Tercih edilen bir uygulamada, kristal form yaklaşık 145°C ile yaklaşık 155°C arasındaki ve yaklaşık 165°C ile yaklaşık 200°C arasındaki bir sıcaklıkta bir maksimum endotermik pikler gösteren, $20^{\circ}\text{C}/\text{dakikalık}$ bir ısıtma hızında kaydedilmiş bir diferansiyel tarama kalorimetre izi ile karakterize edilir. Daha tercihen, kristal form, yaklaşık 146°C ile yaklaşık 152°C arasındaki, daha tercihen yaklaşık 147°C ile yaklaşık 151°C arasındaki bir sıcaklıkta bir birinci maksimum endotermik pik ile, ve yaklaşık 170°C ile yaklaşık 195°C arasındaki, daha tercihen yaklaşık 175°C ile yaklaşık 190°C arasındaki daha geniş ikinci bir maksimum endotermik pik ile karakterize edilir.

Oldukça tercih edilen bir uygulamada, kristal form, Şekil 8'da gösterilen ile büyük ölçüde uyumlu olan bir diferansiyel tarama kalorimetre izi ile karakterize edilir.

Tercih edilen bir uygulamada, bileşiğin (I) sitrat tuzunun kristal formu, aşırı doygun bir çözeltiden elde edilir.

5 Tercih edilen bir uygulamada, buluş, bileşiğin (I) sitrat tuzunun kristal formda hazırlanması için bir işlem ile ilgili olup söz konusu işlem, sitrat tuzunun etil asetatı kristalleştirilmesini içerir.

Daha tercihen, buluş, bileşiğin (I) sitrat tuzunun kristal formda hazırlanması için bir işlem ile ilgili olup söz konusu işlem aşağıdaki adımları içerir:

10

- (i) serbest baz formunda bileşiği (I), sitrik asidi ve etil asetatı içeren bir reaksiyon karışımının hazırlanması; ve
- (ii) reaksiyon karışımından kristal sitrat tuzunun izole edilmesi.

15 Tercihen, işlem, bileşiğin (I) ve sitrik asidin etil asetat içerisindeki bir karışımının ortam sıcaklığında karıştırılmasını, karışımın en az 24 saat, daha tercihen 48 saat, daha bile tercihen 72 saat boyunca bir ısıtma/soğutma çevrimine (60°C/oda sıcaklığı, 4 saat) tabi tutulmasını, bu şekilde oluşan katının filtrelenebilmesini, katının etil asetat ile yıkanmasını ve vakum altında kurutulmasını içerir. Daha tercihen, karışım, ısıtma/soğutma çevrimi
20 boyunca bir çalkalayıcı içerisinde bekletilir.

Buluşun başka bir özelliği, yukarıdaki işlem ile elde edilebilen veya elde edilen bir ürün ile ilgilidir.

25 ***Kristal Fosfat Tuzu (Formlar B ve C)**

Buluşun tercih edilen bir uygulamasında, kristal form bir fosfat tuzudur.

30 Başvuru sahibi tarafından yapılmış olan çalışmalar, kristal fosfatın, kristalleştirme işlemi için kullanılan çözücüye bağlı olarak en az iki farklı formda bulunduğunu ortaya koymuştur. Sırasıyla, bu iki farklı formdan her biri hidrate ve anhidroz formlarda bulunarak en az dört farklı kristal forma yol açar. Ortam sıcaklığında ve neminde, iki form, Formlar B ve C olarak belirtilir.

35 Tercih edilen bir uygulamada, fosfat tuzu, propan-2-ol'den (Form B) kristalleştirilir.

Tercih edilen başka bir uygulamada, fosfat tuzu, etanolden kristalleştirilir (Form C).

***Kristal Fosfat Tuzu - Propan-2-ol hazırlanması (Form B)**

5

Tercih edilen bir uygulamada, kristal form, $6,46 \pm 0,2$, $8,88 \pm 0,2$, $9,67 \pm 0,2$, $10,47 \pm 0,2$, $12,78 \pm 0,2$, $15,33 \pm 0,2$, $16,12 \pm 0,2$, $16,82 \pm 0,2$, $18,13 \pm 0,2$, $19,38 \pm 0,2$, $19,95 \pm 0,2$, $20,97 \pm 0,2$, $24,11 \pm 0,2$, $24,83 \pm 0,2$, $26,54 \pm 0,2$ ve $28,11 \pm 0,2$ 'den seçilen 2[teta] değerlerinde iki veya daha fazla kırınım pikine sahip bir x-ışını toz kırınım paterni ile karakterize edilir [Form B]. Daha tercihen, kristal form, yukarıda belirtilen kırınım piklerinin üç veya daha fazlasına, dört veya daha fazlasına, beş veya daha fazlasına, veya altı veya daha fazlasına sahip olma durumuna göre karakterize edilir. Daha tercihen, kristal form, yukarıda belirtilen kırınım piklerinin 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 veya 15'ine veya daha fazlasına sahip olma durumuna göre karakterize edilir.

15

Tercihen, kristal form, $6,46 \pm 0,2$, $16,12 \pm 0,2$, $18,13 \pm 0,2$, $19,38 \pm 0,2$, $19,95 \pm 0,2$, $20,97 \pm 0,2$, $24,11 \pm 0,2$ ve $24,83 \pm 0,2$ 'den seçilen 2[teta] değerlerinde iki veya daha fazla kırınım piki içeren bir x-ışını toz kırınım paterni ile karakterize edilir [Form B]. Daha tercihen, kristal form, yukarıda belirtilen kırınım piklerinin üçüne, dördüne veya beşine sahip olma durumuna göre karakterize edilir. Daha tercihen, kristal form, yukarıda belirtilen kırınım piklerinin 6, 7 veya 8'sine sahip olma durumuna göre karakterize edilir.

20

Oldukça tercih edilen bir uygulamada, kristal form bir x-ışını toz kırınım paterni ile karakterize edilir, burada pik pozisyonları büyük ölçüde, Şekil 11'te gösterilen veya Tablo 6'de listelenen paternin pik pozisyonları ile uyumludur.

25

Tercih edilen bir uygulamada, kristal form yaklaşık 65°C ile yaklaşık 90°C arasındaki ve yaklaşık 114°C ile yaklaşık 130°C arasındaki bir sıcaklıkta bir maksimum endotermik pikler gösteren, $20^{\circ}\text{C}/\text{dakikalık}$ bir ısıtma hızında kaydedilmiş bir diferansiyel tarama kalorimetre izi ile karakterize edilir. Tercihen, kristal form, yaklaşık 70°C ile yaklaşık 88°C arasındaki, daha tercihen yaklaşık 75°C ile yaklaşık 85°C arasındaki bir sıcaklıkta bir birinci maksimum endotermik pik ile karakterize edilir. Tercihen, kristal form, yaklaşık 118°C ile yaklaşık 125°C arasındaki, daha tercihen yaklaşık 120°C ile yaklaşık 125°C arasındaki bir sıcaklıkta ikinci bir maksimum endotermik pik ile karakterize edilir.

30

35

Oldukça tercih edilen bir uygulamada, kristal form, Şekil 12'da gösterilen ile büyük ölçüde uyumlu olan bir diferansiyel tarama kalorimetre izi ile karakterize edilir.

- 5 Mevcut buluş, anhidroz ve hidrate formlardaki kristal fosfat tuzlarını kapsar.

Tercih edilen bir uygulamada, bileşiğin (I) fosfat tuzunun kristal formu çökeltme yoluyla elde edilebilir.

- 10 Tercih edilen bir uygulamada, buluş, bileşiğin (I) fosfat tuzunun kristal formda hazırlanması için bir işlem ile ilgili olup söz konusu işlem, fosfat tuzunun bir propan-2-ol çözeltisinden kristalleştirilmesini içerir.

- 15 Daha tercihen, buluş, bileşiğin (I) kristal fosfat tuzunun hazırlanması için bir işlem ile ilgili olup söz konusu işlem aşağıdaki adımları içerir:

- (i) serbest baz formunda bileşiği (I), propan-2-ölü ve su içerisindeki bir fosforik asit çözeltisini içeren bir reaksiyon karışımının hazırlanması; ve
- (ii) reaksiyon karışımından fosfat tuzunun izole edilmesi.

20

- Tercihen işlem, bir soğuk su banyosu içerisinde, su içerisindeki bir fosforik asit çözeltisinin, oda sıcaklığında bileşiğin (I) propan-2-ol içerisindeki bir karışım çözeltisine eklenmesini içerir. Daha tercihen, işlem, karışıma daha fazla propan-2-ol eklenmesini ve en az 1 saat boyunca karıştırılmasını, ardından bu şekilde oluşan katının 25 filtrelenmesini, katının propan-2-ol ile yıkanmasını ve vakum altında kurutulmasını içerir. Tercihen katı, vakumlu filtrasyon yoluyla izole edilir.

Tercihen, su içerisindeki fosforik asit çözeltisi %85'lik bir çözeltidir (ağırlıkça).

- 30 Buluşun başka bir özelliği, yukarıdaki işlem ile elde edilebilen veya elde edilen bir ürün ile ilgilidir.

***Kristal Fosfat Tuzu - Etanol hazırlanması (Form C)**

- Tercih edilen başka bir uygulamada, kristal form, $6,49 \pm 0,2$, $8,91 \pm 0,2$, $9,75 \pm 0,2$, $10,52 \pm 0,2$, $13,03 \pm 0,2$, $15,44 \pm 0,2$, $16,27 \pm 0,2$, $17,85 \pm 0,2$, $18,29 \pm 0,2$, $19,52 \pm 0,2$, $20,02 \pm 0,2$, $21,11 \pm 0,2$, $22,80 \pm 0,2$, $24,92 \pm 0,2$, $28,33 \pm 0,2$ ve $29,41 \pm 0,2$ 'den seçilen 2[teta] değerlerinde iki veya daha fazla kırınım pikine sahip bir x-ışını toz kırınım paterni ile karakterize edilir [Form C]. Daha tercihen, kristal form, yukarıda belirtilen kırınım piklerinin üç veya daha fazlasına, dört veya daha fazlasına, beş veya daha fazlasına, veya altı veya daha fazlasına sahip olma durumuna göre karakterize edilir. Daha tercihen, kristal form, yukarıda belirtilen kırınım piklerinin 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 veya 15'ine veya daha fazlasına sahip olma durumuna göre karakterize edilir.
- 10 Tercihen, kristal form, $6,49 \pm 0,2$, $16,27 \pm 0,2$, $18,29 \pm 0,2$, $19,52 \pm 0,2$, $20,02 \pm 0,2$, $21,11 \pm 0,2$, $22,80 \pm 0,2$, $24,92 \pm 0,2$ ve $29,41 \pm 0,2$ 'den seçilen 2[teta] değerlerinde iki veya daha fazla kırınım piki içeren bir x-ışını toz kırınım paterni ile karakterize edilir [Form C]. Daha tercihen, kristal form, yukarıda belirtilen kırınım piklerinin üçüne, 15 dördüne veya beşine sahip olma durumuna göre karakterize edilir. Daha tercihen, kristal form, yukarıda belirtilen kırınım piklerinin 6, 7, 8 veya 9'una sahip olma durumuna göre karakterize edilir.
- 20 Oldukça tercih edilen bir uygulamada, kristal form bir x-ışını toz kırınım paterni ile karakterize edilir, burada pik pozisyonları büyük ölçüde, Şekil 13'te gösterilen veya Tablo 5'de listelenen paternin pik pozisyonları ile uyumludur.
- 25 Oldukça tercih edilen bir uygulamada, kristal form yaklaşık 66°C ila yaklaşık 90°C arasındaki ve yaklaşık 120°C ila yaklaşık 135°C arasındaki bir sıcaklıkta bir maksimum endotermik pikler gösteren, $20^{\circ}\text{C}/\text{dakikalık}$ bir ısıtma hızında kaydedilmiş bir diferansiyel tarama kalorimetre izi. Tercihen, kristal form, yaklaşık 70°C ila yaklaşık 88°C arasındaki, daha tercihen yaklaşık 80°C ila yaklaşık 87°C arasındaki bir sıcaklıkta bir birinci maksimum endotermik pik ile karakterize edilir. Tercihen, kristal form, yaklaşık 125°C ila yaklaşık 135°C arasındaki, daha tercihen yaklaşık 130°C ila yaklaşık 30 135°C arasındaki bir sıcaklıkta ikinci bir maksimum endotermik pik ile karakterize edilir.
- Oldukça tercih edilen bir uygulamada, kristal form, Şekil 14'da gösterilen ile büyük ölçüde uyumlu olan bir diferansiyel tarama kalorimetre izi ile karakterize edilir.
- 35 Mevcut buluş, anhidroz ve hidrate formlardaki kristal fosfat tuzlarını kapsar.

Tercih edilen bir uygulamada, bileşiğin (I) fosfat tuzunun kristal formu çökeltme yoluyla elde edilebilir.

- 5 Tercih edilen bir uygulamada, buluş, bileşiğin (I) fosfat tuzunun kristal formda hazırlanması için bir işlem ile ilgili olup söz konusu işlem, fosfat tuzunun etanolden kristalleştirilmesini içerir.

10 Daha tercihen, buluş, bileşiğin (I) kristal fosfat tuzunun hazırlanması için bir işlem ile ilgili olup söz konusu işlem aşağıdaki adımları içerir:

- (i) serbest baz formunda bileşiği (I), etanolü ve su içerisindeki bir fosforik asit çözeltisini içeren bir reaksiyon karışımının hazırlanması; ve
- (ii) reaksiyon karışımından fosfat tuzunun izole edilmesi.

15

Tercihen işlem, bir soğuk su banyosu içerisinde, su içerisindeki bir fosforik asit çözeltisinin, oda sıcaklığında bileşiğin (I) etanol içerisindeki bir karışım çözeltisine eklenmesini içerir. Daha tercihen, işlem, karışımın en az 2 saat daha oda sıcaklığında karıştırılmasını, ardından bu şekilde oluşan katının filtrelenmesini, katının etanol ile yıkanmasını ve vakum altında kurutulmasını içerir. Tercihen katı, vakumlu filtrasyon yoluyla izole edilir. Tercihen katı, örneğin en az 40°C'lik bir sıcaklıkta en az 12, daha tercihen 24 saat boyunca bir vakum fırını içerisinde kurutulur.

25

Tercihen, su içerisindeki fosforik asit çözeltisi %85'lik bir çözeltidir (ağırlıkça).

Buluşun başka bir özelliği, yukarıdaki işlem ile elde edilebilen veya elde edilen bir ürün ile ilgilidir.

***Kristal L-Tartrat Tuzu**

30

Buluşun tercih edilen bir uygulamasında, kristal form bir tartrat tuzudur, daha tercihen L-tartrat tuzudur. Başvuru sahibi tarafından yapılan çalışmalar, tartrat tuzunun, belgenin ilerleyen kısımlarında Form D ve Form E olarak tanımlanmış en az iki farklı form halinde mevcut olduğunu ortaya koymuştur.

35

***L-Tartrat Tuzu (Form D)**

Tercih edilen bir uygulamada, kristal form, $3,82 \pm 0,2$, $7,57 \pm 0,2$, $8,12 \pm 0,2$, $10,53 \pm 0,2$, $11,39 \pm 0,2$, $12,00 \pm 0,2$, $13,54 \pm 0,2$, $15,15 \pm 0,2$, $16,35 \pm 0,2$, $16,88 \pm 0,2$, $17,37 \pm 0,2$, $18,51 \pm 0,2$, $18,98 \pm 0,2$, $19,77 \pm 0,2$, $21,06 \pm 0,2$, $22,70 \pm 0,2$, $23,47 \pm 0,2$, $24,66 \pm 0,2$ ve $28,73 \pm 0,2$ 'den seçilen 2[teta] değerlerinde iki veya daha fazla kırınım pikine sahip bir x-ışını toz kırınım paterni ile karakterize edilir [Form D]. Daha tercihen, kristal form, yukarıda belirtilen kırınım piklerinin üç veya daha fazlasına, dört veya daha fazlasına, beş veya daha fazlasına, veya altı veya daha fazlasına sahip olma durumuna göre karakterize edilir. Daha tercihen, kristal form, yukarıda belirtilen kırınım piklerinin 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 veya 18'ine veya daha fazlasına sahip olma durumuna göre karakterize edilir.

Tercihen, kristal form, $3,82 \pm 0,2$, $7,57 \pm 0,2$, $15,15 \pm 0,2$, $16,88 \pm 0,2$, $19,77 \pm 0,2$, $22,70 \pm 0,2$, $23,47 \pm 0,2$, $24,66 \pm 0,2$ ve $28,73 \pm 0,2$ 'den seçilen 2[teta] değerlerinde iki veya daha fazla kırınım piki içeren bir x-ışını toz kırınım paterni ile karakterize edilir [Form D]. Daha tercihen, kristal form, yukarıda belirtilen kırınım piklerinin üçüne, dördüne veya beşine sahip olma durumuna göre karakterize edilir. Daha tercihen, kristal form, yukarıda belirtilen kırınım piklerinin 6, 7, 8 veya 9'una sahip olma durumuna göre karakterize edilir.

Oldukça tercih edilen bir uygulamada, kristal form bir x-ışını toz kırınım paterni ile karakterize edilir, burada pik pozisyonları büyük ölçüde, Şekil 3'te gösterilen veya Tablo 2'de listelenen paternin pik pozisyonları ile uyumludur.

Tercih edilen bir uygulamada, kristal form yaklaşık 145°C ile yaklaşık 154°C arasındaki, daha tercihen yaklaşık 148°C ile yaklaşık 153°C arasındaki, daha bile tercihen yaklaşık 150°C ile 152°C arasındaki bir sıcaklıkta bir maksimum endotermik pik gösteren, $20^{\circ}\text{C}/\text{dakikalık}$ bir ısıtma hızında kaydedilmiş bir diferansiyel tarama kalorimetre izi ile karakterize edilir.

Oldukça tercih edilen bir uygulamada, kristal form, Şekil 4'da gösterilen ile büyük ölçüde uyumlu olan bir diferansiyel tarama kalorimetre izi ile karakterize edilir.

Tercih edilen bir uygulamada, bileşiğin (I) tartrat tuzunun kristal formu çökeltme yoluyla elde edilebilir.

5 Tercih edilen bir uygulamada, buluş, bileşiğin (I) L-tartrat tuzunun kristal formda hazırlanması için bir işlem ile ilgili olup söz konusu işlem, L-tartrat tuzunun bir etil asetat çözeltisinden kristalleştirilmesini içerir.

Daha tercihen, buluş, bileşiğin (I) L-tartrat tuzunun bir kristal formunun hazırlanması için bir işlem ile ilgili olup söz konusu işlem aşağıdaki adımları içerir:

10

(i) serbest baz formunda bileşiği (I), L-tartarik asidi ve etil asetatı içeren bir reaksiyon karışımının hazırlanması; ve

(ii) reaksiyon karışımından kristal L-tartrat tuzunun (Form D) izole edilmesi.

15 Tercihen işlem, bir L-tartarik asit, bileşik (I) ve etil asetat karışımının ortam şartları altında en az 1 saat boyunca, daha tercihen en az 2 saat boyunca karıştırılmasını, ve bu şekilde oluşan çökeltinin izole edilmesini, etil asetat ile yıkanmasını ve bir vakum fırını içerisinde kurutulmasını içerir. Tercihen çökelti, vakumlu filtrasyon yoluyla izole edilir. Tercihen çökelti, en az 40°C'lik bir sıcaklıkta en az 12, daha tercihen 24 saat
20 boyunca kurutulur.

Buluşun başka bir özelliği, yukarıdaki işlem ile elde edilebilen veya elde edilen bir ürün ile ilgilidir.

25 ***L-Tartrat Tuzu (Form E)**

Buluşun tercih edilen bir uygulamasında, kristal form, $6,67 \pm 0,2$, $8,237 \pm 0,2$, $9,777 \pm 0,2$, $11,96 \pm 0,2$, $12,38 \pm 0,2$, $13,06 \pm 0,2$, $13,38 \pm 0,2$, $13,94 \pm 0,2$, $14,90 \pm 0,2$, $15,40 \pm 0,2$, $15,95 \pm 0,2$, $16,27 \pm 0,2$, $16,54 \pm 0,2$, $17,36 \pm 0,2$, $17,57 \pm 0,2$, $17,86 \pm 0,2$, $19,64 \pm 0,2$, $19,86 \pm 0,2$, $20,12 \pm 0,2$, $20,73 \pm 0,2$, $21,14 \pm 0,2$, $21,58 \pm 0,2$, $22,57 \pm 0,2$, $22,95 \pm 0,2$, $23,29 \pm 0,2$, $23,57 \pm 0,2$, $24,07 \pm 0,2$, $24,63 \pm 0,2$, $25,30 \pm 0,2$, $26,38 \pm 0,2$, $27,09 \pm 0,2$, $27,67 \pm 0,2$, $27,97 \pm 0,2$, $28,91 \pm 0,2$, $29,28 \pm 0,2$, $30,08 \pm 0,2$, $30,41 \pm 0,2$, $31,90 \pm 0,2$ ve $34,49 \pm 0,2$ 'den seçilen 2[teta] değerlerinde iki veya daha fazla kırınım pikine sahip bir x ışını toz kırınım paterni ile karakterize edilir (Form E). Daha tercihen, kristal
35 form, yukarıda belirtilen kırınım piklerinin üç veya daha fazlasına, dört veya daha

fazlasına, beş veya daha fazlasına, veya altı veya daha fazlasına sahip olma durumuna göre karakterize edilir. Daha tercihen, kristal form, yukarıda belirtilen kırınım piklerinin 7, 8, 9, 10 38'ine veya daha fazlasına sahip olma durumuna göre karakterize edilir.

5

Tercihen, kristal form, $6,67 \pm 0,2$, $13,06 \pm 0,2$, $13,38 \pm 0,2$, $14,90 \pm 0,2$, $17,36 \pm 0,2$, $17,57 \pm 0,2$, $19,64 \pm 0,2$, $20,73 \pm 0,2$, $23,57 \pm 0,2$ ve $25,30 \pm 0,2$ 'den seçilen 2[teta] değerlerinde iki veya daha fazla kırınım piki içeren bir x-ışını toz kırınım paterni ile karakterize edilir (Form E). Daha tercihen, kristal form, yukarıda belirtilen kırınım piklerinin üçüne, dördüne veya beşine sahip olma durumuna göre karakterize edilir. Daha tercihen, kristal form, yukarıda belirtilen kırınım piklerinin 6, 7, 8, 9 veya 10'una sahip olma durumuna göre karakterize edilir.

10

15

Oldukça tercih edilen bir uygulamada, kristal form bir x-ışını toz kırınım paterni ile karakterize edilir, burada pik pozisyonları büyük ölçüde, Şekil 1'te gösterilen veya Tablo 7'de listelenen paternin pik pozisyonları ile uyumludur.

20

Oldukça tercih edilen bir uygulamada, kristal form yaklaşık 176°C ila yaklaşık 185°C arasındaki, daha tercihen yaklaşık 178°C ila yaklaşık 184°C arasındaki, daha bile tercihen yaklaşık 180°C ila 183°C arasındaki bir sıcaklıkta bir maksimum endotermik pik gösteren, $20^{\circ}\text{C}/\text{dakikalık}$ bir ısıtma hızında kaydedilmiş bir diferansiyel tarama kalorimetre izi ile karakterize edilir.

25

Oldukça tercih edilen bir uygulamada, kristal form, Şekil 2'da gösterilen ile büyük ölçüde uyumlu olan bir diferansiyel tarama kalorimetre izi ile karakterize edilir.

30

Tercih edilen bir uygulamada, Form E L-tartrat tuzu, bileşiğin (I) Form D L-tartrat tuzunun, bir etanol ve asetonitril karışımından yeniden kristalleştirilmesi yoluyla elde edilir.

35

Tercih edilen bir uygulamada, buluş, bileşiğin (I) L-tartrat tuzunun (Form E) kristal formda hazırlanması için bir işlem ile ilgili olup söz konusu işlem, L-tartrat tuzunun (Form D) bir etanol ve asetonitril karışımından kristalleştirilmesini içerir. Tercihen, L-tartrat tuzu (Form E), bir etanol ve asetonitril karışımından yeniden kristalleştirilir.

Böylece, buluşun bir özelliği, bileşiğin (I) Form E L-tartrat tuzunun kristal formda hazırlanması için bir işlem ile ilgili olup söz konusu işlem aşağıdaki adımları içerir:

- 5 (i) serbest baz formunda bileşiği (I), L-tartarik asidi ve etil asetatı içeren bir reaksiyon karışımının hazırlanması;
- (ii) reaksiyon karışımından kristal L-tartrat tuzunun (Form D) izole edilmesi;
- (iii) bir etanol ve asetonitril karışımından, adımda (ii) elde edilmiş kristal L-tartrat tuzunun (Form D) yeniden kristallenmesi; ve
- (iv) reaksiyon karışımından kristal L-tartrat tuzunun (Form E) izole edilmesi.

10

Tercihen, adım (iii), adımda (ii) elde edilen kristal L-tartrat tuzunun (Form D) etanol içerisinde bir süspansiyonunun oluşturulmasını, en az 60°C'de ısıtılmasını, karışıma asetonitril eklenmesini ve karışımın bir çözelti elde edecek şekilde geri akışta ısıtılmasını içerir. Tercihen, çözelti daha sonra sıcak filtrelendir ve oda sıcaklığında, daha tercihen yaklaşık 5-10°C/saat'lik bir hızda soğumaya bırakılır. Tercihen, oluşan süspansiyon daha sonra oda sıcaklığında en az 12 saat karıştırılır, ardından filtrelenerek katı kısımdan arındırılır, etanol ile yıkanır ve kurutulur. Tercihen katı, en az 50°C'lik bir sıcaklıkta en az 12, daha tercihen 24 saat boyunca bir vakum fırını içerisinde kurutulur. Bu işlem ilerleyen bölümlerde "ekimsiz" işlem olarak ifade

20 edilmektedir.

25

Tercihen, etanol/asetonitril oranı yaklaşık 3:1 ila yaklaşık 10:1 arasındadır. Daha tercihen, etanol/asetonitril oranı 4:1 veya 6:1'dir. Hatta daha tercihen, etanol/asetonitril oranı 4:1, 5:1 veya 6:1'dir.

Başka bir uygulamada, Form E L-tartrat tuzu, bileşiğin (I) bir Form D L-tartrat tuzu ile bileşiğin (I) Form E L-tartrat tuzu karışımının sulu karışıma dönüştürülmesiyle hazırlanır.

30 Böylece, buluşun başka bir özelliği, bileşiğin (I) Form E L-tartrat tuzunun kristal formda hazırlanması için bir işlem ile ilgili olup söz konusu işlem aşağıdaki adımları içerir:

- (i) yukarıda tarif edilen işlem ile kristal L-tartrat tuzunun (Form D) hazırlanması;
- (ii) yukarıda tarif edilen işlem ile kristal L-tartrat tuzunun (Form E) hazırlanması;

- (iii) etil asetat, propan-2-ol'den, IMS'den ve asetonitrilden seçilen bir çözücü içerisinde L-tartrat tuzunun (Form D) ve L-tartrat tuzunun (Form E) bir sulu karışımının oluşturulması; ve
- (iv) sulu karışımdan, kristal L-tartrat tuzunun (Form E) izole edilmesi.

5

Tercih edilen bir uygulamada, adımda (iii) yer alan sulu karışım, L-tartrat tuzunun (Form D) ağırlıkça %50-99'su ile L-tartrat tuzunun (Form E) ağırlıkça %1-50'sinin bir karışımıdır. Daha tercihen, adımda (iii) yer alan sulu karışım, L-tartrat tuzunun (Form D) ve L-tartrat tuzunun (Form E) bir 50:50 karışımıdır.

10

Tercihen, sulu karışım, en az 24 saat, daha tercihen en az 48 saat boyunca en az 40°C'lik, daha tercihen en az 45°C'lik bir sıcaklığa ısıtılır, ardından filtrasyon yoluyla izole edilir, yıkanır ve vakum altında kurutulur.

15

Tercih edilen bir uygulamada, Form E L-tartrat tuzu, Form E L-tartrat tuzunun bir veya daha fazla kristali ekilerek, bir etanol ve asetonitril karışımından Form D L-tartrat tuzunun yeniden kristalleştirilmesi yoluyla elde edilir.

20

Böylece, bir özellik, tercihen Form E L-tartrat tuzunun bir veya daha fazla kristalinin kullanıldığı ekim işlemi yaparak, bir etanol ve asetonitril karışımından Form D L-tartrat tuzunun yeniden kristalleştirilmesini içeren bir Form E L-tartrat hazırlama işlemi ile ilgilidir.

25

Böylece, daha tercihen, buluş, bileşiğin (I) Form E L-tartrat tuzunun kristal formda hazırlanması için bir işlem ile ilgili olup söz konusu işlem aşağıdaki adımları içerir:

30

- (i) yukarıda tarif edilen işlem ile kristal L-tartrat tuzunun (Form D) hazırlanması;
- (ii) yukarıda tarif edilen işlem ile kristal L-tartrat tuzunun (Form E) hazırlanması;
- (iii) bir etanol ve asetonitril karışımı içerisinde adımda (i) elde edilmiş kristal L-tartrat tuzunun (Form D) çözülmesi, ve buna kristal L-tartrat tuzunun (Form E) tohumlanması; ve
- (iv) reaksiyon karışımından kristal L-tartrat tuzunun (Form E) izole edilmesi.

35

Bu işlem ilerleyen bölümlerde "ekimli" işlem olarak ifade edilmektedir. Bu özelliğin tercih edilen uygulamaları, yukarıda "ekimsiz" işlem için belirtilen adımlara özdeştir.

Buluşun yine başka bir özelliği, bileşiğin (I) Form E L-tartrat tuzunun kristal formda hazırlanması için bir işlem ile ilgili olup söz konusu işlem aşağıdaki adımları içerir:

- 5 (i) yukarıda tarif edilen işlem ile kristal L-tartrat tuzunun (Form E) hazırlanması;
- (ii) serbest baz formunda bileşiği (I), L-tartarik asidi ve etil asetatı içeren bir reaksiyon karışımının hazırlanması;
- (iii) adımda (ii) elde edilen karışıma kristal L-tartrat tuzunun (Form E) ekilmesi;
- ve
- 10 (iv) reaksiyon karışımından kristal L-tartrat tuzunun (Form E) izole edilmesi.

Böylece, bir özellik, tercihen Form E L-tartrat tuzunun bir veya daha fazla kristalinin kullanıldığı ekim işlemi yaparak, bir etil asetat çözeltisinden Form E L-tartrat tuzunun kristalleştirilmesini içeren bir Form E L-tartrat tuzu hazırlama işlemi ile ilgilidir.

- 15 Tercih edilen bir uygulamada, Form E L-tartrat tuzu, serbest baz formunda bileşikten (I) hazırlanır. Tercihen, Form E L-tartrat tuzu, serbest baz formunda bileşiğin (I), su/etanol içerisindeki bir tartarik asit çözeltisi ile işleme tabi tutulması, ve elde edilen çözeltiye, burada tarif edilen yöntemlerin herhangi biri ile elde edilen Form E L-tartrat tuzunun bir
- 20 kristalinin ekilmesi ile elde edilir.

Böylece, buluşun özellikle tercih edilen bir özelliği, bileşiğin (I) Form E L-tartrat tuzunun kristal formda hazırlanması için bir işlem ile ilgili olup söz konusu işlem aşağıdaki adımları içerir:

- 25 (i) etanol içerisinde serbest baz bileşiği (I) içeren bir reaksiyon karışımının hazırlanması;
- (ii) su/etanol içerisindeki tartarik asit çözeltisinin, adımda (i) elde edilmiş reaksiyon karışımına eklenmesi;
- 30 (ii) adımda (ii) oluşturulan reaksiyon karışımının filtrelenmesi;
- (iii) filtrata, yukarıda tarif edilmiş olan yöntemlerin herhangi birine göre hazırlanmış olan kristal L-tartrat tuzunun (Form E) ekilmesi; ve
- (iv) reaksiyon karışımından kristal L-tartrat tuzunun (Form E) izole edilmesi.

Tercihen, bu uygulama için, adımda (i) oluşturulan reaksiyon karışımı geri akışta ısıtılır. Tercihen, sıcaklık geri akışta muhafaza edilirken su/etanol içerisindeki tartarik asit çözeltisi ilave edilir. Tercihen, adım (ii), reaksiyon karışımının perdahlanarak filtrelendiğini ve ardından yaklaşık 70°C'ye soğutulmasını içerir. Tercihen, tohum kristali ilave edildikten sonra, karışım, en az 1 saat boyunca en az 70°C'lik bir sıcaklıkta karıştırılır ve ardından oda sıcaklığına soğutulur. Tercihen, karışım, filtrasyon öncesi en az 1 saat, daha tercihen en az 2 saat boyunca karıştırılır. Tercihen, filtrasyon adımıyla elde edilen ürün etanol ile yıkanır ve kurutulur.

- 10 Buluşun başka bir özelliği, yukarıdaki işlemler ile elde edilebilen veya elde edilen bir ürün ile ilgilidir.

***Kristal Benzensülfonik Asit Tuzu (Form G)**

- 15 Buluşun tercih edilen bir düzenlemesinde, kristal formu, bir benzensülfonat tuzudur.

Tercihen kristal formu, 5.72 ± 0.2 , 11.45 ± 0.2 , 11.79 ± 0.2 , 15.56 ± 0.2 , 16.57 ± 0.2 , 18.04 ± 0.2 , 19.14 ± 0.2 , 20.02 ± 0.2 , 21.05 ± 0.2 , 22.80 ± 0.2 , 23.16 ± 0.2 , 24.44 ± 0.2 , 25.40 ± 0.2 ve 28.74 ± 0.2 'den [Form G] seçilen 2[teta] değerlerinde iki veya daha fazla kırınım pikine sahip bir x-ışını toz kırınım paterni ile karakterize edilir. Daha tercihen, kristal form, yukarıda belirtilen kırınım piklerinin üç veya daha fazlasına, dört veya daha fazlasına, beş veya daha fazlasına, veya altı veya daha fazlasına sahip olma durumuna göre karakterize edilir. Daha tercihen, kristal form, yukarıda belirtilen kırınım piklerinin 7, 8, 9, 10, 11, 12 veya 13'üne veya daha fazlasına sahip olma durumuna göre karakterize edilir.

Daha tercihen, kristal form, 15.56 ± 0.2 , 16.57 ± 0.2 , 18.04 ± 0.2 , 20.02 ± 0.2 , 21.05 ± 0.2 , 22.80 ± 0.2 , 23.16 ± 0.2 ve 24.44 ± 0.2 'den seçilen 2[teta] değerlerinde iki veya daha fazla kırınım piki içeren bir x-ışını toz kırınım paterni ile karakterize edilir [Form G]. Daha tercihen, kristal form, yukarıda belirtilen kırınım piklerinin üçüne, dördüne veya beşine sahip olma durumuna göre karakterize edilir. Daha tercihen, kristal form, yukarıda belirtilen kırınım piklerinin 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 veya 14'üne sahip olma durumuna göre karakterize edilir.

Oldukça tercih edilen bir uygulamada, kristal form bir x-ışını toz kırınım paterni ile karakterize edilir, burada pik pozisyonları büyük ölçüde, Şekil 9'te gösterilen veya Tablo 4'de listelenen paternin pik pozisyonları ile uyumludur.

- 5 Tercih edilen bir düzenlemede kristal form, yaklaşık 145°C ve yaklaşık 155°C, daha fazla tercih edildiği üzere yaklaşık 146°C ile yaklaşık 154°C arasında, yine daha fazla tercih edildiği üzere, yaklaşık 147°C ile yaklaşık 154°C arasında bir sıcaklıkta maksimum endotermik piki gösteren, dakikada 20°C bir ısınma oranında kaydedilen bir diferansiyel tarama kalorimetri izi ile karakterize edilir.

10

Çok tercih edilen bir düzenlemede kristal form, Şekil 10'da gösterilen ile büyük ölçüde uyumlu olmak üzere bir diferansiyel tarama kalorimetri izi ile karakterize edilir.

15

Tercih edilen bir düzenlemede bileşiğin (I) benzensülfonik asit tuzunun kristal formu, aşırı doymun bir solüsyondan elde edilir.

20

Tercih edilen bir düzenlemede buluş, bileşiğin (I) benzensülfonik asit tuzunun kristal formda hazırlanmasına yönelik bir proses ile ilgilidir, söz konusu proses, benzensülfonik asit tuzunun metil t-bütil eterden (MTBE) kristalleştirilmesini içerir.

25

- (i) serbest baz formunda bileşiği (I), benzensülfonik asidi ve metil t-bütil eteri (MTBE) içeren bir reaksiyon karışımının hazırlanması; ve
- (ii) reaksiyon karışımından benzensülfonik asit tuzunun izole edilmesi.

30

Tercihen, işlem, MTBE içerisindeki bir bileşik (I) ve benzensülfonik asit karışımının ortam sıcaklığında en az 24 saat boyunca karıştırılmasını içerir. Tercihen, karışım daha sonra en az 24 saat, daha tercihen 48 saat, daha bile tercihen 72 saat boyunca bir ısıtma/soğutma çevrimine (60°C/oda sıcaklığı, 4 saat) tabi tutulmasını, bu şekilde oluşan katının filtrelenmesini, katının MTBE ile yıkanmasını ve vakum altında kurutulmasını içerir. Daha tercihen, karışım, ısıtma/soğutma çevrimi boyunca bir çalkalayıcı içerisinde bekletilir.

35

Buluşun başka bir özelliği, yukarıdaki işlem ile elde edilebilen veya elde edilen bir ürün ile ilgilidir.

5 *Kristal Hidroklorür Tuzu (Form H)

Buluşun tercih edilen bir düzenlemesinde, bileşiğin (I) kristal formu, bir hidroklorür tuzudur.

- 10 Tercihen kristal formu, 5.6 ± 0.2 , 8.6 ± 0.2 , 9.5 ± 0.2 , 10.9 ± 0.2 , 11.2 ± 0.2 , 12.7 ± 0.2 , 13.0 ± 0.2 , 14.3 ± 0.2 , 16.0 ± 0.2 , 17.3 ± 0.2 , 17.7 ± 0.2 , 18.8 ± 0.2 , 19.1 ± 0.2 , 20.3 ± 0.2 , 20.7 ± 0.2 , 22.9 ± 0.2 , 23.6 ± 0.2 , 24.5 ± 0.2 , 25.0 ± 0.2 , 25.5 ± 0.2 , 25.8 ± 0.2 , 26.4 ± 0.2 ve 29.1 ± 0.2 'den [Form H] seçilen 2[teta] değerlerinde iki veya daha fazla kırınım pikine sahip bir x-ışını toz kırınım paterni ile karakterize edilir. Daha tercihen,
- 15 kristal form, yukarıda belirtilen kırınım piklerinin 1, 2, 3, 4 22 veya 23'üne sahip olma durumuna göre karakterize edilir.

- Tercihen, kristal form bir x-ışını toz kırınım paterni ile karakterize edilir, burada pik pozisyonları büyük ölçüde, Şekil 19'te gösterilen veya Tablo 8'de listelenen paternin pik pozisyonları ile uyumludur.
- 20

- Tercihen, kristal form yaklaşık 51°C , yaklaşık 84°C , yaklaşık 97°C ve yaklaşık 144°C 'lik bir başlangıç sıcaklığında endotermik pikler gösteren, 20°C /dakikalık bir ısıtma hızında kaydedilmiş bir diferansiyel tarama kalorimetre izi ile karakterize edilir.
- 25

- Tercih edilen bir düzenlemede buluş, kristal formdaki bileşiğin (I) hidroklorür tuzunun (Form H) hazırlanmasına yönelik bir proses ile ilgilidir, söz konusu proses, hidroklorür tuzunun (Form H) metil t-bütil eterden (MTBE) kristalleştirilmesini içerir.

- 30 Buluşun bir diğer açısı, kristal formdaki bileşiğin (I) hidroklorik asit tuzunun hazırlanmasına yönelik bir proses ile ilgilidir, söz konusu proses aşağıdaki adımları içerir:

- (i) serbest baz formunda bileşiği (I), hidroklorik asidi ve metil t-bütil eteri (MTBE) içeren bir reaksiyon karışımının hazırlanması; ve
- 35

(ii) reaksiyon karışımından hidroklorik asit tuzunun izole edilmesi.

5 Tercihen, işlem, MTBE içerisindeki bir bileşik (I) ve hidroklorik asit karışımının ortam sıcaklığında karıştırılmasını içerir. Tercihen, karışım daha sonra en az 24 saat, daha tercihen 48 saat, daha bile tercihen 72 saat boyunca bir ısıtma/soğutma çevrimine (40°C/oda sıcaklığı, 4 saat) tabi tutulmasını, bu şekilde oluşan katının filtrelenmesini, katının MTBE ile yıkanmasını ve vakum altında kurutulmasını içerir. Daha tercihen, karışım, ısıtma/soğutma çevrimi boyunca bir çalkalayıcı içerisinde bekletilir.

10 Buluşun başka bir özelliği, yukarıdaki işlem ile elde edilebilen veya elde edilen bir ürün ile ilgilidir.

***Kristal Hidroklorür Tuzu (Form I)**

15 Tercih edilen diğer bir düzenlemede, hidroklorür tuzunun kristal formu, 4.9 ± 0.2 , 6.4 ± 0.2 , 7.5 ± 0.2 , 12.1 ± 0.2 , 14.4 ± 0.2 , 19.8 ± 0.2 , 21.5 ± 0.2 , 23.4 ± 0.2 ve 25.7 ± 0.2 'den [Form I] seçilen 2[teta] değerlerinde iki veya daha fazla kırınım pikine sahip bir x-ışını toz kırınım paterni ile karakterize edilir. Daha tercihen, kristal form, yukarıda belirtilen kırınım piklerinin 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 veya 9'üne sahip olma durumuna göre
20 karakterize edilir.

Tercihen, kristal form bir x-ışını toz kırınım paterni ile karakterize edilir, burada pik pozisyonları büyük ölçüde, Şekil 20'te gösterilen veya Tablo 9'de listelenen paternin pik pozisyonları ile uyumludur.

25

Tercihen, kristal form yaklaşık 98°C'lik ve yaklaşık 130°C'lik başlangıç sıcaklıklarında endotermik pikler gösteren, 20°C/dakikalık bir ısıtma hızında kaydedilmiş bir diferansiyel tarama kalorimetre izi ile karakterize edilir.

30 Tercih edilen bir düzenlemede buluş, kristal formdaki bileşiğin (I) hidroklorür tuzunun (Form I) hazırlanmasına yönelik bir proses ile ilgilidir, söz konusu proses, etil asetatтан hidroklorür tuzunun (Form I) kristalleştirilmesini içerir.

Buluşun bir diğer açısı, kristal formdaki bileşiğin (I) hidroklorik asit tuzunun hazırlanmasına yönelik bir proses ile ilgilidir, söz konusu proses aşağıdaki adımları içerir:

- 5 (i) serbest baz formunda bileşiği (I), hidroklorik asidi ve etil asetatı içeren bir reaksiyon karışımının hazırlanması; ve
- (ii) reaksiyon karışımından hidroklorik asit tuzunun izole edilmesi.

10 Tercihen, işlem, etil asetat içerisindeki bir bileşik (I) ve hidroklorik asit karışımının ortam sıcaklığında karıştırılmasını içerir. Tercihen, karışım daha sonra en az 24 saat, daha tercihen 48 saat, daha bile tercihen 72 saat boyunca bir ısıtma/soğutma çevrimine (40°C /oda sıcaklığı, 4 saat) tabi tutulur. Tercihen, bu şekilde oluşan katı filtrelendir, etil asetat ile yıkanır ve vakum altında kurutulur. Daha tercihen, karışım, ısıtma/soğutma çevrimi boyunca bir çalkalayıcı içerisinde bekletilir.

15 Buluşun başka bir özelliği, yukarıdaki işlem ile elde edilebilen veya elde edilen bir ürün ile ilgilidir.

***Kristal Hidrobromür Tuzu (Form J)**

20 Buluşun tercih edilen bir düzenlemesinde, bileşiğin (I) kristal formu bir hidrobromür tuzudur.

25 Tercihen, kristal form, $6,4 \pm 0,2$, $7,2 \pm 0,2$, $12,0 \pm 0,2$, $14,4 \pm 0,2$, $17,1 \pm 0,2$, $19,6 \pm 0,2$, $21,4 \pm 0,2$ ve $25,5 \pm 0,2$ 'den seçilen 2[teta] değerlerinde iki veya daha fazla kırınım pikine sahip olan bir x-ışını toz kırınım paterni ile karakterize edilir [Form J]. Daha tercihen, kristal form, yukarıda belirtilen kırınım piklerinin 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 veya 8'ine sahip olma durumuna göre karakterize edilir.

30 Tercihen, kristal form bir x-ışını toz kırınım paterni ile karakterize edilir, burada pik pozisyonları büyük ölçüde, Şekil 21'de gösterilen veya Tablo 10'de listelenen paternin pik pozisyonları ile uyumludur.

Tercih edilen bir düzenlemede kristal formu yaklaşık 138°C'lik sıcaklıklarda endotermik pik başlangıcını gösteren, dakikada 20°C'lik bir ısıtma hızında kaydedilen bir diferansiyel tarama kalorimetrisi izi ile karakterize edilir.

- 5 Tercih edilen bir düzenlemede buluş, kristal formdaki bileşiğin (I) hidrobromür asit tuzunun (Form J) hazırlanmasına yönelik bir proses ile ilgilidir, söz konusu proses, hidrobromür asidin (Form J) tuzunun etil asetatı kristalleştirilmesini içerir.

- 10 Buluşun bir diğer açısı, kristal formdaki bileşiğin (I) hidrobromür asit tuzunun hazırlanmasına yönelik bir proses ile ilgilidir, söz konusu proses aşağıdaki adımları içerir:

- (i) serbest baz formunda bileşiği (I), hidrobromik asidi ve etil asetatı içeren bir reaksiyon karışımının hazırlanması; ve
15 (ii) reaksiyon karışımından hidrobromik asit tuzunun izole edilmesi.

- Tercihen, işlem, etil asetat içerisindeki bir bileşik (I) ve hidrobromik asit karışımının ortam sıcaklığında karıştırılmasını içerir. Tercihen, karışım daha sonra en az 24 saat, daha tercihen 48 saat, daha bile tercihen 72 saat boyunca bir ısıtma/soğutma çevrimine (40°C/oda sıcaklığı, 4 saat) tabi tutulur. Tercihen, bu şekilde oluşan katı 20 filtrelenir, etil asetat ile yıkanır ve vakum altında kurutulur. Daha tercihen, karışım, ısıtma/soğutma çevrimi boyunca bir çalkalayıcı içerisinde bekletilir.

- 25 Buluşun başka bir özelliği, yukarıdaki işlem ile elde edilebilen veya elde edilen bir ürün ile ilgilidir.

***Kristal Hidrobromür Tuzu (Form K)**

- 30 Tercih edilen bir düzenlemede, bileşiğin (I) kristal formu, yaklaşık 51°C ve 90°C'lik sıcaklıklarda maksimum endotermik piki gösteren, dakikada 20°C'lik bir ısıtma hızında kaydedilen bir diferansiyel tarama kalorimetrisi izi ile karakterize edilir.

- Tercihen, kristal form, $5,7 \pm 0,2$, $16,4 \pm 0,2$, $17,7 \pm 0,2$, $18,4 \pm 0,2$, $19,6 \pm 0,2$, $20,5 \pm 0,2$, $24,1 \pm 0,2$, $25,3 \pm 0,2$, $26,0 \pm 0,2$ ve $28,1 \pm 0,2$ 'den seçilen 2[teta] değerlerinde iki 35 veya daha fazla kırınım pikine sahip olan bir x-ışını toz kırınım paterni ile karakterize

edilir [Form K]. Daha tercihen, kristal form, yukarıda belirtilen kırınım piklerinin 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 veya 10'una sahip olma durumuna göre karakterize edilir.

5 Tercihen, kristal form bir x-ışını toz kırınım paterni ile karakterize edilir, burada pik pozisyonları büyük ölçüde, Şekil 28'de gösterilen veya Tablo 17'de listelenen paternin pik pozisyonları ile uyumludur.

10 Tercih edilen bir düzenlemede kristal form, esas olarak Şekil 29'a uygun bir DSC/TGA izi ile karakterize edilir.

Buluşun bir diğer açısı, Form J hidrobromik asit tuzunun, 7 gün boyunca en az % 75 bağıl nemde en az 40°C sıcaklığa tabi tutulmasını içeren, kristal formdaki bileşiğin (I) (Form K) hidrobromür asit tuzunun hazırlanmasına yönelik bir proses ile ilgilidir.

15 Daha fazla tercih edildiği üzere buluş, bileşiğin (I) hidrobromür asit tuzunun (form K) kristal formda hazırlanmasına yönelik bir proses ile ilgilidir, söz konusu proses aşağıdaki adımları içerir:

20 (i) serbest baz formunda bileşiği (I), hidrobromik asidi ve etil asetatı içeren bir reaksiyon karışımının hazırlanması;

(ii) reaksiyon karışımından hidrobromik asit tuzunun (form J) izole edilmesi;

(iii) adımda (ii) elde edilen kristal hidrobromik asit tuzunun (form J), kristal hidrobromik asit tuzu (form K) verecek şekilde 40°C/%75 bağıl nemde saklanması.

25

Tercihen, adım (iii), kristal hidrobromik asit tuzunun (form J) uzun bir süre, daha tercihen en az 24 saat, daha tercihen 48 saat, daha bile tercihen 72 saat, daha bile tercihen en az 7 gün saklanmasını içerir. Kristal ürün daha sonra filtrelendir, yıkanır ve vakum altında kurutulur.

30

Buluşun başka bir özelliği, yukarıdaki işlem ile elde edilebilen veya elde edilen bir ürün ile ilgilidir.

***Kristal Mesilat Tuzu (Form L)**

35

Tercih edilen bir düzenlemede, bileşiğin (I) kristal formu, bir mesilat tuzudur.

5 Tercihen, kristal form, $6,3 \pm 0,2$, $7,9 \pm 0,2$, $12,5 \pm 0,2$, $13,4 \pm 0,2$, $14,6 \pm 0,2$, $15,9 \pm 0,2$, $16,5 \pm 0,2$, $17,5 \pm 0,2$, $18,1 \pm 0,2$, $18,7 \pm 0,2$, $19,3 \pm 0,2$, $20,0 \pm 0,2$, $20,6 \pm 0,2$, $20,9 \pm 0,2$, $21,7 \pm 0,2$, $22,6 \pm 0,2$, $23,8 \pm 0,2$, $24,5 \pm 0,2$, $25,1 \pm 0,2$, $25,5 \pm 0,2$, $26,1 \pm 0,2$, $27,5 \pm 0,2$, $29,1 \pm 0,2$, $29,7 \pm 0,2$ ve $30,3 \pm 0,2$ 'den seçilen 2[teta] değerlerinde iki veya daha fazla kırınım pikine sahip bir x-ışını toz kırınım paterni ile karakterize edilir [Form L]. Daha tercihen, kristal form, yukarıda belirtilen kırınım piklerinin 1, 2, 3, 4, 25'ine sahip olma durumuna göre karakterize edilir.

10

Tercihen, kristal form bir x-ışını toz kırınım paterni ile karakterize edilir, burada pik pozisyonları büyük ölçüde, Şekil 22'de gösterilen veya Tablo 11'de listelenen paternin pik pozisyonları ile uyumludur.

15

Tercihen, kristal form yaklaşık 126°C 'lik bir başlangıç sıcaklığında bir maksimum endotermik pik gösteren, $20^{\circ}\text{C}/\text{dakikalık}$ bir ısıtma hızında kaydedilmiş bir diferansiyel tarama kalorimetre izi ile karakterize edilir.

20

Tercih edilen bir düzenlemede kristal form, Şekil 30 ile büyük ölçüde uyumlu olmak üzere bir DSC/TGA izi ile karakterize edilir.

25

Tercih edilen bir düzenlemede buluş, bileşiğin (I) mesilat tuzunun kristal formda hazırlanmasına yönelik bir proses ile ilgilidir; söz konusu proses, meselat tuzu ile TBME'den kristalleştirilmesini içerir.

30

Daha fazla tercih edildiği üzere buluş, bileşiğin (I) mesilat tuzunun kristal formda hazırlanmasına yönelik bir proses ile ilgilidir, söz konusu proses aşağıdaki adımları içerir:

30

- (i) serbest baz formunda bileşiği (I), metansülfonik asidi ve TBME'yi içeren bir reaksiyon karışımının hazırlanması; ve
- (ii) reaksiyon karışımından mesilat tuzunun izole edilmesi.

35

Tercihen, işlem, TBME içerisindeki bir bileşik (I) ve metansülfonik asit karışımının ortam sıcaklığında en az 12 saat boyunca, daha tercihen en az 16 saat boyunca veya

en az 24 saat boyunca karıştırılmasını içerir. Tercihen, karışım daha sonra en az 40°C'ye ısıtılır ve en az 1 saat karıştırılır, ardından oda sıcaklığına soğutulur ve en az 12 saat karıştırılır. Tercihen, karışıma THF ilave edilir ve karıştırma işlemi en az 2 saat daha sürdürülür. Tercihen, karışım daha sonra en az 24 saat, daha tercihen 48 saat, 5 daha bile tercihen 72 saat boyunca bir ısıtma/soğutma çevrimine (40°C/oda sıcaklığı, 4 saat) tabi tutulur. Tercihen, karışıma TBME ilave edilir ve oluşan katı filtrelenir, TBME ile yıkanır ve vakum altında kurutulur. Daha tercihen, karışım, ısıtma/soğutma çevrimi boyunca bir çalkalayıcı içerisinde bekletilir.

10 Buluşun başka bir özelliği, yukarıdaki işlem ile elde edilebilen veya elde edilen bir ürün ile ilgilidir.

***Kristal Maleat Tuzu (Form M)**

15 Tercih edilen bir düzenlemede, bileşiğin (I) kristal formu bir maleat tuzudur.

Tercihen, kristal form, $3,8 \pm 0,2$, $7,6 \pm 0,2$, $8,5 \pm 0,2$, $10,8 \pm 0,2$, $11,4 \pm 0,2$, $12,2 \pm 0,2$, $15,2 \pm 0,2$, $15,8 \pm 0,2$, $17,0 \pm 0,2$, $18,0 \pm 0,2$, $18,8 \pm 0,2$, $19,4 \pm 0,2$, $20,3 \pm 0,2$, $21,6 \pm 0,2$, $22,6 \pm 0,2$, $23,6 \pm 0,2$, $24,3 \pm 0,2$, $24,8 \pm 0,2$, $26,0 \pm 0,2$, $27,2 \pm 0,2$, $27,9 \pm 0,2$, $28,2 \pm 0,2$, $28,8 \pm 0,2$, $29,9 \pm 0,2$, $30,2 \pm 0,2$, $31,7 \pm 0,2$, $32,7 \pm 0,2$ ve $33,2 \pm 0,2$ 'den seçilen 20 $2[\text{teta}]$ değerlerinde iki veya daha fazla kırınım pikine sahip bir x-ışını toz kırınım paterni ile karakterize edilir [Form M]. Daha tercihen, kristal form, yukarıda belirtilen kırınım piklerinin 1, 2, 3, 4, 5, 6.....veya 28'ine sahip olma durumuna göre karakterize edilir.

25

Tercihen, kristal form bir x-ışını toz kırınım paterni ile karakterize edilir, burada pik pozisyonları büyük ölçüde, Şekil 23'de gösterilen veya Tablo 12'de listelenen paternin pik pozisyonları ile uyumludur.

30 Tercihen, kristal form yaklaşık 116 °C'lik bir başlangıç sıcaklığında maksimum endotermik pik gösteren, 20°C/dakikalık bir ısıtma hızında kaydedilmiş bir diferansiyel tarama kalorimetre izi ile karakterize edilir.

Tercih edilen bir düzenlemede kristal form, Şekil 31 ile büyük ölçüde uyumlu olmak üzere bir DSC/TGA izi ile karakterize edilir.

5 Tercih edilen bir düzenlemede buluş, bileşiğin (I) maleat tuzunun kristal formda hazırlanmasına yönelik bir proses ile ilgilidir, söz konusu proses, TBME'den maleat tuzunun kristalleştirilmesini içerir.

10 Daha fazla tercih edildiği üzere buluş, bileşiğe (I) ait maleat tuzunun kristal formda hazırlanmasına yönelik bir proses ile ilgilidir, söz konusu proses aşağıdaki adımları içerir:

(i) serbest baz formunda bileşiği (I), maleik asidi ve TBME'yi içeren bir reaksiyon karışımının hazırlanması; ve

(ii) reaksiyon karışımından maleat tuzunun izole edilmesi.

15

Tercihen, işlem, TBME içerisindeki bir bileşik (I) ve maleik asit karışımının ortam sıcaklığında en az 12 saat boyunca, daha tercihen en az 16 saat boyunca karıştırılmasını içerir. Tercihen, bu şekilde oluşan katı filtrelendir, TBME ile yıkanır ve vakum altında kurutulur. Daha tercihen, karışım, ısıtma/soğutma çevrimi boyunca bir çalkalayıcı içerisinde bekletilir.

20

Buluşun başka bir özelliği, yukarıdaki işlem ile elde edilebilen veya elde edilen bir ürün ile ilgilidir.

25 ***Kristal Gentisat Tuzu (Form O)**

Tercih edilen bir düzenlemede, bileşiğin (I) kristal formu, bir gentisat tuzudur.

30 Tercihen, kristal form, $6,32 \pm 0,2$, $12,16 \pm 0,2$, $12,45 \pm 0,2$, $13,13 \pm 0,2$, $14,41 \pm 0,2$, $14,83 \pm 0,2$, $16,37 \pm 0,2$, $17,12 \pm 0,2$, $18,79 \pm 0,2$, $19,49 \pm 0,2$, $20,42 \pm 0,2$, $23,37 \pm 0,2$ ve $23,77 \pm 0,2$ 'den seçilen 2[teta] değerlerinde iki veya daha fazla kırınım pikine sahip bir x-ışını toz kırınım paterni ile karakterize edilir [Form O]. Daha tercihen, kristal form, yukarıda belirtilen kırınım piklerinin 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 veya 13'üne veya daha fazlasına sahip olma durumuna göre karakterize edilir.

35

Tercihen, kristal form bir x-ışını toz kırınım paterni ile karakterize edilir, burada pik pozisyonları büyük ölçüde, Şekil 24'de gösterilen veya Tablo 13'de listelenen paternin pik pozisyonları ile uyumludur.

- 5 Tercihen, kristal form yaklaşık 92°C'lik bir başlangıç sıcaklığında bir maksimum endotermik pik gösteren, 20°C/dakikalık bir ısıtma hızında kaydedilmiş bir diferansiyel tarama kalorimetre izi ile karakterize edilir.

- 10 Tercih edilen bir düzenlemede kristal form, Şekil 32 ile büyük ölçüde uyumlu olmak üzere bir DSC/TGA izi ile karakterize edilir.

Tercih edilen bir düzenlemede buluş, bileşiğe (I) ait gentisat tuzunun kristal formda hazırlanmasına yönelik bir proses ile ilgilidir, söz konusu proses, gentisat tuzunun asetonitrilden kristalleştirilmesini içerir.

15

Daha fazla tercih edildiği üzere buluş, bileşiğin (I) kristal formundaki (Form O) yumuşak tuzunun hazırlanmasına yönelik bir proses ile ilgilidir, söz konusu proses aşağıdaki adımları içerir:

- 20 (i) serbest baz formunda bileşiği (I), gentisik asidi ve etil asetatı içeren bir reaksiyon karışımının hazırlanması; ve
(ii) reaksiyon karışımından bileşiğin (I) gentisat tuzunun izole edilmesi;
(iii) adımda (ii) oluşturulan gentisat tuzunun asetonitrilden kristalleştirilmesi.

- 25 Tercihen, işlem, etil asetat içerisindeki bir bileşik (I) ve gentisik asit karışımının ortam sıcaklığında karıştırılmasını içerir. Tercihen, karışım daha sonra en az 24 saat, daha tercihen 48 saat, daha bile tercihen 72 saat boyunca bir ısıtma/soğutma çevrimine (40°C/oda sıcaklığı, 4 saat) tabi tutulur. Daha tercihen, karışım, ısıtma/soğutma çevrimi boyunca bir çalkalayıcı içerisinde bekletilir. Tercihen, karışım daha sonra en az 24 saat
30 boyunca yaklaşık 5°C'ye ve ardından en az 24 saat boyunca yaklaşık -18°C'ye soğutulur. Tercihen, adım (ii) oluşturulan gentisat tuzu vakum altında kurutulur ve asetonitrilden kristalleştirilir. Daha tercihen, adımda (ii) oluşturulan gentisat tuzuna asetonitril ilave edilir ve karışım en az 6 saat boyunca yaklaşık 26°C'de bir çalkalayıcı içerisinde bekletilir. Tercihen, karışım daha sonra en az 12 veya 16 saat boyunca

5°C'ye ve ardından en az 24 saat boyunca -18°C'ye soğutulur. Tercihen, formül (I) ile temsil edilen kristal gentisat tuzu, asetonitrilin yavaş buharlaştırılmasıyla elde edilir.

5 Buluşun başka bir özelliği, yukarıdaki işlem ile elde edilebilen veya elde edilen bir ürün ile ilgilidir.

***Kristal Fumarat Tuzu (Form P)**

10 Tercih edilen bir uygulamada bileşiğin (I) kristal formu bir fumarat tuzudur.

Tercihen, kristal form, $3,8 \pm 0,2$, $7,7 \pm 0,2$, $8,1 \pm 0,2$, $8,8 \pm 0,2$, $10,2 \pm 0,2$, $11,3 \pm 0,2$, $13,1 \pm 0,2$, $15,2 \pm 0,2$, $15,5 \pm 0,2$, $16,5 \pm 0,2$, $17,7 \pm 0,2$, $19,1 \pm 0,2$, $19,6 \pm 0,2$, $20,0 \pm 0,2$, $20,9 \pm 0,2$, $21,5 \pm 0,2$, $21,9 \pm 0,2$, $22,7 \pm 0,2$, $23,2 \pm 0,2$, $23,8 \pm 0,2$, $24,1 \pm 0,2$, $25,0 \pm 0,2$, $25,3 \pm 0,2$, $26,7 \pm 0,2$, $27,9 \pm 0,2$ ve $28,9 \pm 0,2$ 'den seçilen 2[teta] 15 değerlerinde iki veya daha fazla kırınım pikine sahip bir x-ışını toz kırınım paterni ile karakterize edilir [Form P]. Daha tercihen, kristal form, yukarıda belirtilen kırınım piklerinin 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7....veya 26'sına sahip olma durumuna göre karakterize edilir.

20 Tercihen, kristal form bir x-ışını toz kırınım paterni ile karakterize edilir, burada pik pozisyonları büyük ölçüde, Şekil 25'de gösterilen veya Tablo 14'de listelenen paternin pik pozisyonları ile uyumludur.

25 Tercihen, kristal form yaklaşık 140°C'lik bir başlangıç sıcaklığında bir maksimum endotermik pik gösteren, 20°C/dakikalık bir ısıtma hızında kaydedilmiş bir diferansiyel tarama kalorimetre izi ile karakterize edilir.

Tercih edilen bir uygulamada, kristal form, Şekil 33 ile büyük ölçüde uyumlu olan bir DSC/TGA ile karakterize edilir.

30 Tercih edilen bir uygulamada, buluş, bileşiğin (I) fumarat tuzunun kristal formda hazırlanması için bir işlem ile ilgili olup söz konusu işlem, fumarat tuzunun etil asetatın kristalleştirilmesini içerir.

35 Buluşun diğer bir özelliği, bileşiğin (I) fumarat tuzunun kristal formda hazırlanması için bir işlem ile ilgili olup söz konusu işlem aşağıdaki adımları içerir:

- (i) serbest baz formunda bileşiği (I), fumarik asidi ve etil asetatı içeren bir reaksiyon karışımının hazırlanması; ve
- (ii) reaksiyon karışımından fumarat tuzunun izole edilmesi.

5

Tercihen, işlem, etil asetat içerisindeki bir bileşik (I) ve fumarik asit karışımının ortam sıcaklığında en az 12 saat boyunca karıştırılmasını, daha tercihen en az 16 saat boyunca karıştırılmasını içerir. Tercihen, bu şekilde oluşan katı filtrelendir, etil asetat ile yıkanır ve vakum altında kurutulur.

10

Buluşun başka bir özelliği, yukarıdaki işlem ile elde edilebilen veya elde edilen bir ürün ile ilgilidir.

***Kristal L-Malat Tuzu (Form Q)**

15

Tercih edilen bir düzenlemede, bileşiğin (I) kristal formu, bir L-malat tuzudur.

20

Tercihen, kristal form, $6,7 \pm 0,2$, $8,6 \pm 0,2$, $9,3 \pm 0,2$, $11,0 \pm 0,2$, $12,7 \pm 0,2$, $13,6 \pm 0,2$, $14,1 \pm 0,2$, $15,1 \pm 0,2$, $15,8 \pm 0,2$, $16,5 \pm 0,2$, $17,8 \pm 0,2$, $18,7 \pm 0,2$, $19,5 \pm 0,2$, $19,8 \pm 0,2$, $21,2 \pm 0,2$, $22,5 \pm 0,2$, $23,5 \pm 0,2$, $24,9 \pm 0,2$ ve $25,7 \pm 0,2$ 'den seçilen 2[teta] değerlerinde iki veya daha fazla kırınım pikine sahip bir x-ışını toz kırınım paterni ile karakterize edilir [Form Q]. Daha tercihen, kristal form, yukarıda belirtilen kırınım piklerinin 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7....veya 19'sına sahip olma durumuna göre karakterize edilir.

25

Tercihen, kristal form bir x-ışını toz kırınım paterni ile karakterize edilir, burada pik pozisyonları büyük ölçüde, Şekil 26'de gösterilen veya Tablo 15'de listelenen paternin pik pozisyonları ile uyumludur.

30

Tercihen, kristal form yaklaşık 81°C 'lik bir başlangıç sıcaklığında bir maksimum endotermik pik gösteren, 20°C /dakikalık bir ısıtma hızında kaydedilmiş bir diferansiyel tarama kalorimetre izi ile karakterize edilir.

35

Tercih edilen bir düzenlemede kristal form, Şekil 34 ile büyük ölçüde uyumlu olmak üzere bir DSC/TGA izi ile karakterize edilir.

Tercih edilen bir düzenlemede buluş, bileşiğin (I) L-malat tuzunun kristal formda hazırlanmasına yönelik bir proses ile ilgilidir, söz konusu proses L- malat tuzunun etil asetatı kristalleştirilmesini içerir.

5

Buluşun bir diğer açısı, bileşiğin (I) L-malat tuzunun kristal formda hazırlanmasına yönelik bir proses ile ilgilidir, söz konusu proses aşağıdaki adımları içerir:

- (i) serbest baz formunda bileşiği (I), L-malik asidi ve etil asetatı içeren bir reaksiyon karışımının hazırlanması; ve
- (ii) reaksiyon karışımından L-malat tuzunun izole edilmesi.

10

Tercihen, işlem, etil asetat içerisindeki bir bileşik (I) ve L-malik asit karışımının ortam sıcaklığında en az 24 saat boyunca karıştırılmasını içerir. Tercihen, karışım daha sonra yaklaşık 40°C'lik bir sıcaklığa ısıtılır ve en az 1 saat karıştırılır, ardından oda sıcaklığına soğutulur ve en az 12 saat karıştırılır. Tercihen, karışım daha sonra en az 72 saat boyunca yaklaşık 5°C'ye soğutulur ve ardından en az 30 saat boyunca yaklaşık -18°C'ye soğutulur. Tercihen, karışım 1 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırılır, ardından bu şekilde oluşan katı filtrelenir, etil asetat ile yıkanır ve vakum altında kurutulur.

20

Buluşun başka bir özelliği, yukarıdaki işlem ile elde edilebilen veya elde edilen bir ürün ile ilgilidir.

25 *Kristal L-malat Tuzu (Form R)

Tercih edilen diğer bir düzenlemede kristal form, 6.77 ± 0.2 , 9.85 ± 0.2 , 12.19 ± 0.2 , 13.36 ± 0.2 , 13.59 ± 0.2 , 14.15 ± 0.2 , 15.88 ± 0.2 , 16.44 ± 0.2 , 17.33 ± 0.2 , 17.75 ± 0.2 , 19.73 ± 0.2 , 20.11 ± 0.2 , 20.50 ± 0.2 , 20.84 ± 0.2 , 21.30 ± 0.2 , 22.23 ± 0.2 , 23.27 ± 0.2 , 23.83 ± 0.2 , 24.19 ± 0.2 , 24.61 ± 0.2 , 25.18 ± 0.2 , 25.67 ± 0.2 , 26.03 ± 0.2 , 26.31 ± 0.2 , 26.91 ± 0.2 , 27.78 ± 0.2 , 28.76 ± 0.2 , 31.11 ± 0.2 , 32.35 ± 0.2 ve 33.24 ± 0.2 'den [Form R] seçilen 2[teta] değerlerinde iki veya daha fazla kırınım pikine sahip bir x-ışını toz kırınım paterni ile karakterize edilir. Daha tercihen, kristal form, yukarıda belirtilen kırınım piklerinin 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7....veya 30'una sahip olma durumuna göre karakterize edilir.

35

Tercihen, kristal form bir x-ışını toz kırınım paterni ile karakterize edilir, burada pik pozisyonları büyük ölçüde, Şekil 27'de gösterilen veya Tablo 16'de listelenen paternin pik pozisyonları ile uyumludur.

5

Tercihen, kristal form yaklaşık 104°C'lik bir başlangıç sıcaklığında bir maksimum endotermik pik gösteren, 20°C/dakikalık bir ısıtma hızında kaydedilmiş bir diferansiyel tarama kalorimetre izi ile karakterize edilir.

- 10 Tercih edilen bir düzenlemede kristal form, Şekil 35 ile büyük ölçüde uyumlu olmak üzere bir DSC/TGA izi ile karakterize edilir.

- 15 Tercih edilen bir düzenlemede buluş, bileşiğin (I) L-malat tuzunun (Form R) kristal formda hazırlanmasına yönelik bir proses ile ilgilidir; söz konusu proses, L-malat tuzunun (form Q) 7 gün boyunca en az % 75 bağıl nem altında en az 40°C'lik bir sıcaklığa tabi tutulmasını içerir.

- 20 Daha fazla tercih edildiği üzere buluş, bileşiğin (I) (Form R) L-malat tuzunun kristal formda hazırlanmasına yönelik bir proses ile ilgilidir, söz konusu proses aşağıdaki adımları içerir:

- (i) serbest baz formunda bileşiği (I), L-malik asidi ve etil asetatı içeren bir reaksiyon karışımının hazırlanması;
- (ii) reaksiyon karışımından L-malat tuzunun (form Q) izole edilmesi;
- 25 (iii) adımda (ii) elde edilen kristal L-malat tuzunun (form Q), kristal L-malat tuzu (form R) verecek şekilde 40°C/%75 bağıl nemde saklanması.

- 30 Tercihen, adım (iii), kristal hidrobromik asit tuzunun (form J) uzun bir süre, daha tercihen en az 24 saat, daha tercihen 48 saat, daha bile tercihen 72 saat, daha da tercihen en az 7 gün saklanmasını içerir. Kristal ürün daha sonra filtrelenir, yıkanır ve vakum altında kurutulur.

- Buluşun başka bir özelliği, yukarıdaki işlem ile elde edilebilen veya elde edilen bir ürün ile ilgilidir.

35

Terapötik Kullanım

Bileşiğin (I); proliferasyonu, transkripsiyonu ve sitoskelet organizasyonu regüle eden siklin bağımlı kinazlar üzerinde güçlü inhibe edici etkinlik sergilediği ispat edilmiş olup bu nedenle proliferatif bozuklukların (kanser ve alopesi gibi), immün aracılı ve enflamatuar hastalıkların (graft-versus-host hastalığı (GvHD), transplant rejeksiyonu ve psoriyazis gibi), otoimmün ve otoimmün aracılı bozuklukların (Hashimoto tiroiditi, pernisiyöz anemi, Addison hastalığı, tip I diyabet, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, dermatomiyozit, Sjögren sendromu, ilaca bağlı lupus eritematoz, multipl skleroz, miyasteni gravis, Reiter sendromu ve Grave hastalığı, pemfigus vulgaris gibi), böbrek rahatsızlıklarının (glomerulonefrit ve polikistik böbrek hastalığı gibi), kardiyovasküler rahatsızlıkların (restenoz ve kardiyomiyopati gibi), oftalmik bozuklukların (glokom, eksüdatif yaşa bağlı maküla dejenerasyonu ve proliferatif diyabetik retinopati gibi), nörodejeneratif bozuklukların (Alzheimer hastalığı ve felç gibi), psikiyatrik bozuklukların (manik depresif bozukluk gibi), viral bozuklukların (insan sitomegalovirüsü (HCMV), herpes simpleks virüsü tip 1 (HSV-1), insan immün yetmezlik virüsü tip 1 (HIV-1) ve varisella zoster virüsü (VZV) gibi), metabolik bozuklukların (tip II diyabet, diyabetik nöropati), ve solunum bozukluklarının (idiyopatik pulmoner fibroz, kistik fibroz ve kronik obstrüktif pulmoner bozukluk gibi) tedavisinde faydalı olduğu düşünülmektedir.

Dolayısıyla buluşun bir açısı, tıpta kullanılmak üzere yukarıda açıklandığı gibi bir kristal form ile ilgilidir.

Buluşun bir diğer açısı, yukarıda açıklandığı üzere, bir proliferatif bozukluğun önlenmesi veya tedavi edilmesinde kullanıma yönelik bir kristal form ile ilgilidir.

Buluşun bir diğer açısı, yukarıda açıklandığı üzere bir kristal formun, bir proliferatif bozukluğun önlenmesi veya tedavi edilmesine yönelik bir ilacın hazırlanmasında kullanılması ile ilgilidir.

Buluşun bir diğer açısı, bir proliferatif bozukluğun önlenmesi veya tedavi edilmesine yönelik bir yöntem ile ilgilidir, söz konusu yöntem, yukarıda açıklandığı üzere bir kristal formunun farmakolojik olarak etkili bir miktarının ihtiyaç duyan bir deneğe

uygulanmasını içerir. Tercihen, denek sıcakkanlı bir hayvandır, daha fazla tercih edildiği üzere bir insandır.

5 Burada kullanıldığı şekliyle “bir ilacın hazırlanması” ifadesi, yukarıda tarif edilen formlardan birinin veya daha fazlasının, bunların ayrıca başka anti-proliferatif ajanlar için bir tarama programında veya böyle bir ilacın üretiminin herhangi bir aşamasında kullanılmasına ilave olarak, doğrudan ilaç olarak kullanılmasını içerir.

10 Burada tanımlandığı şekilde, bu buluşun kapsamına giren bir anti-proliferatif etki, bir *in vitro* tüm hücre analizinde hücre proliferasyonunu inhibe etme kabiliyeti ile ortaya konabilir. Bu analizler kullanılarak, bir bileşiğin mevcut buluş bağlamında anti-proliferatif olup olmadığı tayin edilebilir.

15 Tercih edilen bir uygulama, buluşun bir veya daha fazla bileşiğinin, proliferatif bozuklukların tedavisinde kullanımıyla ilgilidir. Tercihen, proliferatif bozukluk bir kanser veya lösemidir. Proliferatif bozukluk terimi burada geniş bir anlamda, hücre döngüsünün kontrolünü gerektiren herhangi bir bozukluğu, örneğin, restenoz ve kardiyomiyopati gibi kardiyovasküler bozuklukları, polikistik böbrek hastalığı gibi genetik proliferatif hastalıkları içerecek şekilde kullanılır.

20

Tercih edilen bir uygulamada, proliferatif bozukluk bir katı tümördür.

Bir başka tercih edilen uygulamada, proliferatif bozukluk bir hematolojik kanserdir. Tercihen, hematolojik kanser lösemidir, daha tercihen ileri lösemiler veya 25 miyelodisplastik sendromlardır (MDS). Diğer örnekler akut miyelojenik lösemi (AML), akut lenfositik lösemi (ALL) veya kronik lenfositik lösemi (CLL) içerir.

Bir başka tercih edilen uygulamada, proliferatif bozukluk glomerülonefrit, romatoid artrit, sedef hastalığı ve kronik obstrüktif akciğer rahatsızlığı arasından seçilir.

30

Buluşa ait bileşikler, çeşitli oftalmik bozuklukların tedavisi için ilaçların hazırlanmasında da yararlıdır. Tercihen, oftalmik bozukluk glokom, eksudatif yaşa bağlı maküler dejenerasyon (AMD) veya proliferatif diyabetik retinopatidir (PDR).

35 **Farmasötik Bileşim**

Buluşun kristal formları bir ilaç olarak, tercihen proliferatif bozuklukların tedavisi veya önlenmesi için bir ajan olarak kullanıldığında, kristal form, tek başına veya kristal formun uygun bir farmakolojik olarak kabul edilebilir ekşiپیان(lar) ve/veya
5 seyreltici(ler), ve/veya taşıyıcı(lar) ile olan bir karışımı olarak uygulanabilir.

Dolayısıyla buluşun bir diğer açısı, yukarıda açıklandığı üzere bir kristal form ve farmasötik olarak kabul edilebilir bir seyreltici, ekşiپیان veya taşıyıcı içeren farmasötik bir bileşim ile ilgilidir.

10

Mevcut buluşa göre bileşimler; oral, topikal (örneğin sedef hastalığı için) veya parenteral uygulamaya yönelik tabletler, kapsüller, granüller, tozlar, şuruplar, enjeksiyonlar, merhemler, solüsyonlar, süspansiyonlar, aerosoller, haplar veya benzeri gibi birim dozaj formunda olabilir.

15

Farmasötik taşıyıcı, ekşiپیان veya seyreltici seçimi, planlanan uygulama yoluna ve standart farmasötik uygulamaya göre yapılabilir. Farmasötik bileşimler taşıyıcı, ekşiپیان veya seyreltici olarak veya bunlara ilave olarak herhangi bir uygun bağlayıcı(lar), kayganlaştırıcı(lar), süspanse edici(ler), kaplayıcı(lar), çözündürücü(ler)
20 içerebilir. Farmasötik bileşimler insan ve hayvan tıbbında insan veya hayvan kullanımına yönelik olabilir.

Farmasötik bileşimler; ekşiپیانlar, bağlayıcılar, parçalayıcılar, kaydırıcılar, stabilize ediciler, korrigentler, süspanse ediciler, seyrelticiler ve çözücüler gibi katkı maddeleri
25 kullanılarak bilinen bir şekilde hazırlanabilir.

Burada tarif edilen farmasötik bileşimlerin çeşitli formlarına yönelik bu gibi uygun ekşiپیانların örnekleri, "Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2nd Edition, (1994), Editör: A Wade ve PJ Weller" içerisinde bulunabilir. Bir ekşiپیanın örneği; laktoz,
30 sükroz, glikoz, manitol veya sorbitol gibi bir şeker türevini; mısır nişastası, patates nişastası, alfa-nişasta, dekstrin, karboksi metil nişasta gibi bir nişasta türevini; kristal selüloz, düşük oranda süstitüe hidroksipropilselüloz, hidroksipropilmetilselüloz, karboksimetil-selüloz, kalsiyum karboksimetilselüloz, iç çapraz bağlı sodyum karboksimetilselüloz gibi bir selüloz türevini; akasyayı; dekstranı; pullulanı; hafif silik
35 asit anhidrid, sentetik alüminyum silikat, magnezyum alüminat metasilikat gibi bir silikat

türevini; kalsiyum fosfat gibi bir fosfat türevini; kalsiyum karbonat gibi bir karbonat türevini; kalsiyum sülfat gibi bir sülfat türevini; vb.'yi içerir.

5 Terapötik kullanım için kabul edilebilir taşıyıcılar veya seyrelticiler farmasötik teknikte iyi bilinmektedir, ve örneğin Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co.'da (A. R. Gennaro edit., 1985) tarif edilmektedir. Uygun taşıyıcıların örnekleri laktozu, nişastayı, glikozu, metil selülozu, magnezyum stearatı, manitolü, sorbitolü, vb.'yi içerir. Uygun seyrelticilerin örnekleri etanolü, gliserolü ve suyu içerir.

10 Bir parçalayıcının bir örneği, daha önce tarif edilmiş olan bir ekspiyanı, sodyum çapraz-karmeloz, sodyum karboksimetil nişastası, çapraz bağlı polivinilpirolidon veya benzeri gibi kimyasal olarak modifiye edilmiş bir nişasta veya selüloz türevini içerir.

15 Farmasötik bileşimde koruyucular, stabilizatörler, boyalar ve hatta aromalandırıcılar bulunabilir. Koruyucuların örnekleri, sodyum benzoatı, sorbik asidi ve p-hidroksibenzoik asit esterlerini içerir. Antioksidanlar ve süspanse ediciler de kullanılabilir.

20 Bir stabilizatörün bir örneği; metilparaben, propilparaben gibi bir para-hidroksibenzoik asit ester türevini; klorobutanol, benzil alkol, fenetil alkol gibi bir alkol türevini; benzalkonyum klorürü; fenol, kresol gibi bir fenol türevini; timerosalı; asetik anhidriti; sorbik asidi; veya benzerlerini içerir. Bir korrigentinin bir örneği, hepsi olağan şekilde kullanılan tatlandırıcı, ekşitici ve aromalandırıcı maddeleri, vb.'yi içerir.

25 Bir çözücünün örneği suyu, etanolü, gliserini veya benzerini içerir.

Uygun bağlayıcıların örnekleri daha önce tarif edilen bir ekspiyanı; jelatini; polivinilpirolidonu; makrogolü; glikoz, anhidroz laktoz, serbest akışlı laktoz, beta-laktoz, mısır tatlandırıcıları gibi doğal şekerleri, akasya, kitre veya sodyum aljinat gibi doğal ve sentetik sakızları, karboksimetil selülozu ve polietilen glikolü içerir.

30 Bir kayganlaştırıcının bir örneği, talkı; stearik asidi; kalsiyum stearat, magnezyum stearat, sodyum stearat gibi bir metal stearat türevini; koloidal silikayı; veegumu; balmumu veya ispermeçet gibi bir balmumunu; borik asidi; bir glikolü; fumarik asit, adipik asit gibi bir karboksilik asit türevini; sodyum benzoat gibi bir sodyum karboksilatı; 35 sodyum sülfat gibi bir sülfatı; lösini; sodyum lauril sülfat gibi bir lauril sülfatı veya

magnezyum lauril sülfatı; silik asit anhidrit, silisik asit hidrat gibi bir silisik asit türevini; bir ekspiyan olarak yukarıda tarif edilen bir nişasta türevini; sodyum oleatı, sodyum asetatı, sodyum klorürü veya benzerlerini içerir.

5 Uygulama

Mevcut buluşun farmasötik bileşimleri oral, rektal, vajinal, parenteral, intramüsküler, intraperitoneal, intraarteriyel, intratekal, intrabronşiyal, subkütan, intradermal, intravenöz, nazal, bukkal veya sublingual uygulama yollarına uyarlanabilir.

10

Oral uygulamaya özel kullanım sıkıştırılmış tabletlerden, haplardan, tabletlerden, jelüllerden, damlalardan ve kapsüllerden ibarettir. Tercihen bu bileşimler doz başına 1 ila 250 mg ve daha tercihen 10 ila 100 mg etken madde ihtiva eder.

15

Diğer uygulama şekilleri intravenöz, intraarteriyel, intratekal, subkütan, intradermal, intraperitoneal veya intramüsküler olarak enjekte edilebilen, ve steril veya sterilize edilebilir solüsyonlardan hazırlanan solüsyonları veya emülsiyonları içerir. Bu buluşun farmasötik bileşimleri aynı zamanda fitiller, pesanlar, süspansiyonlar, emülsiyonlar, losyonlar, merhemler, kremler, jeller, spreyley, solüsyonlar veya toz pudralar formunda da olabilir.

20

Transdermal uygulamaya alternatif bir yol, bir deri yamasının kullanılmasıdır. Örneğin etken madde, polietilen glikollerin sulu bir emülsiyonundan veya sıvı parafinden meydana gelen bir kreme dahil edilebilir. Etken madde aynı zamanda, ağırlıkça %1 ila %10 arasındaki bir konsantrasyonda, gerekli olabilecek stabilizatörler ve koruyucular ile birlikte bir beyaz mumdan veya beyaz yumuşak parafin bazından meydana gelen bir merheme katıştırılabilir.

25

Enjekte edilebilir formlar, doz başına 10-1000 mg, tercihen 10-250 mg etken madde ihtiva edebilir.

30

Bileşimler birim dozaj formunda, yani bir birim dozu ya da bir birim dozun çoklu veya alt birimini ihtiva eden ayrı bölümler formunda formüle edilebilir.

35

Dozlam

Bileşiğin (I) kristal formunun dozu; semptom, vücut ağırlığı ve hastanın yaşı gibi faktörlere bağlı olacaktır. Uygun bir dozlam seviyesi günde 0,1 mg (tercihen 1 mg) ile günde 100 mg (tercihen 50 mg) arasındadır. Formül (I) ile temsil edilen bileşiğinin kristal formu ya tek bir birim dozaj olarak verilebilir ya da arzu edilirse, dozlam, hastanın semptomlarına bağlı olarak, gün boyunca bir ila birkaç kez uygulanan uygun alt birimlere bölünebilir.

Teknikte normal uzmanlığa sahip bir kişi, gereksiz deneme yapma gereği olmaksızın, vakaya uygulanacak hazır bileşimlerin birinin uygun bir dozunu kolaylıkla belirleyebilir. Tipik olarak, bir hekim, bireysel bir hasta için en uygun olan fiili dozlamı tayin edecektir ve bu dozlam, kullanılan spesifik bileşiğin aktivitesi, bu bileşiğin metabolik stabilitesi ve etki süresi, yaş, vücut ağırlığı, genel sağlık durumu, cinsiyet, uygulama şekli ve zamanı, boşaltım hızı, ilaç kombinasyonu, spesifik durumun şiddeti ve kişinin tedavi alması gibi çeşitli faktörlere bağlı olacaktır. Burada tarif edilen dozlamlar, ortalama bir vaka için örnek niteliğindedir. Elbette, daha yüksek veya daha düşük dozlam aralıklarından yararlanılan bireysel durumlar olabilir ve bunlar bu buluşun kapsamı içerisindedir.

Mevcut buluş, aşağıdaki şekillere dayalı olarak daha ayrıntılı tarif edilmektedir. Yıldız işareti (*) ile gösterilen şekiller sadece referans amacıyla verilmiştir.

*Şekil 1, Örnek 5.2 ile elde edilen şekilde bileşiğin (I) L-tartrat tuzunun E Formuna ait X-ışını toz kırınım paternini göstermektedir. Kırınım paterni, kristal ürünün bir PANalytical kırınım ölçeri kullanılarak ışınlanmasıyla elde edildi.

*Şekil 2, 20°C.dakika⁻¹'lik bir ısıtma hızında bir PerkinElmer DSC4000 kullanılarak elde edilen bileşiğin (I) L-tartrat tuzunun Form E'sine ait bir DSC termogramıdır. Maksimum pik, 182.40°C'de gözlenmektedir.

30

*Şekil 3, Örnek 4 ile elde edilen bileşiğin (I) L-tartrat tuzunun Form D'sine ait X-ışını toz kırınım paternini göstermektedir. Kırınım paterni, Bruker AXS C2 GADDS kullanılarak, kristal ürünün ışınlanması ile elde edildi.

*Şekil 4, 20°C.dakika⁻¹'lik bir ısıtma hızında Mettler DSC823e kullanılarak, Örnek 4 ile elde edilen bileşiğin (I) L-tartrat tuzunun Form D'sine ait bir DSC termogramıdır. Maksimum pik, 151.83°C'de gözlenmektedir.

- 5 Şekil 5, Örnek 1 ile elde edilen bileşiğin (I) kristal serbest bazına (Form A) ait X-ışını toz kırınım paternini göstermektedir. Kırınım paterni, kristal ürünün bir PANalytical kırınım ölçeri kullanılarak ışınlanmasıyla elde edildi.

- 10 Şekil 6, 20°C.dakika⁻¹'lik bir ısıtma hızında (maksimum pik 137,63°C'de gözlenmektedir) bir PerkinElmer Pyris 6 kullanılarak, Örnek 1 ile elde edilen bileşiğin (I) kristal serbest bazına (Form A) ait bir DSC termogramını (alt iz) göstermektedir. Üst iz, 20°C.dakika⁻¹'lik bir ısıtma hızında bir Pyris 1 TGA kullanılarak ölçülen aynı tuz TGA'sını göstermektedir. 250°C'ye kadar kayda değer bir kütle kaybı gözlenmemiş olup 369,39°C'de başlangıç gözlemlendi.

15

*Şekil 7, Örnek 2 ile elde edilen bileşiğin (I) sitrat tuzuna (Form F) ait X-ışını toz kırınım paternini göstermektedir. Kırınım paterni, Bruker AXS C2 GADDS kullanılarak, kristal ürünün ışınlanması ile elde edildi.

- 20 *Şekil 8, 10°C.dakika⁻¹'lik bir ısıtma hızında (maksimum pik 150,83°C ve 187,83°C'de gözlemlendi) Mettler DSC823e kullanılarak, Örnek 2 ile elde edilen bileşiğin (I) sitrat tuzuna (Form F) ait bir DSC termogramını (alt iz) göstermektedir. Üst iz, 10°C.dakika⁻¹'lik bir ısıtma hızında bir Mettler TGA/SDTA 851e kullanılarak elde edilmiş aynı tuz TGA'sını göstermektedir.

25

*Şekil 9, Örnek 3 ile elde edilen bileşiğin (I) benzensülfonik asit tuzuna (Form G) ait X-ışını toz kırınım paternini göstermektedir. Kırınım paterni, Bruker AXS C2 GADDS kullanılarak, kristal ürünün ışınlanması ile elde edildi.

- 30 *Şekil 10, 10°C.dakika⁻¹'lik bir ısıtma hızında (pik maksimum 153.00'da gözlemlendi) Mettler DSC823e kullanılarak, Örnek 3 ile elde edilen bileşiğin (I) benzensülfonik tuzuna (Form G) ait bir DSC termogramını (alt iz) göstermektedir. Üst iz, 10°C.dakika⁻¹'lik bir ısıtma hızında bir Mettler TGA/SDTA 851e kullanılarak elde edilmiş aynı tuz TGA'sını göstermektedir.

35

*Şekil 11, Örnek 7 ile elde edilen bileşiğin (I) fosfat tuzuna (Form B) ait X-ışını toz kırınım paternini göstermektedir. Kırınım paterni, Bruker AXS C2 GADDS kullanılarak, kristal ürünün ışınlaması ile elde edildi.

- 5 *Şekil 12, 10°C.dakika⁻¹'lik bir ısıtma hızında (maksimum pik 84,95 ve 123,93'te görüldü) Mettler DSC823e kullanılarak, Örnek 7 ile elde edilen bileşiğin (I) fosfat tuzuna (Form B) ait Form 1'in bir DSC termogramıdır (alt iz). Üst iz, 10°C.dakika⁻¹'lik bir ısıtma hızıyla bir Mettler TGA/SDTA 851e kullanılarak elde edilmiş aynı tuz TGA'sını göstermektedir.

10

*Şekil 13, Örnek 6 ile elde edilen bileşiğin (I) fosfat tuzuna (Form C) ait X-ışını toz kırınım paternini göstermektedir. Kırınım paterni, Bruker AXS C2 GADDS kullanılarak, kristal ürünün ışınlaması ile elde edildi.

- 15 *Şekil 14, 10°C.dakika⁻¹'lik bir ısıtma hızında (maksimum pik 86,50 ve 132,17'te görüldü) Mettler DSC823e kullanılarak, Örnek 6 ile elde edilen bileşiğin (I) fosfat tuzuna (Form C) ait Form 2'nin bir DSC termogramıdır. Üst iz, 10°C.dakika⁻¹'lik bir ısıtma hızıyla bir Mettler TGA/SDTA 851e kullanılarak elde edilmiş aynı tuz TGA'sını göstermektedir.

20

Şekil 15, bir Hiden Isochema nem soğurum analiz cihazı kullanılarak ölçülen, Form A için bir izoterm grafiğini (% ağırlık değişimine karşı % bağıl nem) göstermektedir.

- 25 Şekil 16, Form A'nın (%) ağırlık değişimine karşı zaman ve % bağıl nemi gösteren bir kinetik grafiğidir.

Şekil 17, GVS sonrası Form A'nın XRPD analizini göstermektedir.

- 30 Şekil 18, çözünürlük çalışması öncesi ve sonrası Form A'nın XRPD analizini göstermektedir.

*Şekil 19, Örnek 8 ile elde edilen bileşiğin (I) hidroklorür tuzuna (Form H) ait X-ışını toz kırınım paternini göstermektedir. Kırınım paterni, Bruker AXS D8 Advance kullanılarak, kristal ürünün ışınlaması ile elde edildi.

35

*Şekil 20, Örnek 9 ile elde edilen bileşiğin (I) hidroklorür tuzuna (Form I) ait X-ışını toz kırınım paternini göstermektedir. Kırınım paterni, Bruker AXS D8 Advance kullanılarak, kristal ürünün ışınlaması ile elde edildi.

5 *Şekil 21, Örnek 10 ile elde edilen bileşiğin (I) hidrobromür tuzuna (Form J) ait X-ışını toz kırınım paternini göstermektedir. Kırınım paterni, Bruker AXS D8 Advance kullanılarak, kristal ürünün ışınlaması ile elde edildi.

10 *Şekil 22, Örnek 12 ile elde edilen bileşiğin (I) mesilat tuzuna (Form L) ait X-ışını toz kırınım paternini göstermektedir. Kırınım paterni, Bruker AXS D8 Advance kullanılarak, kristal ürünün ışınlaması ile elde edildi.

15 *Şekil 23, Örnek 13 ile elde edilen bileşiğin (I) maleat tuzuna (Form M) ait X-ışını toz kırınım paternini göstermektedir. Kırınım paterni, Bruker AXS D8 Advance kullanılarak, kristal ürünün ışınlaması ile elde edildi.

20 *Şekil 24, Örnek 15 ile elde edilen bileşiğin (I) gentisat tuzuna (Form O) ait X-ışını toz kırınım paternini göstermektedir. Kırınım paterni, Bruker AXS D8 Advance kullanılarak, kristal ürünün ışınlaması ile elde edildi.

*Şekil 25, Örnek 16 ile elde edilen bileşiğin (I) fumarat tuzuna (Form P) ait X-ışını toz kırınım paternini göstermektedir. Kırınım paterni, Bruker AXS D8 Advance kullanılarak, kristal ürünün ışınlaması ile elde edildi.

25 *Şekil 26, Örnek 17 ile elde edilen bileşiğin (I) L-malat tuzuna (Form Q) ait X-ışını toz kırınım paternini göstermektedir. Kırınım paterni, Bruker AXS D8 Advance kullanılarak, kristal ürünün ışınlaması ile elde edildi.

30 *Şekil 27, Örnek 18 ile elde edilen bileşiğin (I) L-malat tuzuna (Form R) ait X-ışını toz kırınım paternini göstermektedir. Kırınım paterni, Bruker AXS D8 Advance kullanılarak, kristal ürünün ışınlaması ile elde edildi.

35 *Şekil 28, Örnek 11 ile elde edilen bileşiğin (I) bromür tuzuna (Form K) ait X-ışını toz kırınım paternini göstermektedir. Kırınım paterni, Bruker AXS D8 Advance kullanılarak, kristal ürünün ışınlaması ile elde edildi.

*Şekil 29, 10°C.dakika-1'lik bir ısıtma hızında (maksimum pik 74 ve 95°C'de gözlemlendi) Mettler DSC823e kullanılarak, Örnek 11 ile elde edilen bileşiğin (I) HBr tuzu Form K'sine ait bir DSC termogramını (alt iz) göstermektedir. Üst iz, 10°C.dakika-1'lik bir ısıtma hızında bir Mettler TGA/SDTA 851e kullanılarak elde edilmiş aynı tuz TGA'sını göstermektedir.

*Şekil 30, 10°C.dakika-1'lik bir ısıtma hızında (maksimum pik 132°C'de gözlemlendi) Mettler DSC823e kullanılarak, Örnek 12 ile elde edilen bileşiğin (I) mesilat tuzu Form L'sine ait bir DSC termogramını (alt iz) göstermektedir. Üst iz, 10°C.dakika-1'lik bir ısıtma hızında bir Mettler TGA/SDTA 851e kullanılarak elde edilmiş aynı tuz TGA'sını göstermektedir.

*Şekil 31, 10°C.dakika-1'lik bir ısıtma hızında (maksimum pik 123°C'de gözlemlendi) Mettler DSC823e kullanılarak, Örnek 13 ile elde edilen bileşiğin (I) maleat tuzu Form M'sine ait bir DSC termogramını (alt iz) göstermektedir. Üst iz, 10°C.dakika-1'lik bir ısıtma hızında bir Mettler TGA/SDTA 851e kullanılarak elde edilmiş aynı tuz TGA'sını göstermektedir.

*Şekil 32, 10°C.dakika-1'lik bir ısıtma hızında (maksimum pik 99°C'de gözlemlendi) Mettler DSC823e kullanılarak, Örnek 15 ile elde edilen bileşiğin (I) gentisat tuzu Form O'suna ait bir DSC termogramını (alt iz) göstermektedir. Üst iz, 10°C.dakika-1'lik bir ısıtma hızında bir Mettler TGA/SDTA 851e kullanılarak elde edilmiş aynı tuz TGA'sını göstermektedir.

25

*Şekil 33, 10°C.dakika-1'lik bir ısıtma hızında (maksimum pik 143°C'de gözlemlendi) Mettler DSC823e kullanılarak, Örnek 16 ile elde edilen bileşiğin (I) fumarat tuzu Form P'sine ait bir DSC termogramını (alt iz) göstermektedir. Üst iz, 10°C.dakika-1'lik bir ısıtma hızında bir Mettler TGA/SDTA 851e kullanılarak elde edilmiş aynı tuz TGA'sını göstermektedir.

30

*Şekil 34, 10°C.dakika-1'lik bir ısıtma hızında (maksimum pik 92°C'de gözlemlendi) Mettler DSC823e kullanılarak, Örnek 17 ile elde edilen bileşiğin (I) L-malat tuzu Form Q'suna ait bir DSC termogramını (alt iz) göstermektedir. Üst iz, 10°C.dakika-1'lik bir ısıtma

hızında bir Mettler TGA/SDTA 851e kullanılarak elde edilmiş aynı tuz TGA'sını göstermektedir.

5 *Şekil 35, 10°C.dakika-1'lik bir ısıtma hızında (maksimum pik 114°C'de gözlendi) Mettler DSC823e kullanılarak, Örnek 18 ile elde edilen bileşiğin (I) L-malat tuzu Form R'sine ait bir DSC termogramını (alt iz) göstermektedir. Üst iz, 10°C.dakika-1'lik bir ısıtma hızında bir Mettler TGA/SDTA 851e kullanılarak elde edilmiş aynı tuz TGA'sını göstermektedir.

10 *Şekil 36, 10°C.dakika-1'lik bir ısıtma hızında (maksimum pik 68, 87, 104 ve 148°C'de gözlendi) Mettler DSC823e kullanılarak, Örnek 8 ile elde edilen bileşiğin (I) HCl tuzu Form H'sine ait bir DSC termogramını (alt iz) göstermektedir. Üst iz, 10°C.dakika-1'lik bir ısıtma hızında bir Mettler TGA/SDTA 851e kullanılarak elde edilmiş aynı tuz TGA'sını göstermektedir.

15

*Şekil 37, 10°C.dakika-1'lik bir ısıtma hızında (maksimum pik 120 ve 139°C'de gözlendi) Mettler DSC823e kullanılarak, Örnek 9 ile elde edilen bileşiğin (I) HCl tuzu Form I'sına ait bir DSC termogramını (alt iz) göstermektedir. Üst iz, 10°C.dakika-1'lik bir ısıtma hızında bir Mettler TGA/SDTA 851e kullanılarak elde edilmiş aynı tuz TGA'sını göstermektedir.

20

*Şekil 38, 10°C.dakika-1'lik bir ısıtma hızında (maksimum pik 142°C'de gözlendi) Mettler DSC823e kullanılarak, Örnek 10 ile elde edilen bileşiğin (I) HBr tuzu Form J'sine ait bir DSC termogramını (alt iz) göstermektedir. Üst iz, 10°C.dakika-1'lik bir ısıtma hızında bir Mettler TGA/SDTA 851e kullanılarak elde edilmiş aynı tuz TGA'sını göstermektedir.

25

Mevcut buluş, aşağıdaki sınırlandırıcı olmayan Örneklere dayalı olarak daha ayrıntılı tarif edilmektedir. Yıldız işareti (*) ile gösterilen örnekler sadece referans amacıyla verilmiştir.

30

ÖRNEKLER

Cihaz ve Metodoloji Bilgileri

35

X-Işını Toz Kırınımı (XRPD)

Burada belirtilen tüm XRPD paternleri bakır K-alfa ışınması kullanılarak elde edilmektedir. Burada kullanılan şekliyle, ekli tarifnamede, şekillerde veya tablolarda tarif edilen XRPD değerleri yaklaşık değerleri ifade etmektedir. Tablolarda listelenmiş olan XRPD değerlerine atıfta bulunulduğu hallerde, bunlar, tablolarda listelenen pik şiddeti veya benzeri gibi diğer parametrelerden bağımsız olarak 2-teta değerlerini ifade etmektedir.

- 10 Fosfat (Form B, C), sitrat (Form F), benzensülfonik asit (Form G) ve L-tartrat (Form D) tuzlarına ilişkin XRPD, aşağıda tarif edildiği gibi bir Bruker AXS C2 GADDS kırınım ölçeri kullanılarak gerçekleştirildi.

- 15 Hidroklorür (Formlar H, I), hidrobromür (Formlar J, K), mesilat (Form L), maleat (Form M), gentisat (Form O), fumarat (Form P), ve L-malat (Formlar Q, R) tuzları üzerinde aşağıda tarif edildiği gibi bir Bruker AXS D8 Advance kırınım ölçer kullanılarak XRPD gerçekleştirildi. Bileşiğin (I) serbest bazı (Form A) ve L-tartrat tuzu (Form E) üzerinde, aşağıda tarif edildiği gibi PANalytical kırınım ölçer kullanılarak XRPD gerçekleştirildi.

20 Bruker AXS C2 GADDS

- Cu K α ışınması (40 kV, 40 mA), otomatik XYZ aşaması, otomatik numune yerleştirme için lazerli video mikroskobu ve bir HiStar 2-boyutlu alan detektörü kullanılarak bir Bruker AXS C2 GADDS kırınım ölçerinde X-Işını Toz Kırınım paternleri toplandı. X-ışını optikleri, 0.3 mm'lik iğne deliği kolimatörüyle birleştirilmiş çok katmanlı tekli bir Göbel aynadan oluşmaktadır. Işın demeti sapması, yani numunedeki X-ışını demetinin efektif boyutu yaklaşık 4 mm idi. 3.2°-29.7°'lik efektif bir 2 θ aralığı veren 20 cm'lik bir numune detektör mesafesi ile bir θ - θ sürekli tarama modu kullanıldı. Tipik olarak numune, 120 saniye boyunca X-ışınına maruz bırakıldı. Veri toplamak için kullanılan yazılım, GADDS for WNT 4.1.16 idi ve veriler Diffraction Plus EVA v 9.0.0.2 veya v 13.0.0.2 kullanılarak analiz edildi ve sunuldu.

Bruker AXS D8 Advance

Cu Ka ışıması (40kV, 40mA), θ -2 θ goniometre ve V4 ve kesit alma bölgeleri sapması, bir Ge monokromatörü ve bir Lynxeye detektörü kullanılarak Bruker D8 kırınım ölçer üzerinde X-Işın Toz Kırınım paternleri toplandı. Cihaz, onaylı bir Corundum standardı (NIST 1976) kullanılarak performans kontrolüne tabi tutuldu. Veri toplama için

5 kullanılan yazılım Diffrac Plus XRD Commander v2.5.0 idi ve veriler, Diffrac Plus EVA v 11.0.0.2 veya v 13.0.0.2 kullanılarak analiz edildi ve sunuldu. Aksi belirtilmediği sürece, bu cihaz üzerinde toplanan XRPD paternleri, XRPD pik listelerini üretmek için kullanıldı.

- 10 Numuneler, alındığı haliyle toz kullanılarak düz plaka numuneleri olarak ortam koşullarında yürütüldü. Yaklaşık 10 mg numune, perdahlanmış, sıfır arka planlı (510) silikon plaka içinde kesilmiş bir kaviteye yavaşça yerleştirildi. Numune, analiz esnasında kendi düzleminde döndürüldü. Veri toplama detayları şöyledir:
- Açısal aralık: 2 ila 42 °2 θ
 - 15 • Adım boyutu: 0,05 °2 θ
 - Toplama süresi: 0,5 s.adım-1

Ortam koşulları

- 20 Ortam koşulları altında yürütülen numuneler, herhangi bir öğütme yapmadan alındığı haliyle toz kullanılarak düz plaka numuneleri şeklinde hazırlandı. Yaklaşık 1-2 mg numune, düz bir yüzey elde edecek şekilde bir cam slayda hafifçe bastırıldı.

Ortam dışı koşullar

- 25 Ortam dışı koşullar altında yürütülen numuneler, ısı iletkeni bileşik olmadan bir silikon plakaya monte edildi. Numune daha sonra yaklaşık 10 °C.dakika⁻¹'lik bir ısıtma hızında uygun sıcaklığa kadar ısıtıldı ve daha sonra yaklaşık 1 dakika boyunca izotermal halde bekletildi, ardından veri toplama işlemi başlatıldı.

30

PANalytical X'Pert PRO

- Cu K α ışıması (45kV, 40mA), goniometre, odaklama aynası, sapma yarığı (1/2"), hem yakınsak hem ıraksak ışın demetinde (4mm) soller yarıkları (4 mm) ve bir PIXcel
- 35 detektörü kullanılarak bir PANalytical kırınım ölçer üzerinde X-Işın Toz Kırınım

paternleri toplandı. Veri toplama için kullanılan yazılım X'Pert Data Collector, sürüm 2.2f idi ve veriler X'Pert Data Viewer, sürüm 1.2d kullanılarak sunuldu.

Numuneler, ortam koşullarında yürütüldü ve alındığı haliyle toz numunesi kullanılarak
5 iletim folyosu XRPD ile analiz edildi. Yaklaşık 2-5 mg numune, bir poliimid (Kapton, 12.7 µm kalınlık) film üzerinde desteklenen 96 kademeli bir numune plakasına yerleştirildi. Veriler, sürekli tarama (hız: 0,146°/ s) yapılarak 3 - 40° 2 aralığında toplandı. Numuneler, parçacık örneklemesini maksimize etmek ve tercih edilen oryantasyon etkilerini minimize etmek amacıyla, veri toplama işlemi boyunca 2 mm.s⁻¹
10 'lik bir hızda x düzleminde ± 2 mm'lik osilasyona tabi tutuldu.

Nükleer Manyetik Rezonans (NMR)

Bir otomatik numune alma düzeneği ile teçhiz edilmiş olan ve bir DRX400 konsolu
15 tarafından kontrol edilen bir Bruker 400MHz cihazı üzerinde ¹H NMR spektrumları toplandı. Standart Bruker yüklü deneyleri kullanılarak Topspin v 1.3 (yama düzeyi 8) ile çalışan ICONNMR v4.0.4 (yapı 1) kullanılarak otomatik deneyler yapıldı. Rutin olmayan spektroskopi için, veriler tek başına Topspin kullanılarak elde edildi. Aksi belirtilmedikçe numuneler d6-DMSO içinde hazırlandı. ACD SpecManager v 9.09 (yapı 7703)
20 kullanılarak çevrim dışı analiz gerçekleştirildi.

Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (DSC)

Fosfat (Formlar B, C), sitrat (Form F), benzensülfonat (Form G), L-tartrat (Form D),
25 hidroklorür (Formlar H ve I), hidrobromür (Formlar J ve K), mesilat (Form L), maleat (Form M), gentisat (Form O), fumarat (Form P), L-malat (Formlar Q ve R) tuzları üzerinde, bir Mettler DSC 823e kullanılarak aşağıda tarif edildiği şekilde DSC çalışmaları gerçekleştirildi.

30 Serbest baz (Form A) bileşik (I) üzerindeki DSC çalışmaları, aşağıda tarif edildiği şekilde PerkinElmer Pyris 6 DSC kullanılarak yapıldı.

L-tartrat tuzu (Form E) üzerindeki DSC çalışmaları, aşağıda tarif edildiği şekilde PerkinElmer DSC 4000 DSC kullanılarak yapıldı.

Mettler DSC 823e

DSC verileri, 50 kademeli bir otomatik numune alma cihazı ile teçhiz edilmiş bir Mettler DSC 823e üzerinde toplandı. Cihazda, onaylı indiyum kullanılarak enerji ve sıcaklık kalibrasyonu yapıldı. Tipik olarak, her numunenin 0.5-3 mg'ı gözenekli bir alüminyum tava içinde, 10°C.dakika⁻¹ hızında 25°C'den 350°C'ye kadar ısıtıldı. Numune üzerinde 50 ml.dakika⁻¹ hızında azot süpürme işlemi sürdürüldü. Cihaz kontrol ve veri analizi yazılımı STARe v9.10 idi.

10 PerkinElmer Pyris 6 DSC/DSC 4000

Bir PerkinElmer Pyris 6 DSC veya DSC 4000 üzerinde DSC verileri toplandı. Cihazda, onaylı indiyum kullanılarak enerji ve sıcaklık tahkiki yapıldı. Önceden belirlenmiş miktarda bir numune (mg olarak) gözenekli bir alüminyum tavaya konuldu ve 20°C.dakika⁻¹ hızında 30°C'den 320°C'ye kadar ısıtıldı. Cihaz kontrol ve veri analizi yazılımı Pyris Software v9.0.1.0174 idi.

Termo-Gravimetrik Analiz (TGA)

20 Mettler TGA/SDTA 851e

TGA verileri, 34 kademeli bir otomatik numune alma cihazı ile teçhiz edilmiş bir Mettler TGA/SDTA 851e üzerinde toplandı. Cihazda, onaylı indiyum kullanılarak sıcaklık kalibrasyonu yapıldı. Tipik olarak, her numunenin 5-30 mg'ı önceden tartılmış olan bir alüminyum kaba yerleştirildi ve 10°C.dakika⁻¹ hızında ortam sıcaklığından 350°C'ye kadar ısıtıldı. Numune üzerinde 50 ml.dakika⁻¹ hızında bir azot süpürme işlemi sürdürüldü. Cihaz kontrol ve veri analizi yazılımı STARe v9.10 idi.

Pyris 1 TGA

30

TGA verileri, 20 kademeli bir otomatik numune alma cihazı ile teçhiz edilmiş bir Pyris 1 TGA üzerinde toplandı. Cihaz, onaylı indiyum kullanılarak kalibre edildi. Numunenin 6,329 mg'ı önceden tartılmış olan bir alüminyum kaba yerleştirildi ve 20°C.dakika⁻¹ (veya 40°C.dakika⁻¹) hızında ortam sıcaklığından 500 °C'ye kadar ısıtıldı. Numune

üzerinde 20 ml.dakika⁻¹ hızında azot süpürme işlemi sürdürüldü. Cihaz kontrol ve veri analizi yazılımı Pyris Software v9.0.1.0174 idi.

Polarize Işık Mikroskopisi (PLM)

5

Numuneler, görüntü yakalama için bir dijital video kameralı bir Leica LM / DM polarize ışık mikroskobu üzerinde incelendi. Her numunenin küçük bir miktarı, mümkün olduğunca tekli parçaları ayrıştırarak, immersiyon yağına yerleştirilmiş olan bir cam slayt üzerine kondu ve bir cam astar ile kapatıldı. Numune, bir λ sahte renk filtresine bağlı şekilde uygun bir büyütme ve kısmi polarize ışık altında görüntülendi.

10

Mikroskopi

Numuneler, görüntü yakalama için bir dijital video kameralı bir Leica DME polarize ışık mikroskobu üzerinde incelendi. Numunenin küçük bir miktarı, mümkün olduğunca tekli parçaları ayrıştırarak bir cam slayt üzerine kondu ve bir cam astar ile kapatıldı. Numune, kristalliği değerlendirmek amacıyla uygun büyütme (10x/0,22) ve tam polarize ışık altında görüntülendi.

15

20 Sıcak Fazlı Mikroskopi (HSM)

Sıcak Fazlı Mikroskopi, bir Mettler-Toledo MTFP82HT sıcak fazı ve görüntü yakalama için bir dijital video kamera ile kombine edilmiş Leica LM/DM polarize ışık mikroskobu kullanılarak gerçekleştirildi. Her numunenin küçük bir miktarı, mümkün olduğunca tekli parçaları ayrıştırarak bir cam slayt üzerine kondu. Numune, bir λ sahte renk filtresine bağlı şekilde uygun bir büyütme ve kısmi polarize ışık altında görüntülendi ve bir yandan da tipik olarak 10-20°C.dakika⁻¹ hızında ortam sıcaklığından ısıtıldı.

25

Gravimetrik Buhar Soğurumu (GVS)

30

SMS DVS Intrinsic

SMS Analysis Suite yazılımı ile kontrol edilen bir SMS DVS Intrinsic nem soğurma analizörü kullanılarak soğurma izotermi elde edildi. Numune sıcaklığı, cihaz kontrolleri ile 25°C'de muhafaza edildi. Nem, 200 ml.dakika⁻¹'lik bir toplam akış hızı ile

35

kuru ve ıslak azot akımları karıştırılarak kontrol edildi. Bağıl nem, numunenin yakınında bulunan kalibre edilmiş bir Rotronic probu (dinamik aralık %1,0-%100 bağıl nem) ile ölçüldü. Numunenin, % bağıl nemin bir fonksiyonu olarak ağırlık değişimi (kütle gevşemesi), mikro terazi (doğruluk $\pm 0,005$ mg) ile sürekli olarak izlendi. Tipik olarak, 5-20 mg numune, ortam koşullarında, darası alınmış bir hasır örgülü paslanmaz çelik sepete kondu.

Numune, %40 bağıl nem ve 25°C'de (tipik ortam koşulları) yüklendi ve boşaltıldı. Aşağıda ana hatlarıyla anlatıldığı şekilde bir nem soğurma izotermi gerçekleştirildi (1 tam çevrimli 2 tarama). Standart izoterm, %0,5-90'luk bir bağıl nem aralığında %10'luk bağıl nem adımlarıyla 25°C'de yapıldı.

SMS DVS Intrinsic Deneyleri için Yöntem Parametreleri:

Parametreler	Değerler
Absorpsiyon - Tarama 1	40 - 90
Desorpsiyon - Absorpsiyon - Tarama 2	85 - Kuru, Kuru - 40
Aralıklar (%bağıl nem)	10
Tarama Sayısı	2
Akış hızı (ml.dakika ⁻¹)	200
Sıcaklık (°C)	25
Kararlılık (C.dakika ⁻¹)	0,2
Soğurma Süresi (saat)	6 saat zaman aşımı

15

Numune, izoterm tamamlandıktan sonra geri alındı ve XRPD ile yeniden analiz edildi.

Hidden Isochema Nem Soğurma Analizörü (IGAsorp)

20 IGAsorp Systems Software V6.50.48 tarafından kontrol edilen bir Hidden Isochema Nem Soğurma Analizörü (IGAsorp) kullanılarak soğurma izotermi elde edildi. Numune sıcaklığı, cihaz kontrolleri ile 25°C'de muhafaza edildi. Nem, 250 ml.dakika⁻¹'lik bir toplam akış hızı ile kuru ve ıslak azot akımları karıştırılarak kontrol edildi. Cihaz, kalibre edilmiş üç Rotronic tuz çözeltisini ölçerek bağıl nem içeriği yönünden tahkik edildi

- (%10-50-88). Numunenin, % bağıl nemin bir fonksiyonu olarak ağırlık değişimi, mikro terazi (doğruluk $\pm 0,005$ mg) ile izlendi. Numunenin belirlenmiş bir miktarı ortam koşullarında, darası alınmış bir hasır örgülü paslanmaz çelik sepete kondu. Tam deney çevrimi, sabit bir sıcaklıkta (25°C) ve %10-90'lık bir bağıl nem aralığında %10'luk bağıl nem adımlarıyla yapılan iki taramadan (her nem düzeyi için 90 dakika) meydana geldi.

Karl Fischer Titrasyonu (KF) ile Su Tayini

- Her numunenin su içeriği, bir Mettler Toledo DL39 Coulometer üzerinde, Hydranal Coulomat AG reaktifi ve bir argon süpürme işlemi kullanılarak ölçüldü. Ağırlığı ölçülen katı numuneler, su girişini önlemek için bir contaya bağlı bir platin TGA tavası üzerindeki kaba aktarıldı. Titrasyon başına yaklaşık 10 mg numune kullanıldı ve tekrarlı tayinler yapıldı.

15 Termodinamik Suda Çözünürlük

- Suda çözünürlük, bileşiğin ana serbest formunun ≤ 10 mg.mL⁻¹'lik bir azami nihai konsantrasyonunu verecek şekilde HPLC kalitesinde su içinde yeterli bileşiğin süspanse edilmesi yoluyla tayin edildi. Süspansiyon 25°C'de 24 saat boyunca dengelendi ve ardından pH ölçüldü. Süspansiyon daha sonra bir cam elyaf C filtresinden 96 gözlü bir plakaya filtre edildi. Filtrat daha sonra 101 kat seyreltildi. DMSO içerisinde yaklaşık 0,1 mg.mL⁻¹'lik bir standart çözelti referans alınarak HPLC ile miktar tayini yapıldı. Standardın farklı hacimleri, seyreltilmiş ve seyreltilmemiş numune çözeltileri enjekte edildi. Çözünürlük, standart enjeksiyondaki ana pik ile aynı retansiyon süresinde bulunan pikin entegrasyonu ile tayin edilmiş pik alanlar kullanılarak hesaplandı.

Çözünebilirlik Ölçümleri için HPLC Yöntem Parametreleri

Yöntem tipi:	Dereceli elüsyon ile ters faz
Kolon:	Phenomenex Luna. C18 (2) 5µm 50 x 4,6 mm
Kolon Sıcaklığı (°C)	25
Standart Enjeksiyonlar (µl):	1, 2, 3, 5, 7, 10

Yöntem tipi:	Dereceli elüsyon ile ters faz		
Test Enjeksiyonları (µl):	1, 2, 3, 10, 20, 50		
Algılama:	260,80		
Dalgaboyu, Bant genişliği (nm):			
Akış Hızı (ml.dakika ⁻¹):	2		
Faz A:	Su içerisinde %Q1 TFA		
Faz B:	Asetonitril içerisinde %0,085 TFA		
Zaman çizelgesi:	Süre (dakika)	% Faz A	% Faz B
	0,0	95	5
	1,0	80	20
	2,3	5	95
	3,3	5	95
	3,5	95	5
	4,4	95	5

Analiz, bir diyot dizi detektörü ile teçhiz edilmiş ve ChemStation yazılımı vB.02.01-SR1'nin kullanıldığı Agilent HP1100 serisi bir sistem üzerinde gerçekleştirildi.

5 HPLC ile Kimyasal Saflık Tayini

Safılık analizi, bir diyot dizi detektörü ile teçhiz edilmiş ve ChemStation yazılımı vB.02.01-SR1'nin kullanıldığı Agilent HP1100 serisi bir sistem üzerinde gerçekleştirildi.

10 Kimyasal Saflık Tayinleri için HPLC Yöntemi Parametreleri

Numunenin Hazırlanması:	Asetonitril: su 1:1 (v/v) içerisinde 0,5mg.ml ⁻¹
Kolon:	Phenomenex Luna C18 (2), 150x4,6mm. 5µm
Kolon Sıcaklığı (°C)	25
Enjeksiyon (µl):	5

Algılama:	255, 90		
Dalgaboyu, Bant genişliği (nm):			
Akış Hızı (ml.dakika-1):	1		
Faz A:	Su içerisinde %0,1 TFA		
Faz B:	Asetonitril içerisinde %0,085 TFA		
Zaman çizelgesi:	Süre (dakika)	% Faz A	% Faz B
	0	95	5
	25	5	95
	25,2	95	5
	30	95	5

İyon Kromatografisi (IC)

Veriler, Ion Chromatography Net yazılımı v2.3 kullanılarak bir Metrohm 761 Sıkıştırma kromatografisi (katyonlar için) ve bir Metrohm 861 İleri Sıkıştırma kromatografisi (anyonlar için) üzerinde toplandı. Doğru şekilde tartılmış numuneler, DMSO içinde stok çözeltileri olarak hazırlandı ve testten önce ya DMSO ya da su ile 1:9 oranında seyreltildi. Analiz edilen iyonun bilinen konsantrasyonu standart çözeltiler ile karşılaştırılarak miktar tayini yapıldı.

10

Anyon Kromatografisi için PLC Yöntemi Parametreleri

Yöntem tipi	Anyon değişimi
Kolon:	Metrosep A Supp 5 - 250 (4,0 x 250 mm)
Kolon Sıcaklığı (°C):	Ortam
Enjeksiyon (µl):	20
Algılama:	İletkenlik detektörü
Akış Hızı (ml.dakika ⁻¹):	0,7
Elüent:	% 5 sulu aseton içinde 3,2 mM sodyum karbonat, 1,0 mM sodyum hidrojen karbonat.

pKa Tayini ve Tahmini

Tayin

- 5 Veriler, bir D-PAS eklentisine sahip bir Sirius GlpKa cihazı üzerinde toplandı. Ölçümler UV ile 25°C'de sulu çözeltide ve potansiyometri ile metanol su karışımlarında yapıldı. Titrasyon vasatı, 0,15 M KCl (sulu) ile iyon gücü yönünden ayarlandı (ISA). Metanol su karışımlarında bulunan değerler, bir Yasuda-Shedlovsky ekstrapolasyonu yoluyla %0 eş-çözücüye düzeltildi. Veriler, Refinement Pro yazılımı v2.2 kullanılarak düzeltildi.

10

Tahmin

pKa değerlerinin tahmini ACD pKa tahmin yazılımı v11 kullanılarak yapıldı.

15 Log P Tayini

Veriler, üç oktanol oranı kullanılarak bir Sirius GlpKa cihazı üzerinde potansiyometrik titrasyon ile toplandı: Log P, Log Pion ve Log D değerleri üretmek amacıyla iyonik kuvvetle ayarlı (ISA) su. Veriler, Refinement Pro yazılımı v2.2 kullanılarak düzeltildi.

- 20 Log P değerlerinin tahmini ACD v11 yazılımı kullanılarak yapıldı.

Bileşik Hazırlama

- 25 Bileşik (I), WO 2008/122767 (Cyclacel Limited) içerisinde tarif edilen metodolojiye uygun olarak hazırlanabilir.

Alternatif olarak Bileşik (I) aşağıdaki prosedür vasıtasıyla hazırlanabilir:

- 30 Etilen glikol (270mL) içerisindeki bir (4,6-dimetilpiridin-3-ilmetil)-(2-floro-9-izopropil 9H-pürin-6-il)-amin (30 g), (2R,3S)-3-amino-pentan-2-ol (29,5 g) ve DIEA (33,0 mL) çözeltisi gece boyunca azot altında 125°C'de ısıtıldı. (2R,3S) 3-amino-pentan-2-ol'ün (4,9g) diğer 0,5 eşdeğerleri ilave edildi ve reaksiyon 6 saat daha karıştırıldı. HPLC ile yapılan analiz, %1,9 oranında (4,6-dimetilpiridin-3-ilmetil)-(2-floro-9-izopropil 9H-pürin-6-il)-aminin kaldığını gösterdi. Bu nedenle reaksiyon, gece boyunca 125°C'de
- 35 karıştırılmaya bırakıldı. HPLC ile yapılan analiz şu an, sadece %0,35 oranında (4,6-

dimetilpiridin-3-ilmetil)-(2-floro-9-izopropil 9H-pürin-6-il)-aminin kaldığını gösterdi. Bu nedenle reaksiyon oda sıcaklığına soğutuldu ve etil asetat (2460mL) ilave edildi. Su (1320mL) ilave edildi ve fazlar ayrıldı. Sulu faz, etil asetat (2 x 2460mL) ile ekstrakte edildi ve birleştirilen organikler, su (2 x 2460mL) ile yıkandı, MgSO₄ üzerinde kurutuldu, 5 filtrelendi ve soyuldu. Flaş kolon kromatografisiyle yapılan saflaştırma (elüent olarak DCM içinde 1500g silika, %3 MeOH), bir beyaz katı olarak istenen ürünü verdi. Gece boyunca vakumlu bir fırında kurutma sonucunda %59 verimle bileşik (I) elde edildi (22,3 g, JCCA824). ¹H NMR, ürünün kimliğini teyit etti ve HPLC, % 99,16 oranında bir saflık verdi.

10

Örnek 1: Serbest Baz Bileşiğin (I) Form A verecek şekilde Kristalleştirilmesi

Bileşik (I), aşağıdaki yöntemle MTBE'den kristalleştirildi. MTBE (2 birim hacim) bileşiğe (I) ilave edildi ve geri akışa kadar ısıtıldı. Karışım, 30-60 dakika boyunca geri akışta 15 bekletildi ve ardından sıcaklık 50°C'ye düşürüldü (2 saat boyunca bekletildi) . Süspansiyon yavaş yavaş oda sıcaklığına soğumaya bırakıldı ve ardından filtrelendi ve MTBE (3 x 1 birim hacim) ile yıkandı. Katılar, istenen kristal serbest bazı verecek şekilde (kütle geri kazanımı %84,5, LC saflığı % 97,4) vakum fırınında 40°C'de 8 saat süreyle kurutuldu.

20

Form A ile ilgili XRPD bilgileri Tablo 1'de verilmiştir.

Form A üzerinde Gravimetrik Buhar Soğurumu

25 511,254mg numune, ortam koşullarında, darası alınmış bir hasır örgülü paslanmaz çelik sepete kondu. Tam deney çevrimi, sabit bir sıcaklıkta (25°C) ve %40-90'lık bir aralıkta %10'luk bağıl nem adımlarıyla yapılan iki taramadan (her nem düzeyi için 180 dakika) meydana geldi (sorpsiyon ve desorpsiyon). Yaklaşık 0,09mg'lık (~%0,8) kütle artışı ve bağıl neme göre yüzeysel alış ve kayıp, numunenin sadece yüzey nemi ile 30 sönmölenen bir higroskopik olmayan nitelik taşıdığını gösterir. Şekil 15, Form A için bir izoterm grafik verirken (% ağırlık değişimine karşı % bağıl nem), Şekil 16, % ağırlık değişimine karşı zaman ve % bağıl nemin kinetik bir grafiğini vermektedir. GVS uygulaması sonrası numunenin analizi, XRPD tarafından herhangi bir değişim olmadığını gösterdi (Şekil 17).

35

Form A'nın Termodinamik Suda Çözünürlüğü

Suda çözünürlük, bileşiğin ana serbest formunun $\leq 10 \text{ mg.mL}^{-1}$ 'lik bir azami nihai konsantrasyonunu verecek şekilde HPLC kalitesinde su içerisinde yeterli bileşiğin süspanse edilmesi yoluyla tayin edildi. Süspansiyon 24 saat boyunca 25°C 'de dengelendi. Süspansiyon daha sonra bir filtre içerisinde bir HPLC flakonuna filtrelendi. Filtrat daha sonra uygun bir oranda seyreltilti. 1 mL asetronitril/su (1:1) içerisinde 0,5 mg'lık bir standart çözelti baz alınarak HPLC ile miktar tayini gerçekleştirildi. Standardın farklı hacimleri, seyreltilmiş ve seyreltilmemiş numune çözeltileri enjekte edildi.

Çözünürlük, standart enjeksiyondaki ana pik ile aynı retansiyon süresinde bulunan pikin entegrasyonu ile tayin edilmiş pik alanlar kullanılarak hesaplandı. Suda çözünürlük değeri 0,329mg/mL olarak tayin edildi. Çözünürlük çalışması sonrası Form A'nın analizi XRPD tarafından herhangi bir değişim olmadığını gösterdi (Şekil 18).

15 *Örnek 2: Bileşiğin (I) Sitrat Tuzunun (Form F) Hazırlanması

Bileşik (I) (100mg, 0,25mmol, 1 eşdeğer), sitrik asit (49mg, 0,26mmol, 1,02 eşdeğer) ve etil asetat (1ml, 10 birim hacim), bir flakona dolduruldu ve 24 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı - yapışkan katının küçük bir yığını çözülmemiş halde kaldı.

Karışım, bir ısıtma/soğutma çevriminde 68 saat boyunca bir çalkalayıcıda (60°C /oda sıcaklığı, 4 saat) bekletildi. Elde edilen beyaz çökelti, vakumlu filtrasyon yoluyla izole edildi. EtOAc (2 x 500 μl , 2x5 birim hacim) ile yıkandı ve beyaz bir katı halinde sitrat tuzu verecek şekilde (53mg,%40 verim) 16 saat boyunca 30°C 'de bir vakumlu fırın içinde kurutuldu.

25

Sitrat tuzunun ^1H NMR spektrumu yapı ile uyumluydu ve sitrat anyonuna karşılık gelen bir diastereotop pikler kümesi mevcuttu. ^1H NMR analizi ayrıca rezidüel etil asetat varlığını teyit etti. XRPD analizi, maddenin kristal formda olduğunu teyit etti. DSC analizi iki endotermik olay gösterdi: 145°C başlangıçlı erime noktasına tekabül eden bir dik pik, ve 165°C başlangıçlı geniş spektrumlu olay. TGA analizi, erime öncesinde veya esnasında sıfır ağırlık kaybı ve bunun ardından 180°C üzerinde bozunma göstererek, DSC'de ikinci endotermik olayın muhtemelen bozunma olduğunu teyit etti. TGA analizi aynı zamanda maddenin bir solvat olmadığını kanıtladı.

30

Ürünün bir numunesi, 3 gün süreyle 25°C'de ve %94 bağıl nemde bir nem odasında bekletildi, ardından madde, sıvılaşmış olmamasına rağmen hafifçe yapışkandı. Bu maddenin XRPD analizi, ilk ürün için elde edilenle aynı paterni kayda değer bir amorf haloya sahip olacak şekilde gösterdi. Nem odasında 25°C'de ve %75 bağıl nemde 70

5 saat süreyle ikinci bir numune bekletildi, bu süre sonrasında numunenin değişmeden kaldığı görüldü ve bu madde için elde edilen XRPD paterni ilk ürünün paterniyle uyumluydu. Maddenin %70 bağıl nem üzerinde higroskopik olduğu ispat edilmesine rağmen GVS analizi, yüksek bağıl nemde hiçbir hidrat oluşmadığını teyit etti.

Sitrat tuzu ile ilgili XRPD bilgileri Tablo 3'te verilmiştir.

10

Sitrat tuzu için elde edilen sonuçların kısa açıklaması:

Erime başlangıcı	HPLC saflığı	Suda çözünürlük
145°C	%99,9	> 15 mg.ml ⁻¹

***Örnek 3: Bileşiğin (I) Benzensülfonik Asit Tuzunun (Form G) Hazırlanması**

15

Ortam şartlarında bir flakona bileşik (I) (100mg, 0,25mmol, 1 eşdeğer), benzensülfonik asit (41mg, 0,26mmol, 1,02 eşdeğer) ve *tert*-butil-metileter (1ml, 10 birim hacim) dolduruldu ve karıştırma işlemi başlatıldı, karışım hiç çözelti haline gelmedi. Karışım 30 dakika karıştırıldı, daha sonra numune, yapışkan katının kayda değer bir miktarını

20 ihtiva etti. Karışım 23,5 saat daha karıştırıldı ve hiçbir değişim sergilemedi. Karışım, bir ısıtma/soğutma çevriminde 68 saat boyunca bir çalkalayıcıda (60°C/oda sıcaklığı, 4 saat) bekletildi. Elde edilen beyaz çökelti, vakumlu filtrasyon yoluyla izole edildi, TBME (3 x 500µl, 3x5 birim hacim) ile yıkandı ve beyaz bir katı halinde benzensülfonik asit tuzu verecek şekilde (65mg,%47 verim) 16 saat boyunca 30°C'de bir vakumlu fırın

25 içinde kurutuldu.

Benzensülfonat tuzunun ¹H NMR spektrumu, açık bir şekilde benzensülfonata karşılık gelen aromatik pikler gösterdi. Öte yandan, bileşiğe (I) karşılık gelen piklerin büyük bir kısmı, muhtemelen sülfonik asit grubunun varlığından ötürü geniş multiplerler olarak görüldü, ve başarılı çalışmada soru işaretleri yarattı. Ayrıca, kayda değer miktarda

30 rezidüel TBME de görüldü, bunun solvattan ziyade bağlı olmayan bir çözücü olduğu düşünüldü. XRPD analizi, maddenin kristal formda olduğunu teyit etti. DSC analizi, başlangıç sıcaklığı 147°C olan sadece tek bir endotermik olay gösterdi, ve sıcak faz mikroskopisi bu olayın bir eriyik olduğunu teyit etti. TGA analizi, DSC'de bir endotermik

eşlik etmediği, 75 ila 120°C arasında %1,1'lik bir ağırlık kaybı sergilemiş olup bu kaybın, bağlı olmayan çözücü kaybından kaynaklandığı düşünülmekte, maddenin solvatlanmamış olduğunu ispat etmektedir. 25°C'de ve %94 bağıl nemde 2 saat boyunca bir nem odasında bekletme sonrası ürünün bir numunesinin sıvılaşması gözlemlendi. Ürünün ikinci bir numunesi, 70 gün süreyle 25°C'de ve %75 bağıl nemde bir nem odasında bekletildi, bu süre sonrasında numune hafifçe yapışkan hale geldi. Bu madde için elde edilen XRPD paterni, biraz daha büyük amorf halo olması dışında orijinal ürünün paterniyle uyumluydu.

10 Benzensülfonik asit tuzu ile ilgili XRPD bilgileri Tablo 4'te verilmiştir.

Benzensülfonik asit tuzu için elde edilen sonuçların kısa açıklaması:

Erime başlangıcı	HPLC saflığı	Suda çözünürlük
147°C	%98,9	> 20 mg.ml ⁻¹

15 ***Örnek 4: Bileşiğin (I) L-Tartrat Tuzunun (Form D) Hazırlanması**

Bileşik (I) (500mg, 1,26mmol, 1 eşdeğer), L-tartarik asit (193mg, 1,28mmol, 1,02 eşdeğer) ve etil asetat (5ml, 10 birim hacim), bir şişeye dolduruldu ve 2 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı, 1 saat içerisinde çökeltme meydana geldi. Beyaz çökelti, vakumlu filtrasyon yoluyla izole edildi, EtOAc (3 x 0,5ml, 2x1ml) ile yıkandı ve beyaz bir katı halinde L-tartrat tuzu verecek şekilde (565mg, %82 verim) 16 saat boyunca 40°C'de bir vakumlu fırın içinde kurutuldu.

Tartrat tuzunun ¹H NMR spektrumu yapı ile uyumluydu ve tartrat anyonuna karşılık gelen 4,31 ppm'de bir singlet sergiledi. XRPD analizi, maddenin kristal formda olduğunu teyit etti. DSC analizi, başlangıç sıcaklığı 147°C olan bir tekli endotermik olay gösterdi, ve sıcak faz mikroskopisi bu olayın bir eriyik olduğunu teyit etti. TGA analizi, erime öncesinde veya esnasında sıfır ağırlık kaybı ve ardından 200°C'nin üzerinde bozunma gösterdi, bu durum, bu maddenin bir solvat olmadığını ortaya koymaktadır.

Ürünün bir numunesi, 70 saat süreyle 25°C'de ve %94 bağıl nemde bir nem odasında bekletildi, ardından madde, sıvılaşmış olmamasına rağmen hafifçe yapışkandı. Bu maddenin XRPD analizi, asıl ürün için elde edilen paterne karşılık gelen bazı piklerin

var olduğunu gösterdi, öte yandan su alımından ötürü kayda değer bir amorf halonun olduğu da görüldü. Ürünün ikinci bir numunesi, 4 gün süreyle 25°C'de ve %75 bağıl nemde bir nem odasında bekletildi, bu süre sonrasında numune değişmedi. Bu madde için elde edilen XRPD paterni orijinal ürünün paterniyle uyumluydu. Maddenin %70

5 bağıl nem üzerinde higroskopik olduğu ispat edilmesine rağmen GVS analizi, yüksek bağıl nemde hiçbir hidrat oluşmadığını teyit etti.

L-tartrat tuzu (Form D) ile ilgili XRPD bilgileri Tablo 2'te verilmiştir.

10 **L-tartrat tuzuna (Form D) ait sonuçların kısa açıklaması:**

Erime başlangıcı	HPLC saflığı	Suda çözünürlük
147°C	%99,4	> 20 mg.ml ⁻¹

***Örnek 5: Bileşiğin (I) L-Tartrat Tuzunun (Form E) Hazırlanması**

15 ***Örnek 5.1**

(a) Bileşiğin (I) etanol (12 ml) içindeki bir Form D L-tartrat tuzu süspansiyonu (1,0 g) geri akışta ısıtıldı. Asetonitril (3 ml) bölümler halinde 30 dakika boyunca eklendi. Bu ilaveden sonra bir çözelti elde edilmedi. Bir çözelti elde edilinceye kadar daha fazla

20 etanol (4,5 ml) ve asetonitril (1 ml) kısımları ilave edildi. Çözelti perdahlanarak filtrelendi (sıcak), ardından 10°C/saat hızında oda sıcaklığına soğutuldu (~65°C'de kristallenme başladı). Gece boyunca oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra, oluşan katı filtrelendi, soğuk etanol (5 ml) ile yıkandı ve kurumaya bırakıldı. 50°C'de bir vakumlu fırında daha da kurutma yapılması beyaz bir kristal katı (0,725 g, %73) olarak istenen

25 ürünü verdi. ¹H NMR analizi, bir 1:1 tuzu teyit etti ve XRPD, Form E'yi teyit etti.

25°C'de bir çözünürlük araştırması, Form E için 43,905 mg/ml'lik bir çözünürlük gösterdi (sabit karıştırma ile suda 24 saat inkübe inkübasyon). Geride kalan katı kurutuldu ve XRPD analizi, sulu karışımdan sonra toz paterninde herhangi bir farklılık

30 göstermedi. Çözünürlük sonrası çözeltinin pH'si pH 5 oldu.

Form E için bir TGA çalışması da yapıldı (24 saat boyunca 100°C'de bekletildi). Sonuçlar, maddenin bu sıcaklıkta kararlı olduğunu gösterdi, ve TGA kararlılık çalışması

ardından yapılan XRPD analizi, toz pateminde herhangi bir farklılık olmadığını ortaya koydu.

L-tartrat tuzu (Form E) ile ilgili XRPD bilgileri Tablo 7'de verilmiştir.

5 *Örnek 5.2

Bileşiğin (I) etanol (120ml) içindeki bir Form D L-tartrat tuzu süspansiyonu (10,2g) 65°C'ye ısıtıldı. Asetonitril (20ml) ilave edildi ve süspansiyon 10 dakika süreyle geri akışta ısıtıldı, bu süre sonrasında bir çözelti elde edildi. Çözelti 2-3 saat boyunca oda sıcaklığına soğutuldu, ve ~50°C'de kristalleşme başladı. Oluşan süspansiyon gece boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Oluşan katı filtrelendi, etanol (10ml) ile yıkandı ve kurumaya bırakıldı. 50°C'de bir vakumlu fırında daha da kurutma yapılması beyaz bir kristal katı (8,76g, %88) olarak istenen ürünü verdi. ¹H NMR analizi, bir 1:1 tuzu teyit etti ve XRPD, Form E'yi teyit etti.

15

*Örnek 5.3 - Sulu Karışım Dönüşümü

Bileşiğin (I) L-Tartrat tuzunun Form E'si ayrıca dört farklı çözücünden (etil asetat, IPA, IMS veya asetonitril) sulu karışım dönüşümü yapılarak hazırlandı. D: Form E L-Tartrat tuzunun ağırlıkça bir 1:1 karışımı (toplam 200 mg) 2 ml çözücü içerisinde 48 saat boyunca 45°C'de ısıtıldı, ardından filtrasyon ve analiz yapıldı. Her sulu karışımda Form E üretildi (safılık ≤%98).

20

*Örnek 5.4 - Ekim

25

Bileşiğin (I) etanol (120ml) içindeki bir Form D L-tartrat tuzu süspansiyonu (10,2g) 65°C'ye ısıtıldı. Asetonitril (20ml) ilave edildi ve süspansiyon 10 dakika süreyle geri akışta ısıtıldı. Karışım, HPLC filtre firtileri içerisinde perdahlanarak filtrelendi. İşlem sırasında çökeltme gözlenmedi. Madde daha sonra geri akıştan soğutuldu ve her 1,5 saatte 10°C hızında soğutulularak 70°C'de Form E L-tartrat tuzu (yukarıda hazırlandığı gibi) ekildi. İlk tohum tamamen çözüldü ve ekim işlemi 60°C'de tekrarlandı. Tohum kaldı ve çözelti çok sönük opak bir faza dönüştü. Yaklaşık 50°C'de kristalleşme başladı. %80'lik bir izole edilmiş madde verimi elde edildi.

30

35 *Örnek 5.5 - Bileşiğin (I) Serbest Bazından Oluşum

CYC065 serbest baz Form A'sı (0,2 g), etanol (9 birim hacim, 1,8 mL) içerisinde çözüldü ve geri akışta ısıtıldı. Su (1,7 birim hacim, 0,34 mL) / etanol (1 birim hacim, 0,2 mL) içerisindeki bir tartarik asit çözeltisi (1 eşdeğer, 0,076 g) sıcaklık geri akışta muhafaza edilerek damla damla ilave edildi. Elde edilen çözelti daha sonra perdahlanarak filtrelendi ve ardından 70°C'ye soğutuldu. Bulanık bir çözelti verecek şekilde bir Form E tohumu ilave edildi. Yığın, 1 saat süreyle 70°C'de karıştırıldı ve ardından oda sıcaklığına soğutuldu. Oda sıcaklığında 2 saat karıştırıldıktan sonra katı filtrelendi, etanol (2 x 0,5 mL) ile yıkandı ve kurumaya bırakıldı. 50°C'de bir vakumlu fırında daha da kurutma işlemi yapılması beyaz bir kristal katı (0,2g, %72) olarak CYC065-L-tartrat tuzu Form E'sini verdi. 1H NMR, bir 1:1 tuz çözeltisini teyit etti ve HPLC, %97,97 oranında bir saflık değeri gösterdi. XRPD ve DSC Form E'yi teyit etti.

***Örnek 6: Bileşiğin (I) Fosfat Tuzunun (Form C) Etanolden Hazırlanması**

Bileşiğin (I), oda sıcaklığında bir soğuk su banyosu içerisinde bir etanol (6,5ml, 10 birim hacim) içindeki bir karıştırma çözeltisine (650 mg, 1,64 mmol, 1 eşdeğer), 2 dakika boyunca su (%85 w/w) içindeki bir fosforik asit çözeltisi (192µl, 1,67mmol, 1,02 eşdeğer) ilave edildi, karışım, ekleme işlemi boyunca açık sarı bir çözelti olarak kaldı. Su banyosu uzaklaştırıldı ve karışım 2 saat süreyle oda sıcaklığında karıştırıldı, ve elde edilen beyaz çökelti, vakumlu filtrasyon yoluyla izole edildi, etanol (2 x 1,3ml, 2x2 birim hacim) ile yıkandı ve beyaz bir katı halinde fosfat tuzu verecek şekilde (641 mg, %66 verim) 16 saat boyunca 40°C'de bir vakumlu fırın içinde kurutuldu.

Ürün için elde edilen XRPD paterni, IPA'dan kristalleştirilen (bkz, Örnek 7) ilgili maddeye özdeş olmasa da benzerdi. Bu sonuçlar, etanolden yapılan kristalleştirmenin, IPA'dan yapılan kristalleştirmeye göre, elde edilen fosfat tuzunun farklı bir polimorfunu verdiğini göstermektedir. DSC analizi, başlangıç sıcaklıkları 67°C ve 125°C olan iki geniş çaplı endotermik olay gösterdi. İlk endoterm, IPA'da oluşan maddenin (bkz, Örnek 7) DSC izleri içerisinde gözlenen birinci olaya benzerdi. Şaşırtıcı şekilde, ikinci endoterm, yine farklı bir katı formun varlığını düşündürecek şekilde, IPA'dan elde edilen benzer maddeye göre (116°C) kayda değer derecede daha yüksek bir başlangıç sıcaklığına (123°C) sahip oldu.

Elde edilen ^1H NMR spektrumu yapı ile uyumluydu ve küçük miktarda bir rezidüel etanol gösterdi.

5 TGA analizi, DSC içerisindeki birinci endoterme karşılık gelen 45°C ile 98°C arasında %2,9'luk bir ağırlık kaybı göstererek, DSC'de gözlenen ilk endotermin bağlı çözücü kaybindan kaynaklandığını teyit etti. Bu aşamada, bu çözücü kaybının IPA kaybindan mı, su kaybindan mu yoksa her ikisinin bir karışımından mı kaynaklandığı teyit edilmedi. TGA analizi, DSC'de gözlenen ikinci olay ile bağlantılı herhangi bir ağırlık kaybı göstermezken bunu takiben 220°C 'de bozunma gösterdi. Sıcak fazlı mikroskopi, 10 DSC'de gözlenen ikinci endotermin bir eriyik olduğunu teyit etti.

25 $^\circ\text{C}$ 'de GVS analizi yapıldı ve bu analiz, %60 ile %90'lık bağıl nem arasında ağırlıkça %0,5'lik bir kademeli artış gözlemlendiğinden, maddenin higroskopik olmadığını gösterdi. %10 ile %0'lık bağıl nem arasında %0,5'lik bir ağırlık kaybı gözlenmiş olup bu değer, 15 TGA'da gözlenen ağırlık kaybindan küçüktür.

DSC'de gözlenen çözücü kaybının bir form değişiminden mi kaynaklandığını açığa kavuşturmak amacıyla bir Form C numunesi üzerinde değişken sıcaklıklı XRPD analizi yapıldı. Numune her sıcaklığa ısıtıldı, 3 dakika boyunca dengelenmeye bırakıldı ve bir 20 XRPD paterni toplandı. Madde 10'ar derecelik artışlarla 100°C 'ye getirildi, bir patern toplandı, numune 15 dakika boyunca 100°C 'de bekletildi ve ikinci bir patern toplandı. Numune oda sıcaklığına geri soğutuldu ve nihai bir referans paterni elde edildi.

Hem soğutma öncesinde hem de soğutma sonrasında oda sıcaklığında elde edilen 25 XRPD paternleri ile 100°C 'de elde edilen patern arasında hafif değişiklikler gözlemlendi. Bu durum, çözücü kaybının formda bir değişime yol açtığını ve bu işlemin, hava varlığında tersine çevrilebilir olduğunu ortaya koymaktadır. Numune VT XRPD analizine girdikten sonra yapılan DSC analizi, başlangıç sıcaklığı 67°C ve 124°C olan iki geniş çaplı endoterm gösterdi ve VT XRPD deneyine girmeden önce numune için 30 elde edilmiş olan DSC iziyle benzeşti. Bu sonuç, çözücü kaybının havada tersine çevrilebilir olduğunu teyit etmekte, böylece ürünün, ortam koşulları altında bir alkolik solvat olarak değil bir hidrate form olarak bulunduğuna işaret etmektedir.

Bu hipotezi daha da güçlendirmek amacıyla, bir ısıtma/soğutma ısıtma DSC analizi 35 yapıldı. Bu deneyde bir ürün numunesi 100°C 'ye ısıtıldı, 10 dakika bekletildi, 30°C 'ye

soğutuldu, 5 dakika bekletildi ve daha sonra yine 250°C'ye ısıtıldı. Beklendiği gibi, ilk ısı, su kaybına karşılık gelen istenen endotermi gösterdi. İkinci ısı, anhidröz formun erimesine karşılık gelen tekli bir endoterm sergilemiş olup böylece, su kaybının, bir inert azot atmosferi altında tersine çevrilebilir olduğunu teyit etmektedir.

5

Etanolden hazırlanan fosfat tuzu (Form C) ile ilgili XRPD bilgileri Tablo 5'te verilmiştir.

Etanolden hazırlanan fosfat tuzuna ait sonuçların kısa açıklaması:

Dehidrasyon başlangıcı	Erime başlangıcı	TGA ağırlık kaybı	HPLC saflığı	Suda çözünürlük	% H ₂ O Karl Fischer
68°C	123°C	2,8	%99,6	> 20mg.ml ⁻¹	3,5

10

Tüm rezidüel etanol, ya 24 saat süreyle 60°C'de (76mg skala, Numune A) ya da 68 saat süreyle 50°C'de (346mg skala, Numune B) vakum içerisinde kurutularak uzaklaştırıldı. ¹H NMR, HPLC saflık, XRPD ve DSC analizlerinin tümü, kuru maddelerin başlangıç ürününe benzeşik olduğunu ve kurutma işlemi esnasında bozunmadığını teyit etti. Su eşdeğerlerini hesaplamak için TGA ve Karl Fischer analizleri kullanıldı.

15

	Dehidrasyon başlangıcı	Erime başlangıcı	TGA ağırlık kaybı	HPLC saflığı	Eşdeğer H ₂ O	% H ₂ O Karl Fischer
Numune A	67°C	122°C	2,5	%99,6	0,83	-
Numune B	70°C	123°C	2,4	-	0,82	3,0

*Örnek 7: Bileşiğin (I) Fosfat Tuzunun (Form B) Propan-2-ol'den Hazırlanması

20

Bileşiğin (I), oda sıcaklığında bir soğuk su banyosu içerisinde bir izopropanol (5 ml, 10 birim hacim) içindeki bir karıştırma çözeltisine (500mg, 1.26mmol, 1 eşdeğer), 2-3 dakika boyunca su (%85 w/w) içindeki bir fosforik asit çözeltisi (147µl, 1,28mmol, 1,02 eşdeğer) ilave edildi. Ekleme esnasında bir disk şeklinde yapışkan beyaz bir madde oluştu. Karışım 30 dakika kuvvetli şekilde karıştırıldı, bu süre sonrasında karışım koyu sarı bir çamur haline geldi ve karıştırma zayıfladı. Ayrıca 750 µl IPA ilave edildi ve karışım 1 saat daha karıştırıldı. Elde edilen beyaz çökelti vakumlu filtrasyon yoluyla

25

izole edildi, IPA (2x1,5 ml, 2x3 birim hacim) ile yıkandı ve emiş altında kurutuldu. Kek içerisinde malzemenin iki farklı tipi belirgin olarak görüldü - dış taraf etrafında kuru beyaz bir toz halinde katı, ve ortada yapışkan, beyazımsı bir katı. Kuru katı, beyaz bir katı olarak fosfat tuzu verecek şekilde (110mg, %15 verim) izole edildi.

5

Ürünün ^1H NMR spektrumu yapı ile uyumluydu, ayrıca az miktarda bir rezidüel IPA da fark edildi. XRPD, ürünün kristal formda olduğunu teyit etti. DSC izi, başlangıç sıcaklıkları 67°C ve 116°C olan iki olay gösterdi ve TGA, DSC içerisindeki ilk endotermik olay esnasında bağlı çözücü kaybına karşılık gelen 45°C ile 98°C arasında %2,6'lık bir ağırlık kaybı sergiledi. Bu aşamada, bu çözücü kaybının IPA kaybindan mı, su kaybindan mu yoksa her ikisinin bir karışımından mı kaynaklandığı teyit edilmedi. TGA, DSC'deki ikinci olay ile bağlantılı herhangi bir ağırlık kaybı göstermezken bunu takiben 220°C 'de bozunma gösterdi. Sıcak fazlı mikroskopi, DSC'de gözlenen ikinci endotermin bir eriyik olduğunu teyit etti.

10

15

Propan-2-ol'den hazırlanan fosfat tuzu (Form B) ile ilgili XRPD bilgileri Tablo 6'da verilmiştir.

Propan-2-ol'den hazırlanan fosfat tuzuna ait sonuçların kısa açıklaması:

20

Dehidrasyon başlangıcı	Erime başlangıcı	TGA ağırlık kaybı	HPLC saflığı
67°C	116°C	%2,6	%99,5

25

DSC'de gözlenen çözücü kaybının bir form değişiminden mi kaynaklandığını açığa kavuşturmak amacıyla ürün üzerinde değişken sıcaklıklı XRPD analizi yapıldı. Numune her sıcaklığa ısıtıldı, 3 dakika boyunca dengelenmeye bırakıldı ve bir XRPD paterni toplandı. Madde 10'ar derecelik artışlarla 100°C 'ye getirildi, bir patern toplandı, daha sonra numune 15 dakika boyunca 100°C 'de bekletildi ve ikinci bir patern toplandı. Numune oda sıcaklığına geri soğutuldu ve nihai bir referans paterni elde edildi.

30

Oda sıcaklığında ve 100°C 'de elde edilen XRPD paternlerinde sadece oldukça küçük değişiklikler olurken öte yandan, yeniden oda sıcaklığına soğutma sonrası farkların ortadan kaybolması itibariyle bunların tersine çevrilebilir olduğu görülmektedir.

VR XRPD analizinden hareketle, ürünün, tersine çevrilebilir şekilde kaybolabilen ve daha sonra ısıtma ile birlikte yeniden su alabilen bir hidrat olabildiği yönündeki düşünce dikkate alınarak, bir inert azot atmosferi altında bir ısıtma/soğutma/ısıtma DSC deneyi yapıldı. Bir ürün numunesi 100°C'ye ısıtıldı, 10 dakika bekletildi, 30°C'ye soğutuldu, 5 dakika bekletildi ve daha sonra yine 250°C'ye ısıtıldı. Birinci ısı, beklendiği gibi çözücü kaybı gösterdi. Ancak ikinci ısı, çözücü kaybına karşılık gelen herhangi bir endotermik olay göstermedi, böylece bu işlemin bir inert azot atmosferi altında tersine çevrilebilir olduğunu ortaya koydu.

10 Fosfat tuzunun, ortam koşulları altında hava varlığında sıcaklıkta tersine olacak şekilde dehidrate olabilen bir hidrat olarak var olup olmadığını araştırmak amacıyla, maddenin ortam koşulları altında ne kadar hızlı yeniden hidrate olduğunu açığa kavuşturmak için bir dizi TGA deneyi yapıldı. Bir dizi numune 100°C'ye getirildi, daha sonra TGA ekipmanı kullanılarak azot altında 25°C'ye soğutuldu. Numuneler ortam koşullarında (havada oda sıcaklığında) değişen sürelerle bekletildi, ve daha sonra TGA deneyi yeniden yürütüldü. Bir karşılaştırma olarak, TGA kullanarak bir inert azot atmosferi altında bir ısıtma/soğutma/ısıtma deneyi gerçekleştirildi; bir numune 100°C'ye ısıtıldı, 25°C'ye soğutuldu ve ikinci kez 100°C'ye ısıtıldı.

20 Bu sonuçlar, fosfat tuzunun ortam koşulları altında (yaklaşık 25°C ve %40 bağıl nem olarak kabul edildi) kolayca yeniden hidrate olduğunu gösterdi. 30 dakika içinde, açık bir TGA tavaasında 8 mg'lık bir ürün numunesi tamamen yeniden hidrate oldu. Bu sonuç, kurutma işleminde suyun bir kısmının veya tamamının numuneden kaybolmasına rağmen ortam koşullarında bekletildiğinde yeniden hidrate olacağını göstermesi itibarıyla herhangi bir potansiyel ölçekte umut vericidir.

Ürünün bir numunesi, 88 saat süreyle 25°C'de ve %94 bağıl nemde bir nem odasında bekletildi, bu süre esnasında herhangi bir sivilaşma gözlenmedi. Bu madde için elde edilen XRPD paterni, ana bileşiğin pateminden ziyade etanolden kristalleştirilen fosfat tuzu (bkz, Örnek 6) için elde edilen paterne uyum gösterdi. DSC analizi, IPA'dan kristalleştirme ile üretilen kristal forma ve etanolden üretilen kristal forma karşılık gelen iki ayrı eriyik sergiledi, burada etanol eriyiğinin baskın olduğu görüldü. 25°C'de GVS analizi yapıldı ve bu analiz, %80 bağıl nem üzerinde sadece ağırlıkça ~ %1,5'luk bir kademeli su alımı gözlemlendiğinden, maddenin higroskopik olmadığını gösterdi. Şaşırtıcı şekilde, %0 bağıl neme getirildikten sonra, TGA'da gözlenen >%2'lik değere kıyasla

sadece %0,5'lik bir su kaybı oldu. Bu madde için elde edilen XRPD paterni, ana bileşiğin paterninden ziyade etanolden kristalleştirilen üründen için elde edilen paterne uyum gösterdi. DSC analizi, yine de tek bir olay olarak görülse de, erimeye karşılık gelen endotermin genişlemesini ortaya koydu.

5

Tam su kaybının yalnızca yüksek sıcaklıkta oluşabileceği kabul edildi, bu nedenle 40°C'de ikinci bir GVS deneyi yapıldı. 40°C'de ürün, %80 bağıl nem değerinin üzerinde ağırlıkça ~%2'lik bir kademeli su alımı sergiledi; bu da yine maddenin higroskopik olmadığını kanıtlamaktadır. Bu uygulamada, %0 bağıl nem değerine getirildiğinde, madde ağırlıkça ~%2,6 su kaybetti, bu değer, TGA'da gözlenen kütle kaybına yakın bir tutarlılık ortaya koymaktadır. Bu madde için elde edilen XRPD paterni, ana bileşiğin paterninden ziyade etanolden kristalleştirilen üründen için elde edilen paterne uyum gösterdi. DSC analizi, IPA'dan kristalleştirme ile üretilen kristal forma ve etanolden üretilen kristal forma karşılık gelen iki ayrı eriyik sergiledi, burada etanol eriyiğinin baskın olduğu görüldü.

15

***Örnek 8: Bileşiğin (I) Hidroklorür tuzunun (Patern 1; Form H olarak tanımlanmıştır) hazırlanması**

HCl (su içerisinde ağırlıkça %37) (88µl, 0,88mmol, 1 eşdeğer), oda sıcaklığında TBME (17,5ml, 50 bağıl birim hacim) içerisindeki bir serbest baz bileşiğe (I) (350,22mg, 0,88mmol, 1 eşdeğer), girdaplama yaparak damla damla ilave edildi, anında bir yapışkan beyaz katı oluştu. Numune, bir ısıtma/soğutma çevriminde (her birinde 40°C/oda sıcaklığı, 4 saat) 63 saat boyunca bir çalkalayıcıda bekletildi. Karışım, olgunlaşma esnasında asıl hacmin yaklaşık 1/3'üne konsantre oldu. Elde edilen katı, vakum filtrasyonu yoluyla izole edildi ve TBME (2x5ml) ile yıkandı. Katı, emiş altında ve bir vakumlu fırın içerisinde 20 saat boyunca 30°C/3mbar'da kurutularak beyaz bir katı olarak hidroklorür tuzu verdi (mono-klorür tuz oluşumuna dayalı olarak 158,69mg, %42).

25

30

Bileşiğin (I) hidroklorür tuzuna (Form H) ait verilerin kısa açıklaması

Analiz	Sonuç
¹ H NMR	Değişimler tuz oluşumu ile uyumlu, HCl Patern 2'ye göre farklı (Form I) %2,7 rezidüel TBME (0,1 eşdeğer)
XRPD	HCl Paterni 1 ile uyumlu (Form H)
VT-XRPD	Yeni paterne dönüşüm >80°C, numune amorf hale geldi >100°C
IC	2,2 klorür eşdeğeri
DSC	51,4, 83,7, 97,1 ve 144,0°C başlangıç sıcaklıklarına sahip dört geniş çaplı endoterm (sırasıyla ΔH 3, 1, 8 ve 18)
TGA	45°C'den 105°C'ye yükselişte %3,4'lük ağırlık kaybı 0,8 eşdeğer suya eşittir 130°C'den 170°C'ye yükselişte %2,6'lık ağırlık kaybı - TBME kaybı?
HSM	60°C'de çift kırılım kaybı / 85°C'den itibaren çözücü kaybının eşlik ettiği bir sakız oluşumu
Karl Fischer	%8,6 su, 2,3 eşdeğer suya eşittir
HPLC	%98,8 (en yüksek % imp 0,46 @ 1,11 RRT)
Suda Çözünürlük	75mg.ml ⁻¹ , pH 2,2
40°C / %75 bağıl nem	30 min - Sivilaşma

Bileşiğin (I) hidroklorür tuzu (Form H) ile ilgili XRPD bilgileri Tablo 8 ve Şekil 19'de verilmiştir.

5

Ürünün analizi, HCl Patern 2 (Form I) maddesinin, HBr Patern 1 ile izoyapısal olduğu görülen bir mono-klorür tuzu olduğunu teyit etti. HSM, DSC'de gözlenen geniş çaplı endotermilere karşılık gelen bir eriyik gösterirken VT-XRPD'de görülmedi.

Ürünün XRPD analizinin HCl Paterni (1) (form H) oluşumunu önerdiği görülür, ancak iyon kromatografisi sonuçları, iyon kromatografisi sonuçları, daha önce bir mono-klorür olduğu düşünülen HCl Paternine (1) (Form H) yönelik elde edilenlere göre tutarsızdır. Beklenmedik sonuçlar ortaya çıkmıştır ve HCl Paterninin (2) (Form I, mono klorür tuzu) 40°C / %75 RH'de muhafaza edildikten sonra HCl Paternine (1) (Form H) dönüştüğünü gösteren gözlemler ile uyuşmaz.

Bir bis-HCl tuzunun oluşumunu doğrulamak amacıyla, hidroklorür tuzu (Form H) (25.99 mg) örneği EtOAc (1.3ml, 50 bağıl hacim) içerisinde % 3 suda sulu karışım haline getirilmiştir ve karışım 72 saat boyunca bir ısı / soğuk döngüsünde (40°C / RT, 4 saat) bir çalkalayıcıda muhafaza edilmiştir. Renksiz bir sakız elde edilmiştir. İzole edilmiş materyalin stokiyometrisini doğrulamak üzere iki diğer girişimde, hidroklorür tuzu numuneleri (Form H) EtOAc veya TBME (3 x 750µl) ierisinde % 3 su ile yıkanmış ve vakum ile kurutulmuştur. Aksi gibi, her bir durumda istenen katı yerine yapışkan bir katı izole edilmiştir.

Ürünün VT-XRPD analizi, 100°C'nin üzerinde kristalliğin tamamının kaybedilmesinin ardından, 80°C'nin üzerinde olmak üzere HCl Paterninin (1) (Form H) yeni bir paterne (HCl Patern 4) dönüştürülmesini önerir. VT-XRPD için kullanılan numunenin görsel analizi, uçucu maddenin (muhtemelen TBME veya aşırı HCl) bir kaybının göstergesi olarak, kristalliğin kaybolmasının ardından yüksek sıcaklıklarda bir köpük oluşumunu göstermiştir. TGA, 0.8 eşdeğer H₂O'ya eşdeğer olmak üzere 45 ila 105 ° C'de % 3.4'lük bir ağırlık kaybı ortaya koyar ve gözlemlenen TBME seviyelerinden daha büyüktür. Ağırlık kaybı, VT-XRPD tarafından gözlemlenen farklı forma desolvasyon yapan bir solvatın varlığını gösterebilir. Nitekim HSM, 85°C'den çözücü kaybı ile birlikte olduğu üzere, erime ile takip edilen desolvasyonu ya da silikon yağının varlığından kaynaklanan bir sakız oluşumunu gösterebilen, 60°C civarında bir çift kırılma kaybını ortaya koymuştur. Bu sonuçlar, HCl Patern (1) (Form H) materyalinin bir solvat olabileceğini ifade eder, bununla birlikte TBME'nin, NMR aracılığıyla varlığından ve TGA aracılığıyla iki ağırlık kaybından dolayı, materyalin bir TBME solvatu veya hidrattan hangisi olduğu doğrulanamaz.

***Örnek 9: Bileşiğin (I) Hidroklorür tuzunun (Patern 2; Form I olarak tanımlanmıştır) hazırlanması**

HCl (su içerisinde ağırlıkça %37) (95µl, 0,95mmol, 0,9 eşdeğer), oda sıcaklığında EtOAc (12ml, 30 bağıl birim hacim) içerisindeki bir serbest baz bileşiğe (I) (399,72mg, 1,01mmol, 1 eşdeğer), girdaplama yaparak damla damla ilave edildi, anında bir yapışkan beyaz katı oluştu. Numune, bir ısıtma/soğutma çevriminde (her birinde 40°C/oda sıcaklığı, 4 saat) 63 saat boyunca bir çalkalayıcıda bekletildi. Elde edilen katı, vakum filtrasyonu yoluyla izole edildi ve EtOAc (2x3ml) ile yıkandı. Katı, emiş altında ve bir vakumlu fırın içerisinde 20 saat boyunca 30°C/3mbar'da kurutularak sarı bir katı olarak hidroklorür tuzu (Form I) verdi (mono-klorür tuz oluşumuna dayalı olarak 151,71mg, %35).

10

Bileşiğin (I) hidroklorür tuzuna (Form I) ait verilerin kısa açıklaması

Analiz	Sonuç
¹ H NMR	Değişimler tuz oluşumu ile uyumlu, HCl 1'e göre farklı (Form H) %5,0 rezidüel EtOAc (~0,2 eşdeğer)
XRPD	Yarı kristal, HCl Patern 2 ile uyumlu (Form I), HBr Patern 1 ile eşleşik (Form K)
VT-XRPD	120°C'ye kadar değişiklik yok, 140°C'de erime
IC	1,0 klorür eşdeğeri
DSC	İki örtüşen endoterm 97,7 ve 129,7°C (ΔH 12 ve 50 J.g ⁻¹)
TGA	100°C'den 140°C'ye yükselişte %3,6'lık ağırlık kaybı - EtOAc kaybı?
HSM	109°C başlangıç sıcaklığında geniş çaplı erime, 125°C üzerinde bir miktar bozulma
HPLC	%99,1 (en yüksek % imp 0,33 @ 1,07 RRT)
Suda Çözünürlük	>79mg.ml ⁻¹ , pH 4,4
40°C / %75 bağıl nem	7 d - Yapışkan katı, XRPD, HCl Patern 1'e dönüşüm (Form H) gösterdi

15

Bileşiğin (I) hidroklorür tuzu (Form I) ile ilgili XRPD bilgileri Tablo 9 ve Şekil 20'de verilmiştir.

Ürünün analizi, HCl Patern 2 (Form I) maddesinin, HBr Patern 1 ile izoyapısal olduğu görülen bir mono-klorür tuzu olduğunu teyit etti. HSM, DSC'de gözlenen geniş çaplı endotermilere karşılık gelen bir eriyik gösterirken VT-XRPD, erime öncesi formda bir değişiklik göstermemektedir. Bu sonuçlar, maddenin solvatsız olduğunu, dolayısıyla NMR'de gözlenen rezidüel çözücünün, TGA'da gözlemlendiği gibi muhtemelen kristal kafes içine hapsolacağını ve erimeyle birlikte kaybolacağını öne sürmektedir. HCl Patern 2 (Form I) maddesinin 40°C / %75 bağıl nemde tutulması, maddenin yüksek bağıl nem seviyeleri altında kararsız olduğunu gösterdi.

HCl Patern 1'in (Form H) Analizi

HCl Patern 2 (Form I), 40°C/%75'de bekletme sonrası HCl Patern 1'e (Form H) dönüşüm gösterdi. Bu sonuç, HCl Patern 1'in (Form H) muhtemelen bir mono-klorür tuzu olduğuna işaret edebilir. Örnek 8'e ait analiz numunesi, rezidüel TBME varlığı ve olası aşırı HCl tarafından karmaşılaştırıldığından, HCl Patern 1 (Form H) maddesinin özelliklerini açığa kavuşturma amacıyla bu numune üzerinde proton NMR ve TGA analizleri yapıldı. Proton NMR rezidüel TBME varlığını teyit ederken TGA, 1,2 su eşdeğerine karşılık gelen %4,6'lık bir aşamalı ağırlık kaybı gösterdi. Bu sonuçlar, HCl Patern 1 (Form H) maddesinin, bileşiğin (I) bir mono-hidratlı mono-klorür tuzu olduğunu ortaya koymaktadır.

*Örnek 10: Bileşiğin (I) Hidrobromür tuzunun (Patern 1; Form J olarak tanımlanmıştır) hazırlanması

HBr (su içerisinde ağırlıkça %48) (77µl, 0,45mmol, 0,9 eşdeğer), oda sıcaklığında EtOAc (10ml, 50 bağıl birim hacim) içerisindeki bileşiğin (I) bir serbest bazına (200,46mg, 0,50mmol, 1 eşdeğer), girdaplama yaparak damla damla ilave edildi, anında bir yapışkan beyaz katı oluştu. Numune, bir ısıtma/soğutma çevriminde (her birinde 40°C/oda sıcaklığı, 4 saat) 18 saat boyunca bir çalkalayıcıda bekletildi. Elde edilen yapışkan katı, vakum filtrasyonu yoluyla izole edildi ve EtOAc (2x2ml) ile yıkandı. Katı, emiş altında ve bir vakumlu fırın içerisinde 14 saat boyunca 30°C/3mbar'da kurutularak sarı bir katı olarak hidrobromür tuzu verdi (mono-bromür tuz oluşumuna dayalı olarak 86,54mg, %40).

Bileşiğin (I) hidrobromür tuzuna (Form J) ait verilerin kısa açıklaması

Analiz	Sonuç
¹ H NMR	Değişimler tuz oluşumu ile uyumlu, %5 rezidüel EtOAc (~0,2 eşdeğer)
XRPD	Yarı kristal, HBr Patern 1 (Form J) ile uyumlu HCl Patern 2 (Form I) ile eşleşik
IC	1,1 bromür eşdeğeri
DSC	Geniş çaplı endoterm 138,2°C (ΔH 35J.g ⁻¹)
HSM	119°C'lik başlangıç sıcaklığında erime gözlemlendi
TGA	105°C'den 150°C'ye yükselişte %2,2'lik ağırlık kaybı, EtOAc kaybı?
HPLC	%99,0 (en yüksek % imp 0,34 @ 1,07 RRT)
Suda Çözünürlük	>30mg.ml ⁻¹ , pH 4,7
40 °C / %75 bağıl nem	15s - Sıvılaşma 7g - Yapışkan katı, XRPD, yeni bir Patern dönüşüm gösterdi; HBr 2 (Form K)

5 Bileşiğin (I) hidrobromür tuzu (Form J) ile ilgili XRPD bilgileri Tablo 10 ve Şekil 21'de verilmiştir.

Analiz, HBr Patern 1'in (Form J), HCl Patern 2 (Form I) ile izoyapısal olduğu görülen bir yarı kristal mono bromür tuzu olduğunu teyit etti. HSM ve DSC analizleri, yaklaşık 138°C'lik bir başlangıç sıcaklığında bir erime olduğunu öne sürmektedir. HCl Patern 2'de (Form I) olduğu gibi, maddenin solvatlı olmadığı, ve TGA'da gözlenen ağırlık kaybının, erimeyle birlikte kristal kafesi içerisine hapsolan çözücü kaybindan kaynaklandığı öne sürülmektedir. 40°C/%75 bağıl nemde bekletme, yeni bir Patern - HBr Patern 2 (Form K) dönüşüm gösterdi.

15 ***Örnek 11: Bileşiğin (I) Hidrobromür tuzunun (Patern 2; Form K olarak tanımlanmıştır) hazırlanması**

HBr Patern 1 (Form J) 40°C/%75 bağıl nemde bekletildikten sonra HBr tuzuna karşılık gelen yeni bir XRPD paterni elde edildi. HBr Patern 1 (Form J), 15 saat sonra sıvılaşma gösterdi, ancak 7 günlük uzun bir bekletme sonrası kristalleşme gözlemlendi.

5 Bileşiğin (I) hidrobromür tuzuna (Form K) ait verilerin kısa açıklaması

Analiz Sonuç

XRPD	HBr paterni 1'den (Form J) farklı - HBr Patern 2 (Form K) (HCl 1 (Form H) ile uyumsuz)
DSC	Geniş çaplı endoterm 51,0°C (ΔH 70J.g ⁻¹) ve hemen ardından gelen keskin bir endoterm 90,3°C (ΔH 75J.g ⁻¹)
TGA	45°C'den 70°C'ye yükselişte %3,0'lük ağırlık kaybı 0,8 eşdeğer suya eşittir
IC	1,0

Analiz, HBr Patern 2'nin (Form K) mono-hidratlı bir mono-bromür tuzu olduğunu, yaklaşık 50°C'lik bir başlangıç sıcaklığında dehidrasyon sergilediğini öne sürmektedir.

- 10 Bu gözlemlerin ayrıca teyit edilmesi için bu maddenin ölçeğinin ve analizinin artırılması faydalı olabilir.

*Örnek 12: Bileşiğin (I) Mesilat Tuzunun (Form L) Hazırlanması

- 15 Oda sıcaklığında TBME (20ml, 50 bağıl birim hacim) içerisindeki baz bileşiğin (I) bir karışım çözeltisine (400,08mg, 1,0 mmol, 1 eşdeğer), damla damla metansülfonik asit (59µl, 0,91mmol, 0,9 eşdeğer) ilave edildi, hemen yapışkan beyaz bir katı oluştu - ve karışım 16 saat süreyle oda sıcaklığında karıştırıldı. Bir çökeltinin oluştuğu görüldü ve bir molekül parçası alındı ve vakum filtrasyonu ile izole edildi. İzole edilmiş olan
- 20 numuneden, kurumayla kalitesi artmayan yapışkan bir katı elde edildi. Kalan numune oda sıcaklığında 8 saat daha karıştırıldı, 40°C'ye ısıtıldı ve 1,5 saat daha karıştırıldı, daha sonra oda sıcaklığına soğutuldu ve 14 saat karıştırıldı. Bir molekül parçası alındı ve katı, yapışkan bir katı verecek şekilde vakumlu filtrasyon ile izole edildi. Geride kalan karışıma THF (1 ml) ilave edildi ve numune 3 saat süreyle karıştırıldı. Karışım, bir
- 25 ısıtma/soğutma çevriminde (her birinde 40°C/oda sıcaklığı, 4 saat) 63 saat boyunca bir çalkalayıcıda bekletildi - buharlaşma gözlemlendi. TBME (10 ml) ilave edildi ve katı, vakum

filtrasyonu yoluyla izole edildi ve TBME (2x2ml) ile yıkandı. Katı, emiş altında ve bir vakumlu fırın içerisinde 20 saat boyunca 30°C/3mbar'da kurutularak beyaz bir katı olarak mesilat tuzu (Form L) verdi (mono-mesilat tuzu oluşumuna dayalı olarak 256,73mg, %51).

5

Bileşiğin (I) Mesilat tuzuna (Form L) ait verilerin kısa açıklaması

Analiz	Sonuç
¹ H NMR	1 eşdeğer metansülfonik asit, %0,4 TBME
XRPD	Mesilat Patern 1 ile uyumlu
IC	0,7 eşdeğer metansülfonik asit
DSC	Keskin endoterm başlangıcı 126,1°C (ΔH 86J.g ⁻¹)
TGA	Endoterm ile ilişkili olarak 110°C'den 135°C'ye yükselişte %0,2'lik ağırlık kaybı - TBME kaybı
HSM	121 °C'lik başlangıç sıcaklığında erime gözlemlendi
HPLC	%98,8 (en yüksek % imp 0,45 @ 1,11 RRT)
Suda Çözünürlük	137mg.ml ⁻¹ , pH 4,53
40 °C / %75 bağıl nem	15s - Sıvılaştı 7g - Değişim yok

10 Bileşiğin (I) mesilat tuzu (Form L) ile ilgili XRPD bilgileri Tablo 11 ve Şekil 22'de verilmiştir.

Analiz, Mesilat Patern 1'in, yaklaşık 126°C'de erimenin gerçekleştiği solvatlı olmayan bir mono mesilat tuzu olduğunu ortaya koydu. Suda çözünürlük ~140mg.ml⁻¹ olarak tayin edildi, bu değer, bu çalışma boyunca elde edilen tuzlardaki en yüksek değerdir.

15 40°C'de ve %75 bağıl nemde 15 saat içerisinde sıvılaşma gözlemlendiğinden numunenin higroskopik olduğu belirlendi.

***Örnek 13: Bileşiğin (I) Maleat Tuzunun (Form M) Hazırlanması**

Bir şişeye serbest baz bileşik (I) (400,85mg, 1,01mmol, 1 eşdeğer), maleik asit (117,01mg, 1,01mmol, 1 eşdeğer) ve TBME (20ml, 50 bağıl birim hacim) dolduruldu ve oda sıcaklığında 16 saat süreyle karıştırıldı. Birkaç sarı katı kitlesi ile birlikte ince sarı bir süspansiyon gözlemlendi. Bir molekül parçası alındı, katı vakumlu filtrasyon yoluyla izole edildi, emiş altında kurutuldu ve XRPD ile analiz edildi (Maleat Patern 1 ile uyumlu). Geride kalan karışım 8 saat daha oda sıcaklığında karıştırıldı. Katı, vakumlu filtrasyon yoluyla izole edildi, emiş altında ve bir vakumlu fırın içerisinde 15 saat boyunca 30°C/3mbar'da kurutularak sarı bir katı olarak maleat tuzu (Form M) verdi (mono-maleat tuz oluşumuna dayalı olarak 279,67mg, %54).

10

Bileşiğin (I) Maleat tuzuna (Form M) ait verilerin kısa açıklaması

Analiz	Sonuç
¹ H NMR	~1 eşdeğer maleik asit (pik, Bileşik (I) ile örtüşür), %1,3 TBME
XRPD	Maleat Patern 1 ile uyumlu
IC	1,1 eşdeğer maleik asit
DSC	Keskin endoterm başlangıcı 116,1°C (ΔH 75J.g ⁻¹)
HSM	112°C'lik başlangıç sıcaklığında erime gözlemlendi
TGA	135°C'den 195°C'ye yükselişte ağırlıkça %11,1'lik kayıp (~0,4 eşdeğer Maleik asit)
HPLC	%99,0 (en yüksek % imp 0,31 @ 1,11 RRT)
Suda Çözünürlük	73mg.ml ⁻¹ , pH 3,9
40 °C / %75 bağıl nem	7d - Yapışkan katı, XRPD Maleat Patern 1 ile uyumlu

Bileşiğin (I) maleat tuzu (Form M) ile ilgili XRPD bilgileri Tablo 12 ve Şekil 23'de verilmiştir.

15

Analiz, Maleat Patern 1'in, yaklaşık 116 °C'de erimenin gerçekleştiği solvatlı olmayan bir mono maleat tuzu olduğunu ortaya koydu. Maleat Patern 1'i veren maddenin %75 bağıl nem üzerinde higroskopik olduğu görülmektedir, 25°C/%97 bağıl nemde

sıvılaşma gözlemlendi ve, her ne kadar XRPD ile üretilen Maleat Patern 1 ile uyumlu olsa da 40°C/%75 bağıl nemde yapışkan bir katı elde edildi.

***Örnek 14: Bileşiğin (I) Gentisat Tuzunun (Form N) Hazırlanması**

5

Bir şişeye oda sıcaklığında serbest baz bileşik (I) (400,27 mg, 1,01 mmol, 1 eşdeğer), gentisik asit (155,25 mg, 1,01 mmol, 1 eşdeğer) ve EtOAc (8 ml, 20 bağıl birim hacim) dolduruldu. Karışım, açık sarı bir çözelti verecek şekilde bir ısıtma/soğutma çevriminde (her birinde 40 °C/oda sıcaklığı, 4 saat) 63 saat süreyle bir çalkalayıcıda bekletildi.

10

Karışım 24 saat süreyle 5°C'ye soğutuldu - çökelme gözlenmedi. Karışım 24 saat süreyle -18 °C'ye soğutuldu - açık sarı bir katı oluştu. Katı, -18°C'ye soğutulmuş olan cam ekipmanlar kullanılarak vakumlu filtrasyon yoluyla izole edildi. İzole etme ve oda sıcaklığına kadar ısıtma işlemiyle birlikte numune sarı renkli bir yağ haline geldi. Nemli numune bir vakumlu fırın içerisinde 20 saat boyunca 30°C/3mbar'da kurutularak sarı bir köpük olarak gentisat tuzu verdi (mono-gentisat tuz oluşumuna dayalı olarak 160,61 mg, %29).

15

Bileşiğin (I) Gentisat tuzuna (Form N) ait verilerin kısa açıklaması

Analiz	Sonuç
¹ H NMR	1,1 eşdeğer Gentisik asit, %11,8 EtOAc (~0,5 eşdeğer)
XRPD	Amorf
mDSC	Tg 29°C (sınırlar 14 ve 42°C)

20

İstenen yarı kristal Gentisat Patern 1 oluşumu gözlenmedi, bunun yerine bir amorf mono-gentisat tuzu oluşumu gözlemlendi. Maddeyi kristalleştirmek amacıyla, numuneler küçük bir çözücü aralığında olgunlaştırıldı. Sonuçlar alttaki tabloda özetlenmektedir.

25

***Örnek 15: Bileşiğin (I) Gentisat Tuzunun (Form O) Hazırlanması**

Örnek 14'teki gibi hazırlanmış amorf gentisat tuzu (Form N) (15 mg), oda sıcaklığında bir çözelti verecek şekilde asetonitril (20 birim hacim) içerisinde çözüldü. Çözücü, kristal gentisat tuzu (Form O) verecek şekilde asıl hacmin yarısına kadar yavaş yavaş buharlaşmaya bırakıldı.

30

Bileşğin (I) Gentisat tuzuna (Form O) ait verilerin kısa açıklaması

Analiz	Sonuç
¹ H NMR	1,0 eşdeğer Gentisik asit, %5,3 MeCN (~0,5 eşdeğer)
DSC	Endoterm, başlangıç sıcaklığı 92,1°C (ΔH 54 J.g ⁻¹)
TGA	85°C'den 115°C'ye yükselişte ağırlıkça %1,7 kayıp

Bruker AXS C2 GADDS cihazının kullanıldığı Gentisat Patern 2 için XRPD pik listesi ve etiketlenmiş XRPD kırınım ölçeri sırasıyla altta Tablo 13 ve Şekil 24'te bulunabilir.

5

Bu sonuçlar, Gentisat Patern 2 (Form O) maddesinin, bir endotermik olay ile bağlantılı olarak kaybolan yaklaşık 0,5 eşdeğer asetonitril ihtiva eden bir mono Gentisat asit tuzu olduğunu öne sürmektedir. Numunenin bir yarı solvat olup olmadığını veya hapsolmuş çözücü ihtiva edip etmediğini açığa kavuşturmak için ayrıca analiz yapılması, üretilen maddenin miktarının küçük olması nedeniyle mümkün olmadı.

10

*Örnek 16: Bileşiğin (I) Fumarat Tuzunun (Form P) Hazırlanması

Bir şişeye serbest baz bileşik (I) (400,18mg, 1,01mmol, 1 eşdeğer), fumarik asit (116,71mg, 1,01mmol, 1 eşdeğer) ve EtOAc (4ml, 10 bağıl birim hacim) dolduruldu ve oda sıcaklığında 16 saat süreyle karıştırıldı. Oldukça koyu, beyaz bir süspansiyon elde edildi. EtOAc (2ml) ilave edildi ve bir molekül parçası alındı. Katı vakumlu filtrasyon yoluyla izole edildi, emiş altında kurutuldu ve XRPD ile analiz edildi (Fumarat Patern 1 ile uyumlu). Geride kalan karışım 3 saat daha oda sıcaklığında karıştırıldı. Katı, vakumlu filtrasyon yoluyla izole edildi, EtOAc (3x2 ml) ile yıkandı, emiş altında ve bir vakumlu fırın içerisinde 15 saat boyunca 30°C/3mbar'da kurutularak sarı bir katı olarak fumarat tuzu verdi (mono-fumarat tuzu oluşumuna dayalı olarak 261,35mg, %50).

15

20

Bileşiğin (I) Fumarat tuzuna (Form P) ait verilerin kısa açıklaması

25

Analiz	Sonuç
¹ H NMR	1,0 eşdeğer fumarik asit, rezidüel çözücü yok
XRPD	Fumarat Patern 1 ile uyumlu
DSC	Keskin endoterm 139,5°C (ΔH 102J.g ⁻¹)

Analiz	Sonuç
TGA	170°C'den 250°C'ye yükselişte ağırlıkça %16,3'lik kayıp (~0,7 eşdeğer Fumarik asit)
HSM	135°C'lik başlangıç sıcaklığında erime gözlemlendi
HPLC	%99,1 (en yüksek % imp 0,28 @ 1,1 RRT)
Suda Çözünürlük	54mg.ml ⁻¹ , pH 4,1
40°C / %75 bağıl nem	7d - Görsel değişim yok, XRPD Fumarat Patern 1 ile uyumlu
GVS	%0 bağıl nemden %90'a yükselişte higroskopik olmayan, tersinebilir alış < ağırlıkça %0,4

Bileşiğin (I) fumarat tuzu (Form P) ile ilgili XRPD bilgileri Tablo 14 ve Şekil 25'de verilmiştir.

- 5 Analiz, Fumarat Patern 1'in, yaklaşık 140°C'de erimenin gerçekleştiği solvatlı olmayan bir mono fumarat tuzu olduğunu ortaya koydu. Suda çözünürlük yaklaşık 50mg.ml⁻¹ olarak tayin edildi ve bu çalışma esnasında elde edilen tuzlar arasında en düşüğü oldu. GVS analizi, maddenin, bağıl nem %0'dan %90'a yükseldiğinde ağırlıkça %0,4'den daha az miktarda abzorbe edilmiş su ile higroskopik olmadığını teyit etti.

10

***Örnek 17: Bileşiğin (I) L-malat tuzunun (Form Q) Hazırlanması**

- Bir şişeye serbest baz bileşik (I) (400,19mg, 1,01mmol, 1 eşdeğer), L-malik asit (135,35mg, 1,01mmol, 1 eşdeğer) ve EtOAc (20ml, 50 bağıl birim hacim) dolduruldu ve
- 15 oda sıcaklığında 24 saat süreyle karıştırıldı. Asidin tamamlanmamış çözülmesi gözlemlendi. Karışım 40°C'ye ısıtıldı ve 1,5 saat karıştırıldı, daha sonra oda sıcaklığına soğutuldu ve 14 saat daha karıştırıldı. Karışım 72 saat süreyle 5°C'ye soğutuldu - önemli bir çökeltme gözlenmedi. Karışım 30 saat süreyle -18°C'ye soğutuldu - bir miktar çökeltme meydana geldi. Numune 1 saat süreyle oda sıcaklığında karıştırılarak bir mobil
- 20 süspansiyon verdi. Katı, vakumlu filtrasyon yoluyla izole edildi, EtOAc (2x3 ml) ile yıkandı, emiş altında ve bir vakumlu fırın içerisinde 14 saat boyunca 30°C/3mbar'da kurutularak beyaz bir katı olarak L-malat tuzu verdi (mono-L-malat tuzu oluşumuna dayalı olarak 325,99mg, %6).

Bileşiğin (I) L-malat tuzuna (Form Q) ait verilerin kısa açıklaması

Analiz	Sonuç
¹ H NMR	1,0 eşdeğer malik asit, %0,6 rezidüel EtOAc
XRPD	L-malat patern 1 ile uyumlu
DSC	Endoterm 80,9°C (ΔH 30J.g ⁻¹)
TGA	150°C'den 250°C'ye yükselişte ağırlıkça %18,7'lik kayıp (~0,7 eşdeğer Malik asit)
HSM	83°C'lik başlangıç sıcaklığında erime gözlendi
HPLC	%98,8 (en yüksek % imp 0,52 @ 1,1 RRT)
Suda Çözünürlük	92mg.ml ⁻¹ , pH 4,3
40 °C / %75 bağıl nem	15s - Sıvılaşma 7d - Beyaz katı, XRPD, yeni bir paternin kristalleşmesini gösterdi; L-malat Patern 2 (Form R)

- 5 Bileşiğin (I) L-malat tuzu (Form Q) ile ilgili XRPD bilgileri Tablo 15 ve Şekil 26'de verilmiştir.

- Analiz, L-malat Patern 1 maddesinin, yaklaşık 81°C'de erimenin gerçekleştiği solvatlı olmayan bir mono malat tuzu olduğunu ortaya koydu. 40°C/%75 bağıl nemde 15 saat içerisinde sıvılaşma meydana gelmesi itibarıyla L-malat Patern 1 maddesinin higroskopik olduğu görüldü. Ancak, 40°C/%75 bağıl nemde uzun süreli bekletme (72 saat) sonrası, yeni bir katı formunun kristalleşmesi gözlemlendi. XRPD analizi, bu maddenin L-malat Patern 1 (Form Q) ile uyumlu olmadığını teyit etti ve L-malat Patern 2'nin (Form R) tanımı verildi.

15

***Örnek 18: Bileşiğin (I) L-malat tuzunun (Form R) Hazırlanması**

- 72 saat boyunca 40°C/%75 bağıl nemde bir L-malat numunesi Form Q (75,45mg) bekletildi-2 saat içerisinde sıvılaşma gözlemlendi ve 72 saat içerisinde kristalleşme meydana geldi. Numune 18 saat süreyle bir vakumlu fırın içerisinde 40°C/3mbar'da

20

- kurutularak beyaz bir katı olarak L-malat (Form R) verdi. Form Q'nun 40°C/%75 bağıl nemde bekletilmesi esnasında oluşan Form R numunesinin NMR analizi, bunun bir mono-malat tuzu olduğunu teyit etti. Şaşırtıcı şekilde, DSC analizinin, maddenin, L-malat Form Q'dan daha yüksek bir erime noktasına (103,5°C) sahip solvatlı olmayan bir form olduğunu öne sürdüğü görülmektedir.

Bileşiğin (I) L-malat tuzuna (Form R) ait verilerin kısa açıklaması

Analiz	Sonuç
¹ H NMR	1,1 eşdeğer Malik asit, rezidüel çözücü yok
DSC	Endoterm 103,5°C (81J.g ⁻¹)

- 10 L-malat Patern 2'nin daha büyük bir miktarının oluşturulması çalışıldı. 72 saat boyunca 40°C/%75 bağıl nemde bileşiğin bir numunesi (75,45mg) bekletildi-2 saat içerisinde sıvılaşma gözlemlendi ve 72 saat içerisinde kristalleşme meydana geldi. Numune 18 saat süreyle bir vakumlu fırın içerisinde 40°C/3mbar'da kurutularak beyaz bir katı olarak ürünü verdi.

15

Bileşiğin (I) L-malat tuzuna (Form R) ait verilerin kısa açıklaması - genişletilmiş

Analiz	Sonuç
¹ H NMR	1,1 eşdeğer Malik asit, rezidüel çözücü yok
XRPD	L-malat Patern 2 ile uyumlu (Form R)
DSC	Endoterm 103,6°C (ΔH 84J.g ⁻¹)
TGA	175°C'den 255°C'ye yükselişte ağırlıkça %17,5'lik kayıp (~0,6 eşdeğer Malik asit)
GVS	%0 bağıl nemden %90'a yükselişte yaklaşık ağırlıkça %2,5 H ₂ O'luk tersinebilir alışı

- 20 Bileşiğin (I) L-malat tuzu (Form R) ile ilgili XRPD bilgileri Tablo 16 ve Şekil 27'de verilmiştir.

Bu sonuçların, L-malat Patern 2'nin (Form R) bir anhidroz mono L-malat tuzu olduğunu teyit ettiği görülmektedir. GVS analizi, maddenin, benzensülfonat ve sitrat tuzlarından daha az higroskopik olduğunu gösterdi.

- 5 Buluşun tarif edilen özelliklerinin çeşitli modifikasyonları ve varyasyonları, buluşun kapsamından ve ruhundan ayrılmadan teknikte uzman kişilerce kolayca anlaşılabilir olacaktır. Her ne kadar buluş, tercih edilen spesifik uygulamalar ile bağlantılı olarak tarif edilmiş olsa da, istemlerde tarif edilen buluşun, bu spesifik uygulamalar ile makul olmayan şekilde sınırlı olmaması gerektiği anlaşılmalıdır. Uygulamada, ilgili alanlarda
- 10 uzman kişilerce kolayca anlaşılabilen, buluşu gerçekleştirmenin tarif edilen yollarının, alttaki istemlerin kapsamı içerisinde olması amaçlanmıştır.

Tablo 1: Bileşiğin (I) kristal serbest bazı (Form A) için XRPD pikleri

Poz. [°2Th.]	Yükseklik [cts]	FWHM [°2Th.]	d-aralık [Å]	Rel. Int. [%]	Uç genişliği [°2Th.]
7,5313	21162,64	0,0768	11,73852	100,00	0,0921
9,6026	846,92	0,0768	9,21066	4,00	0,0921
10,2275	400,15	0,1023	8,64925	1,89	0,1228
11,2954	1863,94	0,1023	7,83384	8,81	0,1228
11,6652	300,53	0,1023	7,58631	1,42	0,1228
12,2672	3812,02	0,1023	7,21534	18,01	0,1228
12,6242	497,83	0,1023	7,01205	2,35	0,1228
13,1780	953,85	0,1023	6,71859	4,51	0,1228
14,0653	4092,77	0,1023	6,29672	19,34	0,1228
14,8535	1458,15	0,0768	5,96431	6,89	0,0921
15,1515	343,64	0,0768	5,84765	1,62	0,0921
15,5775	2894,50	0,1279	5,68868	13,68	0,1535
16,9914	2108,17	0,1023	5,21838	9,96	0,1228
17,6862	1501,97	0,1279	5,01490	7,10	0,1535
18,3040	644,51	0,0591	4,84701	3,05	0,0709

Poz. [°2Th.]	Yükseklik [cts]	FWHM [°2Th.]	d-aralık [Å]	Rel. Int. [%]	Uç genişliği [°2Th.]
18,3954	1212,49	0,0768	4,82314	5,73	0,0921
18,6301	1666,18	0,1023	4,76289	7,87	0,1228
18,9784	1639,81	0,1279	4,67626	7,75	0,1535
19,3292	475,31	0,1023	4,59219	2,25	0,1228
20,2061	1067,39	0,1023	4,39483	5,04	0,1228

Tablo 2: Bileşiğin (I) L-tartrat tuzunun (Form D) XRPD pikleri

Açı	Büyüklik
2-Teta °	%
3,82	51,2
7,57	100,0
8,12	14,6
10,53	17,1
11,39	15,0
12,00	15,3
13,54	27,4
15,15	52,6
16,35	20,2
16,88	41,0
17,37	21,7
18,51	24,8
18,98	20,6
19,77	69,9
21,06	31,6
22,70	55,2
23,47	77,1

Açı	Büyüklük
2-Teta °	%
24,66	43,7
28,73	59,2

Tablo 3: Bileşiğin (I) sitrat tuzunun (Form F) XRPD pikleri

Açı	Büyüklük
2-Teta °	%
5,14	21,4
7,73	17,5
10,24	30,8
12,70	19,8
13,06	23,2
14,42	10,0
15,30	22,7
15,98	11,4
16,74	23,9
17,24	33,1
18,05	42,3
19,04	35,8
20,23	17,0
21,04	22,7
22,45	40,3
22,75	37,9
24,01	82,5
25,43	100,0
26,51	29,7
27,48	24,0

Açı	Büyüklik
2-Teta °	%
28,77	28,8
29,71	27,0

Tablo 4: Bileşğin (I) benzensülfonat tuzunun (Form G) XRPD pikleri

Açı	Büyüklik
2-Teta °	%
5,72	17,5
11,45	22,8
11,79	24,3
15,56	100,0
16,57	61,1
18,04	63,9
19,14	52,7
20,02	71,1
21,05	57,5
22,80	85,1
23,16	86,6
24,44	68,9
25,40	49,7
28,74	54,7

Tablo 5: Bileşğin (I) etanolden elde edilen fosfat tuzunun (Form C) XRPD pikleri

Açı	Büyüklik
2-Teta °	%
6,49	100,0
8,91	14,7

Açı	Büyüklik
2-Teta °	%
9,75	16,8
10,52	15,6
13,03	7,1
15,44	11,7
16,27	68,6
17,85	15,5
18,29	20,7
19,52	72,1
20,02	32,5
21,11	20,7
22,80	21,1
24,92	47,1
28,33	18,6
29,41	21,4

Tablo 6: Bileşiğin (I) IPA'dan elde edilen fosfat tuzunun (Form B) XRPD pikleri

Açı	Büyüklik
2-Teta°	%
6,46	100,0
8,88	15,3
9,67	14,6
10,47	13,3
12,78	9,5
15,33	9,3
16,12	48,1
16,82	9,8

Açı	Büyüklik
2-Teta°	%
18,13	22,5
19,38	46,8
19,95	19,2
20,97	17,9
24,11	17,4
24,83	28,7
26,54	14,7
28,11	16,8

Tablo 7: Bileşiğin (I) L-tartrat tuzunun (Form E) XRPD pikleri

Poz. [°2Th.]	Yükseklik [cts]	FWHM [°2Th.]	d-aralık [Å]	Rel. Int. [%]	Uç genişliği [°2Th.]
6,6675	15483,76	0,0768	13,25733	100,00	0,0921
8,2340	241,15	0,1023	10,73824	1,56	0,1228
9,7722	479,22	0,1023	9,05118	3,09	0,1228
11,9598	926,89	0,1023	7,40005	5,99	0,1228
12,3792	494,24	0,0768	7,15029	3,19	0,0921
13,0632	4104,92	0,0768	6,77739	26,51	0,0921
13,3777	2386,00	0,1023	6,61876	15,41	0,1228
13,9359	413,30	0,0768	6,35490	2,67	0,0921
14,9035	1349,55	0,1023	5,94439	8,72	0,1228
15,4032	975,17	0,0768	5,75266	6,30	0,0921
15,9507	949,23	0,1023	5,55642	6,13	0,1228
16,2665	488,77	0,1023	5,44926	3,16	0,1228
16,5423	792,08	0,1023	5,35902	5,12	0,1228
17,3614	2687,54	0,1023	5,10799	17,36	0,1228

Poz. [°2Th.]	Yükseklik [cts]	FWHM [°2Th.]	d-aralık [Å]	Rel. Int. [%]	Uç genişliği [°2Th.]
17,5690	1410,91	0,1023	5,04809	9,11	0,1228
17,8630	201,26	0,1023	4,96566	1,30	0,1228
19,6395	1756,56	0,0768	4,52032	11,34	0,0921
19,8636	777,97	0,0768	4,46982	5,02	0,0921
20,1195	549,42	0,1023	4,41355	3,55	0,1228
20,7288	1423,91	0,1279	4,28518	9,20	0,1535
21,1373	389,18	0,1279	4,20327	2,51	0,1535
21,5804	674,89	0,1535	4,11797	4,36	0,1842
22,5683	459,02	0,1535	3,93989	2,96	0,1842
22,9541	780,05	0,1279	3,87454	5,04	0,1535
23,2869	904,34	0,1023	3,81992	5,84	0,1228
23,5693	1652,40	0,1535	3,77478	10,67	0,1842
24,0730	899,56	0,1535	3,69692	5,81	0,1842
24,6316	316,32	0,1791	3,61434	2,04	0,2149
25,2971	1357,36	0,1535	3,52074	8,77	0,1842
26,3772	346,67	0,1023	3,37898	2,24	0,1228
27,0905	141,69	0,1023	3,29160	0,92	0,1228
27,6723	474,86	0,1023	3,22371	3,07	0,1228
27,9727	708,87	0,1535	3,18977	4,58	0,1842
28,9051	262,52	0,1535	3,08896	1,70	0,1842
29,2843	136,18	0,1535	3,04982	0,88	0,1842
30,0801	73,71	0,1535	2,97092	0,48	0,1842
30,4059	137,17	0,1279	2,93982	0,89	0,1535
31,9006	27,79	0,1535	2,80541	0,18	0,1842
34,4898	70,18	0,2047	2,60050	0,45	0,2456

Tablo 8: Bileşiğin (I) Hidroklorür tuzunun (Form H) XRPD pikleri

Açı / 2-Teta°	Büyüklük/%
5,6	100,0
8,6	8,0
9,5	6,2
10,9	10,2
11,2	12,2
12,7	20,5
13,0	8,9
14,3	5,9
16,0	10,9
17,3	8,0
17,7	9,4
18,8	15,9
19,1	9,8
20,3	8,5
20,7	9,4
22,9	8,1
23,6	10,1
24,5	10,7
25,0	8,4
25,5	9,9
25,8	10,2
26,4	8,4
29,1	10,2

Tablo 9: Bileşiğin (I) Hidroklorür tuzunun (Form I) XRPD pikleri

Açı / 2-Teta°	Büyüklük/%
----------------------	-------------------

Açı / 2-Teta°	Büyüklük/%
4,9	41,7
6,4	100,0
7,5	65,5
12,1	19,0
14,4	30,3
19,8	25,1
21,5	31,0
23,4	26,2
25,7	28,8

Tablo 10: Bileşiğin (I) Hidrobromür tuzunun (Form J) XRPD pikleri

Açı / 2-Teta°	Büyüklük/%
6,4	100,0
7,2	57,0
12,0	20,5
14,4	38,7
17,1	22,7
19,6	35,3
21,4	37,9
25,5	40,4

Tablo 11: Bileşiğin (I) Mesilat tuzunun (Form L) XRPD pikleri

Açı / 2-Teta°	Büyüklük/%
6,3	100,0
7,9	6,4
12,5	18,6
13,4	3,7

Açı / 2-Teta°	Büyüklük/%
14,6	9,5
15,9	5,4
16,5	26,4
17,5	23,5
18,1	18,6
18,7	4,1
19,3	5,5
20,0	12,9
20,6	10,5
20,9	8,3
21,7	20,2
22,6	18,0
23,8	9,8
24,5	5,6
25,1	10,5
25,5	7,0
26,1	10,4
27,5	5,1
29,1	4,9
29,7	6,3
30,3	4,2

Tablo 12: Bileşiğin (I) Maleat tuzunun (Form M) XRPD pikleri

Açı / 2-Teta°	Büyüklük/%
3,8	21,7
7,6	100,0
8,5	28,0

Açı / 2-Teta°	Büyüklik/%
10,8	5,6
11,4	8,6
12,2	37,2
15,2	48,5
15,8	11,1
17,0	10,0
18,0	18,1
18,8	13,5
19,4	24,1
20,3	8,9
21,6	6,0
22,6	6,2
23,6	23,2
24,3	22,0
24,8	20,5
26,0	14,7
27,2	10,6
27,9	16,2
28,2	8,6
28,8	4,8
29,9	5,9
30,2	5,0
31,7	5,1
32,7	4,2
33,2	4,7

Tablo 13: Bileşiğin (I) Gentisat tuzunun (Form I) XRPD pikleri

Açı / 2-Teta°	Büyüklik/%
6,318	20,5
12,161	21,3
12,449	19,6
13,13	59,5
14,414	21,2
14,831	18,5
16,369	17,2
17,122	18,1
18,787	25,7
19,485	19
20,419	17,2
23,371	100
23,769	54,1

Tablo 14: Bileşiğin (I) Fumarat tuzunun (Form P) XRPD pikleri

Açı / 2-Teta°	Büyüklik/%
3,8	14,1
7,7	100,0
8,1	14,6
8,8	44,6
10,2	11,2
11,3	9,9
13,1	45,4
15,2	28,7
15,5	16,7
16,5	27,1
17,7	60,0

Açı / 2-Teta°	Büyüklük/%
19,1	13,7
19,6	10,9
20,0	6,0
20,9	5,0
21,5	5,4
21,9	11,2
22,7	9,9
23,3	28,6
23,8	25,4
24,1	18,3
25,0	20,0
25,3	9,6
26,7	17,7
27,9	8,8
28,9	8,9

Tablo 15: Bileşiğin (I) L-malat tuzunun (Form Q) XRPD pikleri

Açı / 2-Teta°	Büyüklük/%
6,7	39,7
8,6	60,0
9,3	44,4
11,0	19,7
12,7	100,0
13,6	41,4
14,1	37,1
15,1	47,5
15,8	27,5

Açı / 2-Teta°	Büyüklük/%
16,5	26,9
17,8	38,2
18,7	56,4
19,5	41,9
19,8	43,9
21,2	28,2
22,5	33,2
23,5	29,4
24,9	37,3
25,7	42,3

Tablo 16: Bileşiğin (I) L-malat tuzunun (Form R) XRPD pikleri

Açı / 2-Teta°	Büyüklük/%
6,773	100
9,851	10,7
12,191	6,9
13,364	39,3
13,587	37,3
14,145	6,3
15,883	17,5
16,44	22,9
17,331	22,2
17,753	17,8
19,733	27,6
20,118	13,4
20,496	29,8
20,837	15,7

Açı / 2-Teta°	Büyüklik/%
21,299	12,4
22,231	29,3
23,273	28,7
23,828	11,5
24,19	15
24,606	11,8
25,182	14,7
25,673	13,6
26,026	23,3
26,31	13,9
26,905	10,2
27,779	9,9
28,775	17,9
31,109	8,9
32,352	7
33,239	9,3

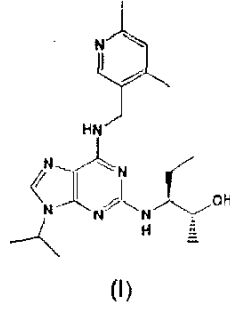
Tablo 17: Bileşiğin (I) Bromür tuzunun (Form K) XRPD pikleri

Açı / 2-Teta°	Büyüklik/%
5,732	100
16,386	32,1
17,675	31,8
18,369	46,3
19,633	45,9
20,542	59
24,136	85,3
25,272	59,5

Açı / 2-Teta°	Büyüklük/%
25,976	46,4
28,119	45,2

Buluş, aşağıda bulunan numaralı maddeler ile daha ayrıntılı olarak açıklanır:

1. Bileşiğin (I) bir kristal formudur,



burada söz konusu bileşik, serbest baz veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya serbest baz veya bunun bir tuz formunun bir solvatu formundadır,

2. Madde 1'e göre kristal formdadır, bu bir tartarat tuzu, daha fazla tercih edildiği üzere L-tartarat tuzudur.

3

. Madde 2'ye göre kristal formdadır, bu, 6.67 ± 0.2 , 8.237 ± 0.2 , 9.777 ± 0.2 , 11.96 ± 0.2 , 12.38 ± 0.2 , 13.06 ± 0.2 , 13.38 ± 0.2 , 13.94 ± 0.2 , 14.90 ± 0.2 , 15.40 ± 0.2 , 15.95 ± 0.2 , 16.27 ± 0.2 , 16.54 ± 0.2 , 17.36 ± 0.2 , 17.57 ± 0.2 , 17.86 ± 0.2 , 19.64 ± 0.2 , 19.86 ± 0.2 , 20.12 ± 0.2 , 20.73 ± 0.2 , 21.14 ± 0.2 , 21.58 ± 0.2 , 22.57 ± 0.2 , 22.95 ± 0.2 , 23.29 ± 0.2 , 23.57 ± 0.2 , 24.07 ± 0.2 , 24.63 ± 0.2 , 25.30 ± 0.2 , 26.38 ± 0.2 , 27.09 ± 0.2 , 27.67 ± 0.2 , 27.97 ± 0.2 , 28.91 ± 0.2 , 29.28 ± 0.2 , 30.08 ± 0.2 , 30.41 ± 0.2 , 31.90 ± 0.2 ve 34.49 ± 0.2 'den (Form E) seçilen 2[teta] değerlerinde iki veya daha fazla kırınım pikine sahip bir x-ışını toz kırınım paterni ile karakterize edilir.

20

4. Madde 2'ye göre kristal tuz formudur, burada x-ışını toz kırınım paterni, 6.67 ± 0.2 , 13.06 ± 0.2 , 13.38 ± 0.2 , 14.90 ± 0.2 , 17.36 ± 0.2 , 17.57 ± 0.2 , 19.64 ± 0.2 , 20.73 ± 0.2 , 23.57 ± 0.2 ve 25.30 ± 0.2 'den (Form E) seçilen 2[teta] değerlerinde iki veya daha fazla kırınım pikini içerir.

25

5. Madde 2'ye göre kristal formdadır, pik konumlarının Şekil 1'de gösterilen paternin pik konumlarına büyük ölçüde uygun olduğu bir x-ışını toz kırınım paterni ile karakterize edilir.
- 5 6. Madde 2'ye göre kristal formdadır, bu, yaklaşık 176°C ila yaklaşık 185°C arasındaki bir sıcaklıkta maksimum bir endotermik piki gösteren, dakikada 20°C'lik bir ısıtma oranında kaydedilen bir diferansiyel tarama kalorimetrisi izi ile karakterize edilir.
7. Madde 2'ye göre kristal formdadır, büyük ölçüde Şekil 2'de gösterilene uygun olarak
10 bir diferansiyel tarama kalorimetrisi izi ile karakterize edilir.
8. Madde 2'ye göre kristal formdadır, 3.82 ± 0.2 , 7.57 ± 0.2 , 8.12 ± 0.2 , 10.53 ± 0.2 , 11.39 ± 0.2 , 12.00 ± 0.2 , 13.54 ± 0.2 , 15.15 ± 0.2 , 16.35 ± 0.2 , 16.88 ± 0.2 , 17.37 ± 0.2 , 18.51 ± 0.2 , 18.98 ± 0.2 , 19.77 ± 0.2 , 21.06 ± 0.2 , 22.70 ± 0.2 , 23.47 ± 0.2 , 24.66 ± 0.2
15 ve 28.73 ± 0.2 'den [Form D] seçilen 2[teta] değerlerinde iki veya daha fazla kırınım pikine sahip bir x-ışını toz kırınım paterni ile karakterize edilir.
9. Madde 2'ye göre kristal formdadır, burada x-ışını toz kırınım paterni, 3.82 ± 0.2 , 7.57 ± 0.2 , 15.15 ± 0.2 , 16.88 ± 0.2 , 19.77 ± 0.2 , 22.70 ± 0.2 , 23.47 ± 0.2 , 24.66 ± 0.2 ve
20 28.73 ± 0.2 'den [Form D] seçilen 2[teta] değerlerinde iki veya daha fazla kırınım pikini içerir.
10. Madde 2'ye göre kristal formdadır, pik konumlarının Şekil 3'te gösterilen veya Tablo 2'de listelenen paternin pik konumlarına büyük ölçüde uygun olduğu bir x-ışını toz
25 kırınım paterni ile karakterize edilir.
11. Madde 2'ye göre kristal formdadır, bu, yaklaşık 145°C ile yaklaşık 154°C arasındaki bir sıcaklıkta maksimum bir endotermik pik gösteren, dakikada 10°C'lik bir ısıtma oranında kaydedilen bir diferansiyel tarama kalorimetrisi izi ile karakterize edilir.
- 30 12. Madde 2'ye göre kristal formdadır, büyük ölçüde Şekil 4'te gösterilene uygun olarak bir diferansiyel tarama kalorimetrisi izi ile karakterize edilir.
13. Madde 1'e göre kristal formdadır, burada bileşik (I) serbest baz formundadır.
- 35

14. Madde 13'e göre kristal formdadır, 7.53 ± 0.2 , 9.60 ± 0.2 , 10.22 ± 0.2 , 11.29 ± 0.2 , 11.66 ± 0.2 , 12.26 ± 0.2 , 12.62 ± 0.2 , 13.17 ± 0.2 , 14.06 ± 0.2 , 14.85 ± 0.2 , 15.15 ± 0.2 , 15.57 ± 0.2 , 16.99 ± 0.2 , 17.68 ± 0.2 , 18.30 ± 0.2 , 18.39 ± 0.2 , 18.63 ± 0.2 , 18.97 ± 0.2 , 19.32 ± 0.2 ve 20.20 ± 0.2 'den [Form A] seçilen 2[teta] değerlerinde iki veya daha fazla kırınım pikine sahip bir x-ışını toz kırınım paterni ile karakterize edilir.
15. Madde 13'e göre kristal formdadır, burada 7.53 ± 0.2 , 12.26 ± 0.2 , 14.06 ± 0.2 , 14.85 ± 0.2 ve 15.57 ± 0.2 'den seçilen 2[teta] değerlerinde iki veya daha fazla kırınım pikine sahip bir x-ışını toz kırınım paterni ile karakterize edilir.
16. Madde 13'e göre kristal formdadır, pik konumlarının Şekil 5'te gösterilen veya Tablo 1'de listelenen paternin pik konumlarına büyük ölçüde uygun olduğu bir x-ışını toz kırınım paterni ile karakterize edilir.
17. Madde 13'e göre kristal formdadır, yaklaşık 130°C ile yaklaşık 140°C arasındaki bir sıcaklıkta bir maksimum endotermik piki gösteren, dakikada 20°C 'lik bir ısıtma oranında kaydedilen bir diferansiyel tarama kalorimetrisi izi ile karakterize edilir.
18. Madde 13'e göre kristal formdadır, Şekil 6'da gösterilenler ile büyük ölçüde uygun olan bir diferansiyel tarama kalorimetrisi izi ile karakterize edilir.
19. Madde 13'e göre kristal formdadır, birim hücre boyutları $a = 15.19 \pm 2 \text{ \AA}$, $b = 18.34 \pm 2 \text{ \AA}$, $c = 8.65 \pm 2 \text{ \AA}$ ve $[\text{beta}] = 95.53 \pm 2^{\circ}$ olan monoklinik P21/c uzay grubudur.
20. Madde 1'e göre kristal formdadır, bu bir sitrat tuzudur.
21. Madde 20'ye göre kristal formdadır, 5.14 ± 0.2 , 7.73 ± 0.2 , 10.24 ± 0.2 , 12.70 ± 0.2 , 13.06 ± 0.2 , 14.42 ± 0.2 , 15.30 ± 0.2 , 15.98 ± 0.2 , 16.74 ± 0.2 , 17.24 ± 0.2 , 18.05 ± 0.2 , 19.04 ± 0.2 , 20.23 ± 0.2 , 21.04 ± 0.2 , 22.45 ± 0.2 , 22.75 ± 0.2 , 24.01 ± 0.2 , 25.43 ± 0.2 , 26.51 ± 0.2 , 27.48 ± 0.2 , 28.77 ± 0.2 ve 29.71 ± 0.2 'den [Form F] seçilen 2[teta] değerlerinde iki veya daha fazla kırınım pikine sahip bir x-ışını toz kırınım paterni ile karakterize edilir.

22. Madde 20'ye göre kristal formdadır, burada x-ışını toz kırınım paterni, 17.24 ± 0.2 , 18.05 ± 0.2 , 19.04 ± 0.2 , 22.45 ± 0.2 , 22.75 ± 0.2 , 24.01 ± 0.2 ve 25.43 ± 0.2 'den [Form F] seçilen 2[teta] değerlerinde iki veya daha fazla kırınım pikini içerir.
- 5 23. Madde 20'ye göre kristal formdadır, pik konumlarının Şekil 7'de gösterilen veya Tablo 3'te listelenen paternin pik konumlarına büyük ölçüde uygun olduğu bir x-ışını toz kırınım paterni ile karakterize edilir.
24. Madde 20'ye göre kristal formdadır, yaklaşık 145°C ile yaklaşık 155°C , yaklaşık
10 165°C ve yaklaşık 200°C arasındaki bir sıcaklıkta maksimum bir endotermik piki gösteren, dakikada 10°C 'lik bir ısıtma oranında kaydedilen bir diferansiyel tarama kalorimetrisi izi ile karakterize edilir.
25. Madde 20'ye göre kristal formdadır, Şekil 8'de gösterilenler ile büyük ölçüde uygun
15 olan diferansiyel tarama kalorimetrisi izi ile karakterize edilir.
26. Madde 1'e göre kristal formdadır, burada kristal form bir benzensülfonat tuzudur.
27. Madde 26'ya göre kristal formdadır, 5.72 ± 0.2 , 11.45 ± 0.2 , 11.79 ± 0.2 , $15.56 \pm$
20 0.2 , 16.57 ± 0.2 , 18.04 ± 0.2 , 19.14 ± 0.2 , 20.02 ± 0.2 , 21.05 ± 0.2 , 22.80 ± 0.2 , 23.16 ± 0.2 , 24.44 ± 0.2 , 25.40 ± 0.2 ve 28.74 ± 0.2 'den [Form G] seçilen 2[teta] değerlerinde iki veya daha fazla kırınım pikine sahip bir x-ışını toz kırınım paterni ile karakterize edilir.
28. Madde 26'ya göre kristal formdadır, burada x-ışını toz kırınım paterni, 15.56 ± 0.2 ,
25 16.57 ± 0.2 , 18.04 ± 0.2 , 20.02 ± 0.2 , 21.05 ± 0.2 , 22.80 ± 0.2 , 23.16 ± 0.2 ve 24.44 ± 0.2 'den [Form G] seçilen 2[teta] değerlerinde iki veya daha fazla kırınım pikini içerir.
29. Madde 26'ya göre kristal formdadır, pik konumlarının Şekil 9'da gösterilen veya
30 Tablo 4'te listelenen paternin pik konumlarına büyük ölçüde uygun olduğu bir x-ışını toz kırınım paterni ile karakterize edilir.
30. Madde 26'ya göre kristal formdadır, yaklaşık 145°C ile yaklaşık 155°C arasındaki
35 bir sıcaklıkta maksimum bir endotermik pik gösteren, dakikada 10°C 'lik bir ısıtma oranında kaydedilen bir diferansiyel tarama kalorimetrisi izi ile karakterize edilir.

31. Madde 26'ya göre kristal formdadır, Şekil 10'da gösterilen ile büyük ölçüde uygun olan bir diferansiyel tarama kalorimetrisi izi ile karakterize edilir.

5 32. Madde 1'e göre kristal formdadır, burada kristal form bir fosfat tuzudur.

33. Madde 32'ye göre kristal formdadır, 6.46 ± 0.2 , 8.88 ± 0.2 , 9.67 ± 0.2 , 10.47 ± 0.2 , 12.78 ± 0.2 , 15.33 ± 0.2 , 16.12 ± 0.2 , 16.82 ± 0.2 , 18.13 ± 0.2 , 19.38 ± 0.2 , 19.95 ± 0.2 , 20.97 ± 0.2 , 24.11 ± 0.2 , 24.83 ± 0.2 , 26.54 ± 0.2 ve 28.11 ± 0.2 'den [Form B] seçilen
10 2[teta] değerlerinde iki veya daha fazla kırınım pikine sahip bir x-ışını toz kırınım paterni ile karakterize edilir.

34. Madde 32'ye göre kristal formdadır, burada x-ışını toz kırınım paterni, 6.46 ± 0.2 , 16.12 ± 0.2 , 18.13 ± 0.2 , 19.38 ± 0.2 , 19.95 ± 0.2 , 20.97 ± 0.2 , 24.11 ± 0.2 ve $24.83 \pm$
15 0.2 'den [Form B] seçilen 2[teta] değerindeki iki veya daha fazla kırınım pikini içerir.

35. Madde 32'ye göre kristal formdadır, pik konumlarının Şekil 11'de gösterilen veya Tablo 6'da listelenen paternin pik konumlarına büyük ölçüde uygun olduğu bir x-ışını toz kırınım paterni ile karakterize edilir.

20

36. Madde 32'ye göre kristal formdadır, yaklaşık 65°C ile yaklaşık 90°C , yaklaşık 114°C ve yaklaşık 130°C arasındaki bir sıcaklıkta maksimum bir endotermik piki gösteren, dakikada 10°C 'lik bir ısıtma oranında kaydedilen bir diferansiyel tarama kalorimetrisi izi ile karakterize edilir.

25

37. Madde 32'ye göre kristal formdadır, Şekil 12'de gösterilen ile büyük ölçüde uygun olan bir diferansiyel tarama kalorimetrisi izi ile karakterize edilir.

38. Madde 32'ye göre kristal formdadır, burada söz konusu bileşik, 6.49 ± 0.2 , $8.91 \pm$
30 0.2 , 9.75 ± 0.2 , 10.52 ± 0.2 , 13.03 ± 0.2 , 15.44 ± 0.2 , 16.27 ± 0.2 , 17.85 ± 0.2 , 18.29 ± 0.2 , 19.52 ± 0.2 , 20.02 ± 0.2 , 21.11 ± 0.2 , 22.80 ± 0.2 , 24.92 ± 0.2 , 28.33 ± 0.2 ve 29.41 ± 0.2 'den [Form C] seçilen 2[teta] değerindeki iki veya daha fazla kırınım pikini içeren bir x-ışını toz kırınım paterni ile karakterize edilir.

39. Madde 32'ye göre kristal formdadır, burada x-ışını toz kırınım paterni, 6.49 ± 0.2 , 16.27 ± 0.2 , 18.29 ± 0.2 , 19.52 ± 0.2 , 20.02 ± 0.2 , 21.11 ± 0.2 , 22.80 ± 0.2 , 24.92 ± 0.2 ve 29.41 ± 0.2 'den [Form C] seçilen 2[teta] değerindeki iki veya daha fazla kırınım pikini içerir.

5

40. Madde 32'ye göre kristal formdadır, burada kristal form, pik konumlarının, Şekil 13'te gösterilen veya Tablo 5'te listelenen paternin pik konumlarına büyük ölçüde uygun olduğu bir x-ışını toz kırınım paterni ile karakterize edilir.

10

41. Madde 32'ye göre kristal formdadır, burada kristal form, yaklaşık 66°C ile yaklaşık 90°C , yaklaşık 120°C ve yaklaşık 135°C arasındaki bir sıcaklıkta maksimum bir endotermik piki gösteren, dakikada 10°C 'lik bir ısıtma oranında kaydedilen bir diferansiyel tarama kalorimetrisi izi ile karakterize edilir.

15

42. Madde 32'ye göre kristal formdadır, Şekil 14'te gösterilen ile büyük ölçüde uygun olan bir diferansiyel tarama kalorimetrisi izi ile karakterize edilir.

43. Madde 1'e göre kristal formdadır, bu bir hidroklorür tuzudur.

20

44. Madde 43'e göre kristal formdadır, 5.6 ± 0.2 , 8.6 ± 0.2 , 9.5 ± 0.2 , 10.9 ± 0.2 , 11.2 ± 0.2 , 12.7 ± 0.2 , 13.0 ± 0.2 , 14.3 ± 0.2 , 16.0 ± 0.2 , 17.3 ± 0.2 , 17.7 ± 0.2 , 18.8 ± 0.2 , 19.1 ± 0.2 , 20.3 ± 0.2 , 20.7 ± 0.2 , 22.9 ± 0.2 , 23.6 ± 0.2 , 24.5 ± 0.2 , 25.0 ± 0.2 , 25.5 ± 0.2 , 25.8 ± 0.2 , 26.4 ± 0.2 ve 29.1 ± 0.2 'den [Form H] seçilen 2[teta] değerlerinde iki veya daha fazla kırınım pikine sahip bir x-ışını toz kırınım paterni ile karakterize edilir.

25

45. Madde 43'e göre kristal formdadır, pik konumlarının, Şekil 19'da gösterilen veya Tablo 8'de listelenen paternin pik konumlarına büyük ölçüde uygun olduğu bir x-ışını toz kırınım paterni ile karakterize edilir.

30

46. Madde 43'e göre kristal formdadır, yaklaşık 51°C ile yaklaşık 84°C , yaklaşık 97°C ve yaklaşık 144°C arasındaki bir sıcaklıkta bir endotermik pik başlangıcını gösteren, dakikada 10°C 'lik bir ısıtma oranında kaydedilen bir diferansiyel tarama kalorimetrisi izi ve Şekil 36'ya büyük ölçüde uygun olan bir diferansiyel tarama kalorimetresi izi ile karakterize edilir.

35

47. Madde 43'e göre kristal formdadır 4.9 ± 0.2 , 6.4 ± 0.2 , 7.5 ± 0.2 , 12.1 ± 0.2 , 14.4 ± 0.2 , 19.8 ± 0.2 , 21.5 ± 0.2 , 23.4 ± 0.2 ve 25.7 ± 0.2 'den [Form I] seçilen 2[teta] değerlerinde iki veya daha fazla kırınım pikine sahip bir x-ışını toz kırınım paterni ile karakterize edilir.
- 5
48. Madde 43'e göre kristal formdadır, pik konumlarının, Şekil 20'de gösterilen veya Tablo 9'da listelenen paternin pik konumlarına büyük ölçüde uygun olduğu bir x-ışını toz kırınım paterni ile karakterize edilir.
- 10
49. Madde 43'e göre kristal formdadır, yaklaşık 98°C ile yaklaşık 130°C arasındaki bir sıcaklıkta bir endotermik pik başlangıcını gösteren, dakikada 10°C 'lik bir ısıtma oranında kaydedilen bir diferansiyel tarama kalorimetrisi izi ve ve Şekil 37'ye büyük ölçüde uygun olan bir diferansiyel tarama kalorimetresi izi ile karakterize edilir.
- 15
50. Madde 1'e göre kristal formdadır, bu bir hidrobromür tuzudur.
51. Madde 50'ye göre kristal formdadır 6.4 ± 0.2 , 7.2 ± 0.2 , 12.0 ± 0.2 , 14.4 ± 0.2 , 17.1 ± 0.2 , 19.6 ± 0.2 , 21.4 ± 0.2 ve 25.5 ± 0.2 'den [Form J] seçilen 2[teta] değerlerinde iki veya daha fazla kırınım pikine sahip bir x-ışını toz kırınım paterni ile karakterize edilir.
- 20
52. Madde 50'ye göre kristal formdadır, pik konumlarının, Şekil 21'de gösterilen veya Tablo 10'da listelenen paternin pik konumlarına büyük ölçüde uygun olduğu bir x-ışını toz kırınım paterni ile karakterize edilir.
- 25
53. Madde 50'ye göre kristal formdadır, yaklaşık 138°C bir sıcaklıkta bir endotermik pik başlangıcını gösteren, dakikada 10°C 'lik bir ısıtma oranında kaydedilen bir diferansiyel tarama kalorimetrisi izi ve ve Şekil 38'e büyük ölçüde uygun olan bir diferansiyel tarama kalorimetresi izi ile karakterize edilir.
- 30
54. Madde 50'ye göre kristal formdadır, yaklaşık 51°C ile yaklaşık 90°C bir sıcaklıkta bir endotermik pik başlangıcını gösteren, dakikada 10°C 'lik bir ısıtma oranında kaydedilen bir diferansiyel tarama kalorimetrisi izi ve ve Şekil 29'a büyük ölçüde uygun olan bir diferansiyel tarama kalorimetresi izi ile karakterize edilir.
- 35
55. Madde 1'e göre kristal formdadır, bu bir mesilat tuzudur.

56. Madde 55'e göre kristal formdadır 6.3 ± 0.2 , 7.9 ± 0.2 , 12.5 ± 0.2 , 13.4 ± 0.2 , 14.6 ± 0.2 , 15.9 ± 0.2 , 16.5 ± 0.2 , 17.5 ± 0.2 , 18.1 ± 0.2 , 18.7 ± 0.2 , 19.3 ± 0.2 , 20.0 ± 0.2 , 20.6 ± 0.2 , 20.9 ± 0.2 , 21.7 ± 0.2 , 22.6 ± 0.2 , 23.8 ± 0.2 , 24.5 ± 0.2 , 25.1 ± 0.2 , 25.5 ± 0.2 , 26.1 ± 0.2 , 27.5 ± 0.2 , 29.1 ± 0.2 , 29.7 ± 0.2 ve 30.3 ± 0.2 'den [Form L] seçilen 2[teta] değerlerinde iki veya daha fazla kırınım pikine sahip bir x-ışını toz kırınım paterni ile karakterize edilir.

57. Madde 55'e göre kristal formdadır, pik konumlarının, Şekil 22'de gösterilen veya Tablo 11'de listelenen paternin pik konumlarına büyük ölçüde uygun olduğu bir x-ışını toz kırınım paterni ile karakterize edilir.

58. Madde 55'e göre kristal formdadır, yaklaşık 126°C bir sıcaklıkta bir endotermik pik başlangıcını gösteren, dakikada 10°C 'lik bir ısıtma oranında kaydedilen bir diferansiyel tarama kalorimetrisi izi ve ve Şekil 30'a büyük ölçüde uygun olan bir diferansiyel tarama kalorimetresi izi ile karakterize edilir.

59. Madde 1'e göre kristal formdadır, bu bir maleat tuzudur.

60. Madde 59'a göre kristal formdadır 3.8 ± 0.2 , 7.6 ± 0.2 , 8.5 ± 0.2 , 10.8 ± 0.2 , 11.4 ± 0.2 , 12.2 ± 0.2 , 15.2 ± 0.2 , 15.8 ± 0.2 , 17.0 ± 0.2 , 18.0 ± 0.2 , 18.8 ± 0.2 , 19.4 ± 0.2 , 20.3 ± 0.2 , 21.6 ± 0.2 , 22.6 ± 0.2 , 23.6 ± 0.2 , 24.3 ± 0.2 , 24.8 ± 0.2 , 26.0 ± 0.2 , 27.2 ± 0.2 , 27.9 ± 0.2 , 28.2 ± 0.2 , 28.8 ± 0.2 , 29.9 ± 0.2 , 30.2 ± 0.2 , 31.7 ± 0.2 , 32.7 ± 0.2 ve 33.2 ± 0.2 'den [Form M] seçilen 2[teta] değerlerinde iki veya daha fazla kırınım pikine sahip bir x-ışını toz kırınım paterni ile karakterize edilir.

61. Madde 59'a göre kristal formdadır, pik konumlarının, Şekil 23'te gösterilen veya Tablo 12'de listelenen paternin pik konumlarına büyük ölçüde uygun olduğu bir x-ışını toz kırınım paterni ile karakterize edilir.

62. Madde 59'a göre kristal formdadır, yaklaşık 116°C bir sıcaklıkta bir endotermik pik başlangıcını gösteren, dakikada 10°C 'lik bir ısıtma oranında kaydedilen bir diferansiyel tarama kalorimetrisi izi ve ve Şekil 31'e büyük ölçüde uygun olan bir diferansiyel tarama kalorimetresi izi ile karakterize edilir.

63. Madde 1'e göre kristal formdadır, bu bir gentisat tuzudur.

64. Madde 63'e göre kristal formdadır 6.32 ± 0.2 , 12.16 ± 0.2 , 12.45 ± 0.2 , 13.13 ± 0.2 , 14.41 ± 0.2 , 14.83 ± 0.2 , 16.37 ± 0.2 , 17.12 ± 0.2 , 18.79 ± 0.2 , 19.49 ± 0.2 , 20.42 ± 0.2 ,
5 23.37 ± 0.2 ve 23.77 ± 0.2 'den [Form O] seçilen 2[teta] değerlerinde iki veya daha fazla kırınım pikine sahip bir x-ışını toz kırınım paterni ile karakterize edilir.

65. Madde 63'e göre kristal formdadır, pik konumlarının, Şekil 24'te gösterilen veya Tablo 13'te listelenen paternin pik konumlarına büyük ölçüde uygun olduğu bir x-ışını
10 toz kırınım paterni ile karakterize edilir.

66. Madde 63'e göre kristal formdadır, yaklaşık 92°C bir sıcaklıkta bir endotermik pik başlangıcını gösteren, dakikada 10°C 'lik bir ısıtma oranında kaydedilen bir diferansiyel tarama kalorimetrisi izi ve ve Şekil 32'ye büyük ölçüde uygun olan bir diferansiyel
15 tarama kalorimetresi izi ile karakterize edilir.

67. Madde 1'e göre kristal formdadır, bu bir fumarat tuzudur.

68. Madde 67'ye göre kristal formdadır, 3.8 ± 0.2 , 7.7 ± 0.2 , 8.1 ± 0.2 , 8.8 ± 0.2 , $10.2 \pm$
20 0.2 , 11.3 ± 0.2 , 13.1 ± 0.2 , 15.2 ± 0.2 , 15.5 ± 0.2 , 16.5 ± 0.2 , 17.7 ± 0.2 , 19.1 ± 0.2 , 19.6 ± 0.2 , 20.0 ± 0.2 , 20.9 ± 0.2 , 21.5 ± 0.2 , 21.9 ± 0.2 , 22.7 ± 0.2 , 23.2 ± 0.2 , 23.8 ± 0.2 , 24.1 ± 0.2 , 25.0 ± 0.2 , 25.3 ± 0.2 , 26.7 ± 0.2 , 27.9 ± 0.2 ve 28.9 ± 0.2 'den [Form P] seçilen 2[teta] değerlerinde iki veya daha fazla kırınım pikine sahip bir x-ışını toz kırınım paterni ile karakterize edilir.

25

69. Madde 67'ye göre kristal formdadır, pik konumlarının, Şekil 25'te gösterilen veya Tablo 14'te listelenen paternin pik konumlarına büyük ölçüde uygun olduğu bir x-ışını toz kırınım paterni ile karakterize edilir.

70. Madde 67'ye göre kristal formdadır, yaklaşık 140°C bir sıcaklıkta bir endotermik pik başlangıcını gösteren, dakikada 10°C 'lik bir ısıtma oranında kaydedilen bir diferansiyel tarama kalorimetrisi izi ve ve Şekil 33'e büyük ölçüde uygun olan bir diferansiyel
30 tarama kalorimetresi izi ile karakterize edilir.

71. Madde 1'e göre kristal formdadır, bu bir malat tuzudur, daha fazla tercih edildiği üzere L-malattır (L-malik asit).

72. Madde 71'e göre kristal formdadır, 6.7 ± 0.2 , 8.6 ± 0.2 , 9.3 ± 0.2 , 11.0 ± 0.2 , 12.7 ± 0.2 , 13.6 ± 0.2 , 14.1 ± 0.2 , 15.1 ± 0.2 , 15.8 ± 0.2 , 16.5 ± 0.2 , 17.8 ± 0.2 , 18.7 ± 0.2 , 19.5 ± 0.2 , 19.8 ± 0.2 , 21.1 ± 0.2 , 22.5 ± 0.2 , 23.5 ± 0.2 , 24.9 ± 0.2 ve 25.7 ± 0.2 'den [Form Q] seçilen 2[teta] değerlerinde iki veya daha fazla kırınım pikine sahip bir x-ışını toz kırınım paterni ile karakterize edilir.

73. Madde 71'e göre kristal formdadır, pik konumlarının, Şekil 26'da gösterilen veya Tablo 15'te listelenen paternin pik konumlarına büyük ölçüde uygun olduğu bir x-ışını toz kırınım paterni ile karakterize edilir.

74. Madde 71'e göre kristal formdadır, yaklaşık 81°C bir sıcaklıkta maksimum bir endotermik piki gösteren, dakikada 10°C 'lik bir ısıtma oranında kaydedilen bir diferansiyel tarama kalorimetrisi izi ve Şekil 34'e büyük ölçüde uygun olan bir diferansiyel tarama kalorimetrisi izi ile karakterize edilir.

75. Madde 71'e göre kristal formdadır, 6.77 ± 0.2 , 9.85 ± 0.2 , 12.19 ± 0.2 , 13.36 ± 0.2 , 13.59 ± 0.2 , 14.15 ± 0.2 , 15.88 ± 0.2 , 16.44 ± 0.2 , 17.33 ± 0.2 , 17.75 ± 0.2 , 19.73 ± 0.2 , 20.11 ± 0.2 , 20.50 ± 0.2 , 20.84 ± 0.2 , 21.30 ± 0.2 , 22.23 ± 0.2 , 23.27 ± 0.2 , 23.83 ± 0.2 , 24.19 ± 0.2 , 24.61 ± 0.2 , 25.18 ± 0.2 , 25.67 ± 0.2 , 26.03 ± 0.2 , 26.31 ± 0.2 , 26.91 ± 0.2 , 27.78 ± 0.2 , 28.76 ± 0.2 , 31.12 ± 0.2 , 32.35 ± 0.2 ve 33.24 ± 0.2 'den [Form R] seçilen 2[teta] değerlerinde iki veya daha fazla kırınım pikine sahip bir x-ışını toz kırınım paterni ile karakterize edilir.

76. Madde 71'e göre kristal formdadır, pik konumlarının, Şekil 27'de gösterilen veya Tablo 16'da listelenen paternin pik konumlarına büyük ölçüde uygun olduğu bir x-ışını toz kırınım paterni ile karakterize edilir.

77. Madde 71'e göre kristal formdadır, yaklaşık 104°C bir sıcaklıkta maksimum bir endotermik piki gösteren, dakikada 10°C 'lik bir ısıtma oranında kaydedilen bir diferansiyel tarama kalorimetrisi izi ve Şekil 35'e büyük ölçüde uygun olan bir diferansiyel tarama kalorimetrisi izi ile karakterize edilir.

78. Maddeler 1 ila 77'den herhangi birine göre kristal formu içeren bir farmasötik bileşimdir ve farmasötik olarak kabul edilebilir bir taşıyıcı, seyreltici veya ekspiyandır.

79. Maddeler 1 ila 77'den herhangi birine göre bir kristal formdadır, burada tıpta
5 kullanıma yöneliktir.

80. Maddeler 1 ila 77'den herhangi birine göre bir kristal formdadır, burada proliferatif bozukluklar, immün aracılı ve inflamatuvar bozukluklar, otoimmün ve otoimmün aracılı bozukluklar, böbrek bozuklukları, kardiyovasküler bozukluklar, oftalmik bozukluklar,
10 nörodejeneratif bozukluklar, psikiyatrik bozukluklar, viral bozukluklar, metabolik bozukluklar ve/veya solunum bozukluklarının engellenmesi veya tedavi edilmesinde kullanıma yöneliktir.

81. Maddeler 1 ila 77'den herhangi birine göre bir kristal formdadır, burada proliferatif bozukluklar, immün aracılı ve inflamatuvar bozukluklar, otoimmün ve otoimmün aracılı bozukluklar, böbrek bozuklukları, kardiyovasküler bozukluklar, oftalmik bozukluklar, nörodejeneratif bozukluklar, psikiyatrik bozukluklar, viral bozukluklar, metabolik bozukluklar ve/veya solunum bozukluklarının engellenmesi veya tedavi edilmesine yönelik olarak bir ilacın hazırlanmasında kullanıma yöneliktir.

82. Proliferatif bozukluklar, immün aracılı ve inflamatuvar bozukluklar, otoimmün ve otoimmün aracılı bozukluklar, böbrek bozuklukları, kardiyovasküler bozukluklar, oftalmik bozukluklar, nörodejeneratif bozukluklar, psikiyatrik bozukluklar, viral bozukluklar, metabolik bozukluklar ve/veya solunum bozukluklarının engellenmesi veya
25 tedavi edilmesine yönelik bir yöntemdir, söz konusu yöntem, söz konusu yöntem, maddeler 1 ila 77'den herhangi birine göre farmakolojik olarak etkili bir miktarda bir kristal formunun, buna ihtiyaç duyan bir deneğe uygulanmasını içerir.

83. Madde 13'e göre bileşiğin (I) kristal serbest bazının (Form A) hazırlanmasına yönelik bir prodestir, söz konusu yöntem, serbest baz Form A'da bileşiğin (I) metil t-bütıl eterden (MTBE) kristalleştirilmesine ait adımları içerir.

84. Madde 8'e göre bileşiğin (I) bir kristal L-tartrat tuzunun (Form D) hazırlanmasına yönelik bir prodestir, aşağıdaki adımları içerir:

- (i) serbest baz formunda bileşiği (I), L-tartarik asidi ve etil asetatı içeren bir reaksiyon karışımının hazırlanması; ve
- (ii) kristal L-tartrat tuzunun (Form D) reaksiyon karışımından izole edilmesi.
- 5 85. Madde 3'e göre bileşiğin (I) bir kristal L-tartrat tuzunun (Form E) hazırlanmasına yönelik bir prosestir, aşağıdaki adımları içerir:
- (i) serbest baz formunda bileşiği (I), L-tartarik asidi ve etanol ve suyu içeren bir reaksiyon karışımının hazırlanması; ve
- (ii) kristal L-tartrat tuzunun (Form E) reaksiyon karışımından izole edilmesi.
- 10 86. Madde 3'e göre bileşiğe (I) ait bir kristal L-tartrat tuzunun (Form E) hazırlanmasına yönelik bir prosestir, aşağıdaki adımları içerir:
- (i) serbest baz formunda bileşiği (I), L-tartarik asidi ve etil asetatı içeren bir reaksiyon karışımının hazırlanması; ve
- 15 (ii) kristal L-tartrat tuzunun (Form D) reaksiyon karışımından izole edilmesi, ve
- (iii) adımda (ii) elde edilen kristal L-tartrat tuzunun (Form D) bir etanol ve asetonitril karışımından yeniden kristalleştirilmesi; ve
- (iv) kristal L-tartrat tuzunun (Form E) reaksiyon karışımından izole edilmesi.
- 20 87. Madde 3'e göre bileşiğe (I) ait bir kristal L-tartrat tuzunun (Form E) hazırlanmasına yönelik bir prosestir, aşağıdaki adımları içerir:
- (i) Madde 84'e göre proses aracılığıyla kristal L-tartrat tuzunun (Form D) hazırlanması;
- (ii) Madde 85 veya 86'ya göre proses aracılığıyla kristal L-tartrat tuzunun (Form E) hazırlanması;
- 25 (iii) etil asetat, propan-2-ol, IMS ve asetonitrilden seçilen bir solventte L-tartrat tuzu (Form D) ve L-tartrat tuzunun (Form E) bir sulu karışımının oluşturulması; ve
- (iv) kristal L-tartrat tuzunun (Form E) sulu karışımından izole edilmesi.
88. Madde 3'e göre bileşiğe (I) ait bir kristal L-tartrat tuzunun (Form E) hazırlanmasına
- 30 yönelik bir prosestir, aşağıdaki adımları içerir:
- (i) Madde 84'e göre proses aracılığıyla kristal L-tartrat tuzunun (Form D) hazırlanması;
- (ii) Madde 85 veya 86'ya göre proses aracılığıyla kristal L-tartrat tuzunun (Form E) hazırlanması;
- (iii) adımda (i) elde edilen kristal L-tartrat tuzunun (Form D) bir etanol ve asetonitril
- 35 karışımı içinde eritilmesi ve kristal L-tartrat tuzu ile tohumlanması (Form E); ve

(iv) kristal L-tartrat tuzunun (Form E) sulu karışımından izole edilmesi.

89. Madde 3'e göre bileşiğe (I) ait bir kristal L-tartrat tuzunun (Form E) hazırlanmasına yönelik bir prosestir, söz konusu proses aşağıdaki adımları içerir:

- 5 (i) etanol içerisindeki serbest baz bileşiğini (I) içeren bir reaksiyon karışımının hazırlanması;
- (ii) adımda (i) elde edilen reaksiyon karışımına su/etanol içerisindeki tartarik asit solüsyonunun eklenmesi;
- (iii) adımda (ii) oluşturulan reaksiyon karışımının filtrelmesi;
- 10 (iv) filtratın, maddeler 85-87'den herhangi birine göre hazırlanan kristal L-tartrat tuzu (Form E) ile tohumlanması; ve
- (iv) kristal L-tartrat tuzunun (Form E) reaksiyon karışımından izole edilmesi.

90. Madde 20'ye göre bileşiğe (I) ait bir kristal sitrat tuzunun (Form F) hazırlanmasına yönelik bir prosestir, aşağıdaki adımları içerir:

- 15 (i) serbest baz formunda bileşiği (I), sitrik asidi ve etil asetatı içeren bir reaksiyon karışımının hazırlanması; ve
- (ii) kristal sitrat tuzunun reaksiyon karışımından izole edilmesi.

20 91. Madde 26'ya göre bileşiğe (I) ait bir kristal benzensülfonik asit tuzunun (Form G) hazırlanmasına yönelik bir prosestir, aşağıdaki adımları içerir:

- (i) serbest baz formunda bileşiği (I), benzensülfonik asidi ve metil t-bütil eteri (MTBE) içeren bir reaksiyon karışımının hazırlanması; ve
- (ii) kristal benzensülfonik asit tuzunun reaksiyon karışımından izole edilmesi.

25

92. Madde 33'e göre bileşiğe (I) ait bir kristal fosfat tuzunun (Form B) hazırlanmasına yönelik bir prosestir, aşağıdaki adımları içerir:

- (i) serbest baz formunda bileşiği (I), su içerisinde fosforik asidin bir solüsyonunu ve propan-2-ol içeren bir reaksiyon karışımının hazırlanması; ve
- 30 (ii) kristal fosfat tuzunun reaksiyon karışımından izole edilmesi.

93. Madde 38'e göre bileşiğe (I) ait bir kristal fosfat tuzunun (Form C) hazırlanmasına yönelik bir prosestir, aşağıdaki adımları içerir:

- (i) serbest baz formunda bileşiği (I), su ve etanol içerisinde fosforik asidin bir solüsyonunu içeren bir reaksiyon karışımının hazırlanması; ve
- 35

(ii) kristal fosfat tuzunun reaksiyon karışımından izole edilmesi.

94. Madde 55'e göre bileşiğe (I) ait bir mesilat tuzunun (Form L) hazırlanmasına yönelik bir prosestir, söz konusu proses aşağıdaki adımları içerir:

- 5 (i) serbest baz formunda bileşiği (I), metansülfonik asit ve TBME'yi içeren bir reaksiyon karışımının hazırlanması; ve
- (ii) kristal mesilat tuzunun reaksiyon karışımından izole edilmesi.

95. Madde 59'a göre bileşiğe (I) ait bir mesilat tuzunun (form M) hazırlanmasına yönelik bir prosestir, söz konusu proses aşağıdaki adımları içerir:

- 10 (i) serbest baz formunda bileşiği (I), maleik asidi ve TBME'yi içeren bir reaksiyon karışımının hazırlanması;
- (ii) kristal maleat tuzunun reaksiyon karışımından izole edilmesi.

15 96. Madde 67'ye göre kristal formdaki bileşiğe (I) ait bir mesilat tuzunun (form P) hazırlanmasına yönelik bir prosestir, söz konusu proses aşağıdaki adımları içerir:

- (i) serbest baz formunda bileşiği (I), fumarik asidi ve etil asetatı içeren bir reaksiyon karışımının hazırlanması; ve
- (ii) kristal fumarat tuzunun reaksiyon karışımından izole edilmesi.

20

97. Madde 72'ye göre kristal formdaki bileşiğe (I) ait bir L-malat tuzunun (form Q) hazırlanmasına yönelik bir prosestir, söz konusu proses aşağıdaki adımları içerir:

- (i) serbest baz formunda bileşiği (I), L-malik asidi ve etil asetatı içeren bir reaksiyon karışımının hazırlanması; ve
- 25 (ii) kristal L-malat tuzunun reaksiyon karışımından izole edilmesi.

98. Buluşun bir diğer açısı, Madde 75'e göre kristal formdaki bileşiğe (I) ait bir L-malat tuzunun (form R) hazırlanmasına yönelik bir proses ile ilgilidir, söz konusu proses aşağıdaki adımları içerir:

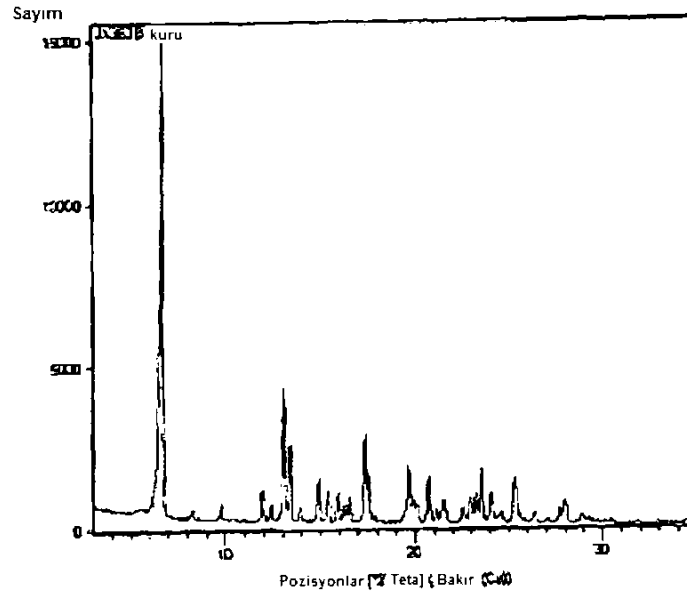
- 30 (i) serbest baz formunda bileşiği (I), L-malik asidi ve etil asetatı içeren bir reaksiyon karışımının hazırlanması;
- (ii) kristal L-malat tuzunun (form Q) reaksiyon karışımından izole edilmesi;
- (iii) kristal L-malat tuzunun (form Q) oluşturulması amacıyla 40°C / %75 RH'de adımdaki (ii) kristal L-malat tuzunun (form R) muhafaza edilmesi.

35

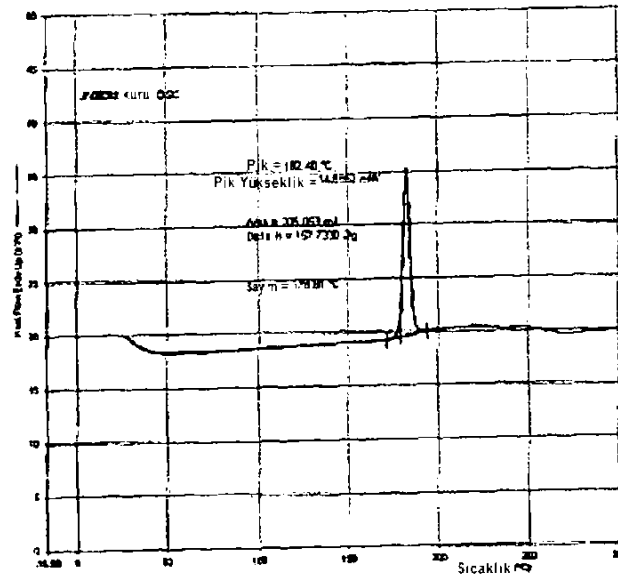
99. Madde 50'ye göre kristal formdadır, 5.7 ± 0.2 , 16.4 ± 0.2 , 17.7 ± 0.2 , 18.4 ± 0.2 , 19.6 ± 0.2 , 20.5 ± 0.2 , 24.1 ± 0.2 , 25.3 ± 0.2 , 26.0 ± 0.2 ve 28.1 ± 0.2 'den [Form K] seçilen 2[teta] değerlerinde iki veya daha fazla kırınım pikine sahip bir x-ışını toz kırınım paterni ile karakterize edilir.

5

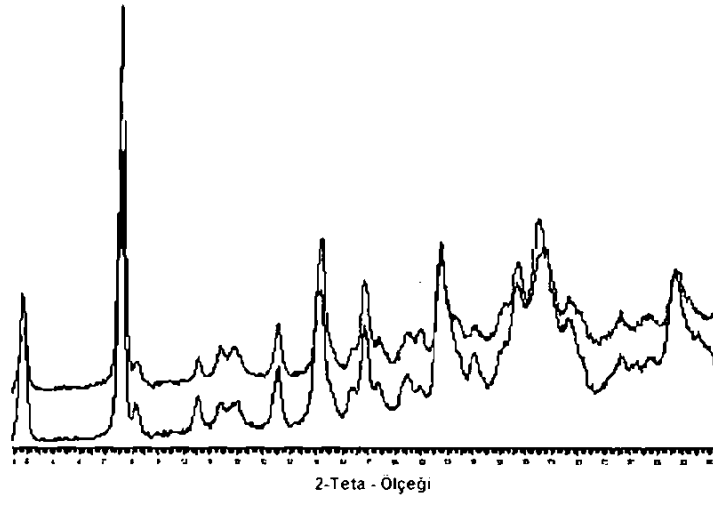
100. Madde 99'a göre kristal formdadır, pik konumlarının, Şekil 28 gösterilen veya Tablo 17'de listelenen paternin pik konumlarına büyük ölçüde uygun olduğu bir x-ışını toz kırınım paterni ile karakterize edilir.



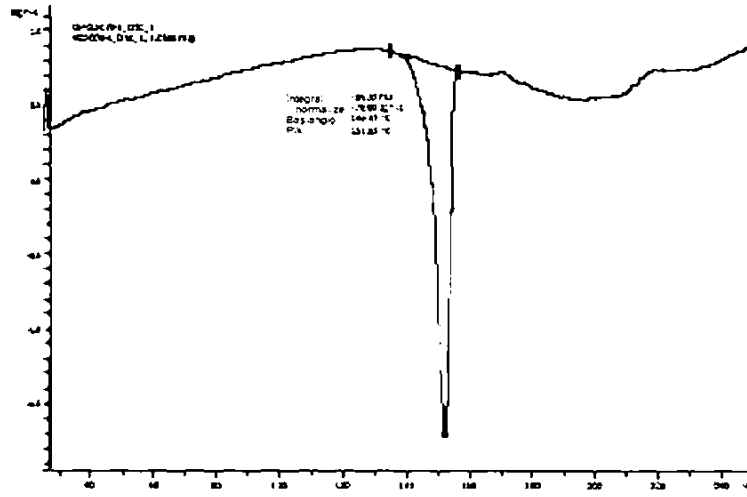
ŞEKİL 1



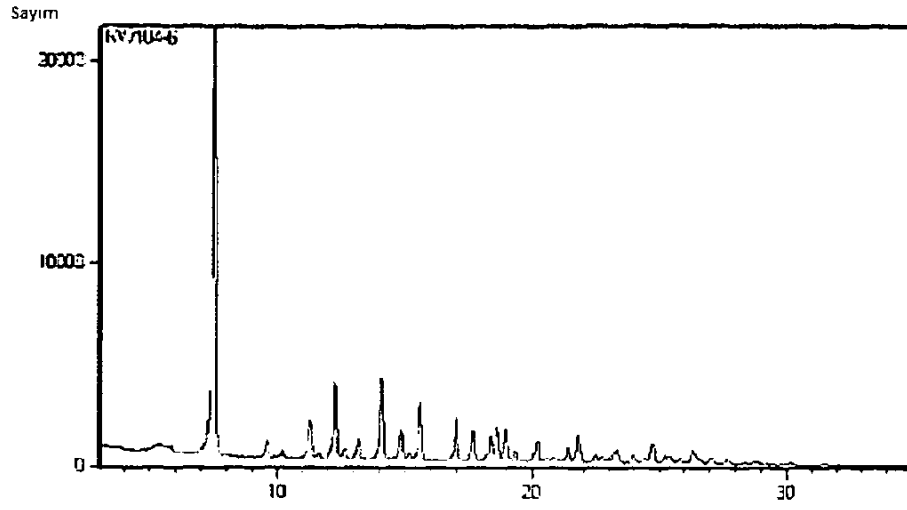
ŞEKİL 2



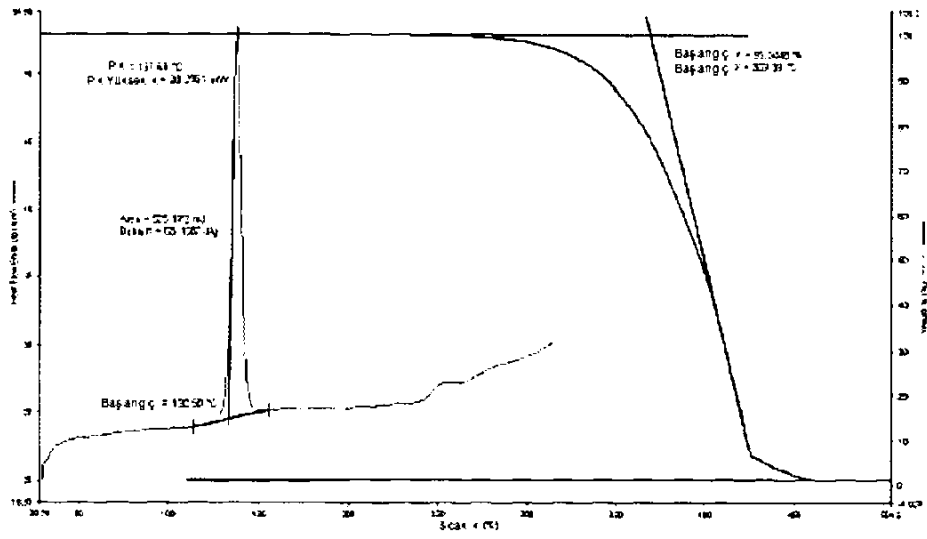
ŞEKİL 3



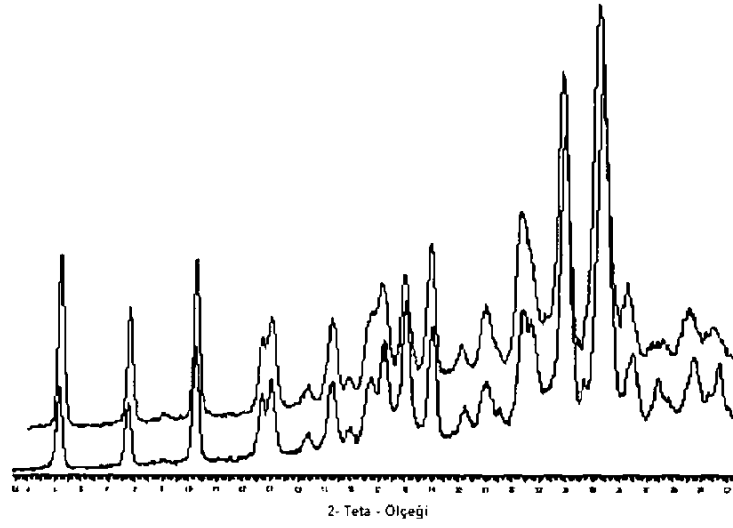
ŞEKİL 4



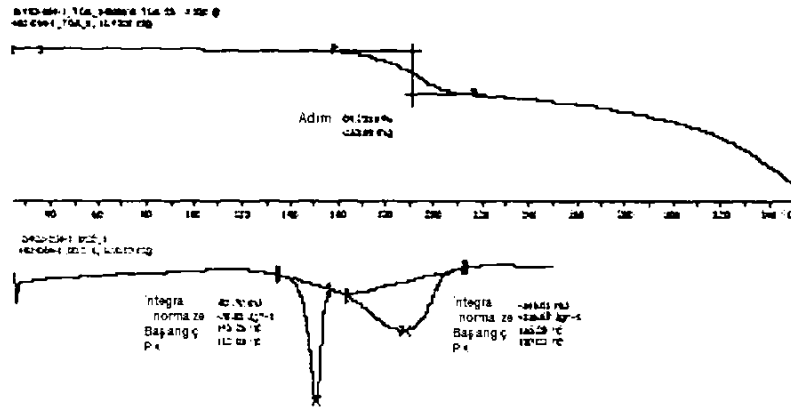
ŞEKİL 5



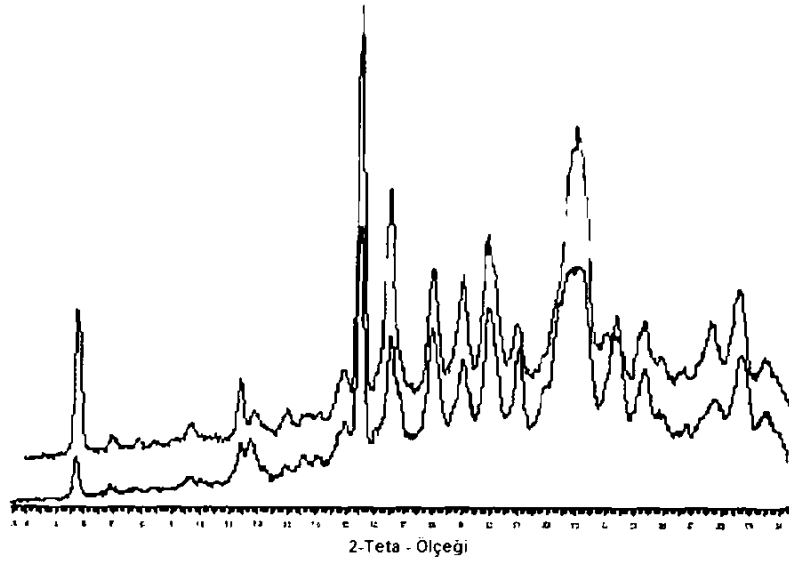
ŞEKİL 6



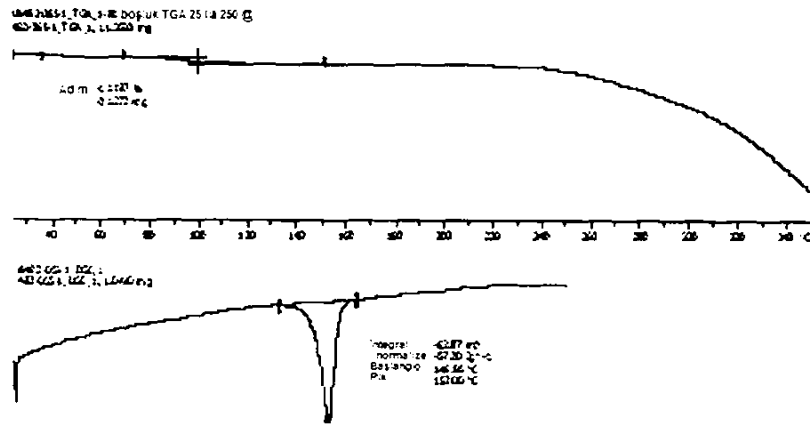
ŞEKİL 7



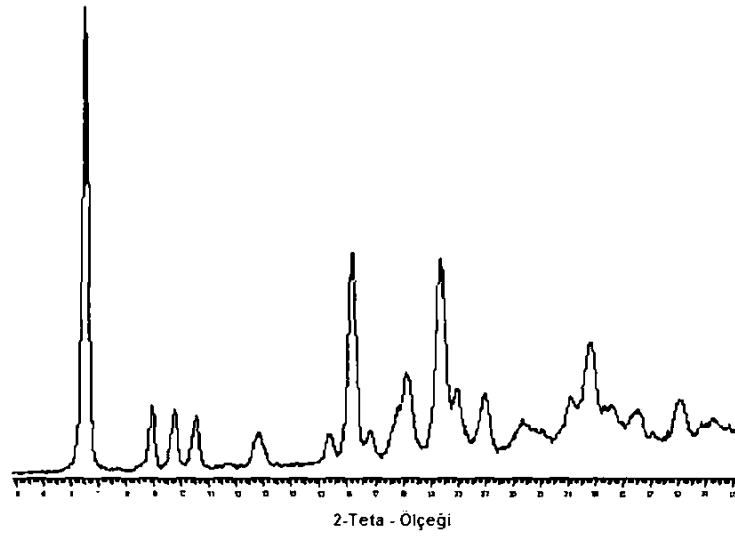
ŞEKİL 8



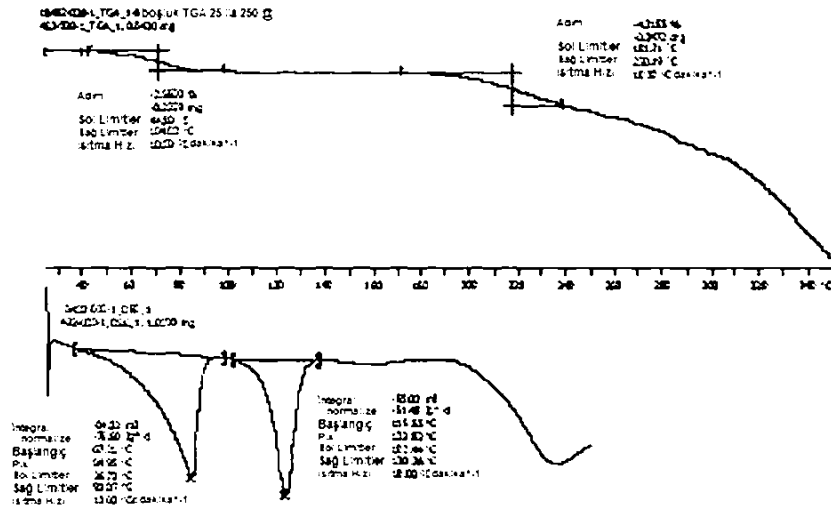
ŞEKİL 9



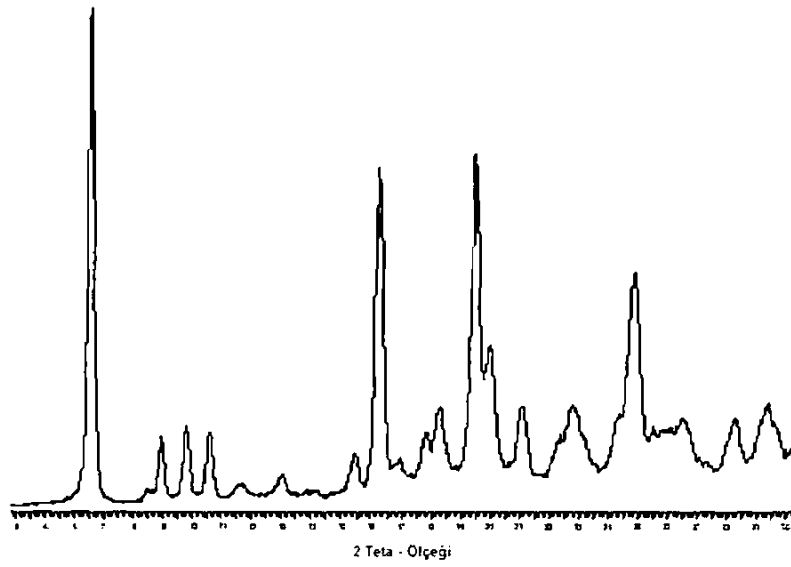
ŞEKİL 10



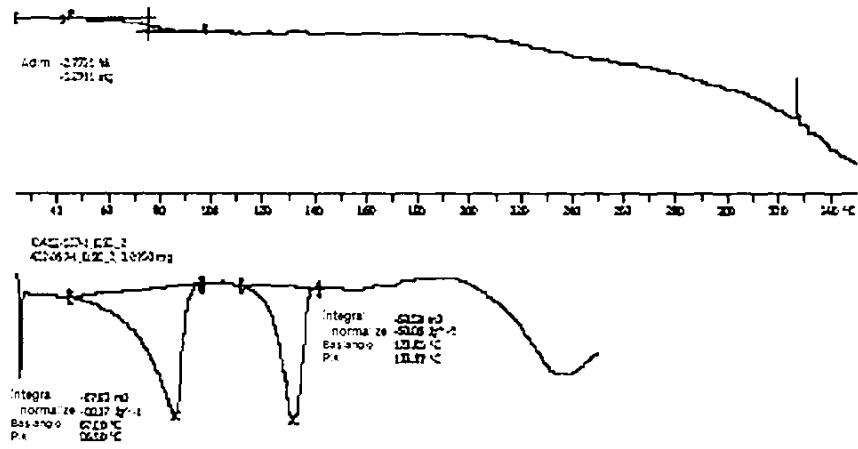
ŞEKİL 11



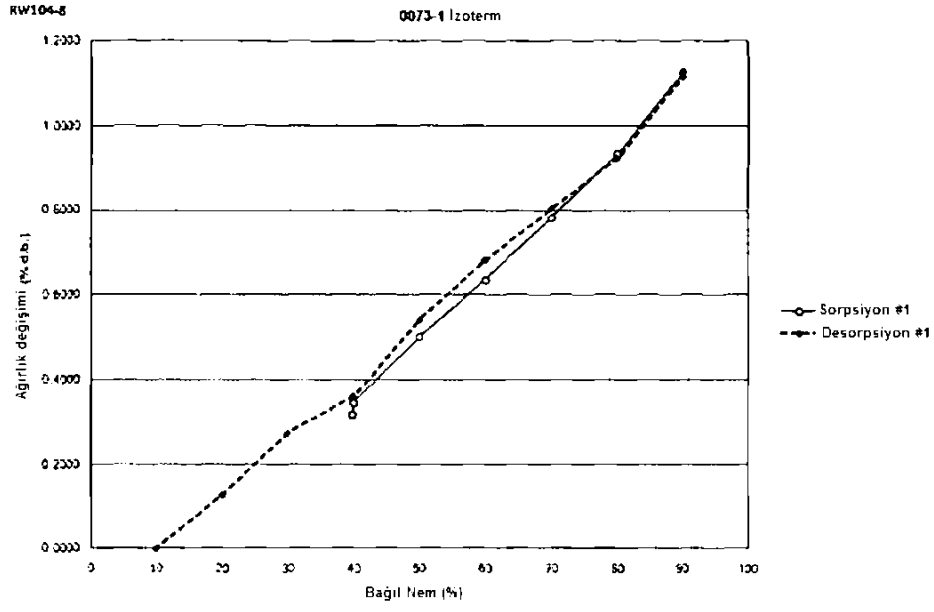
ŞEKİL 12



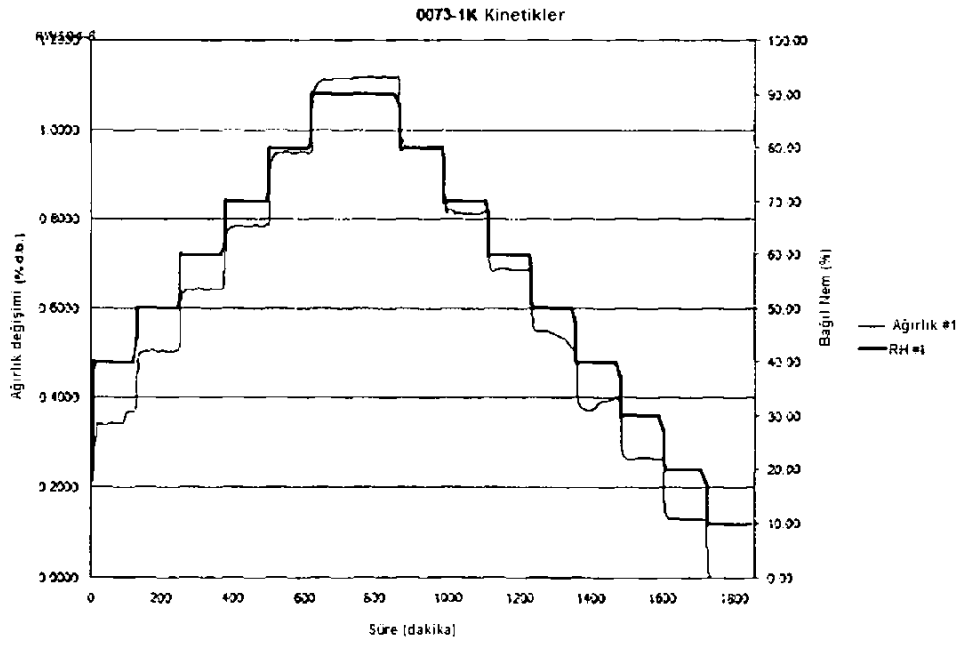
ŞEKİL 13



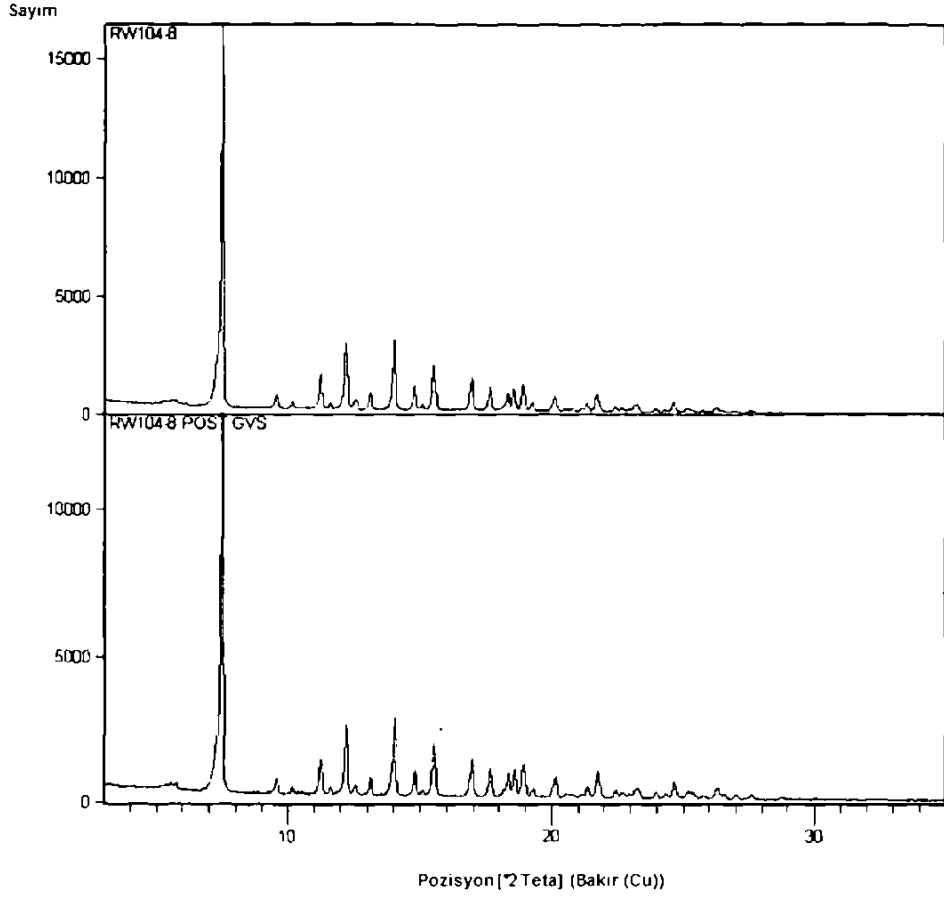
ŞEKİL 14



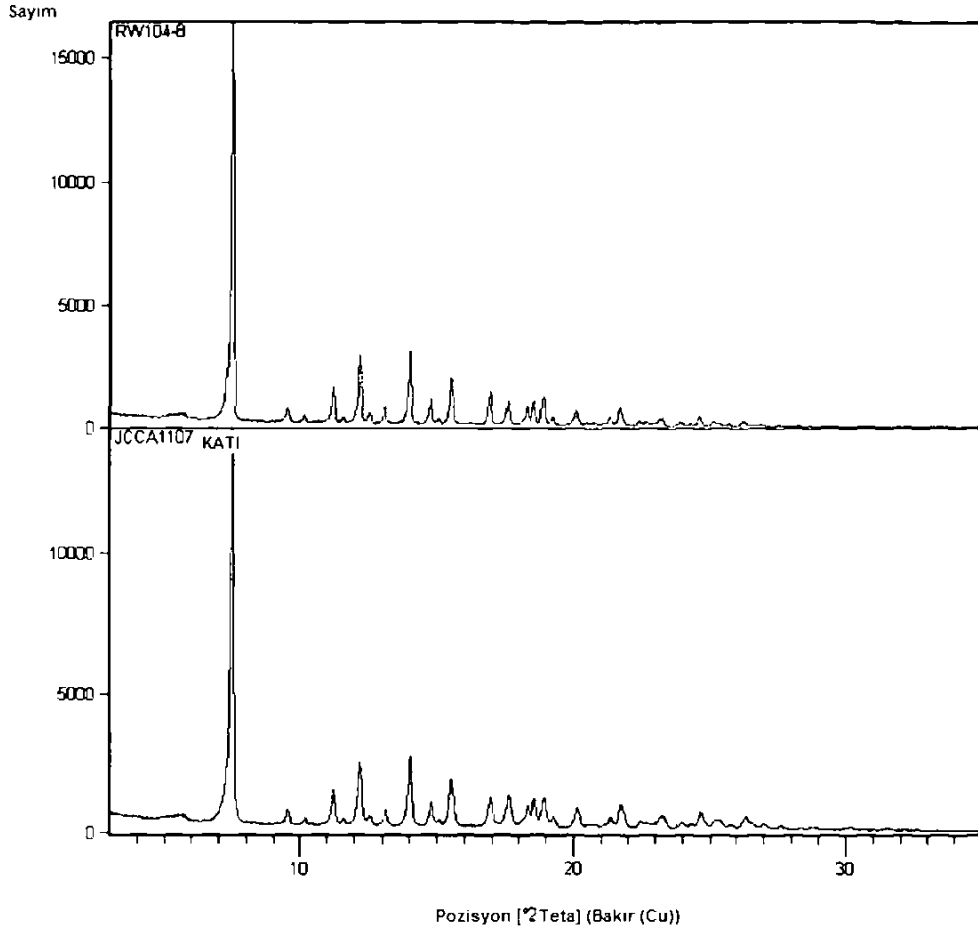
ŞEKİL 15



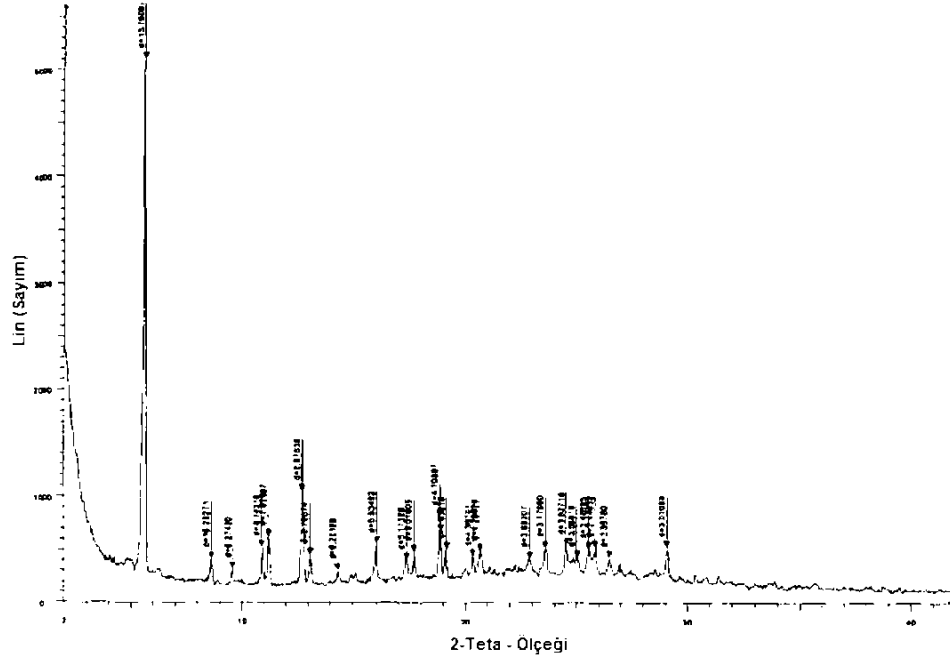
ŞEKİL 16

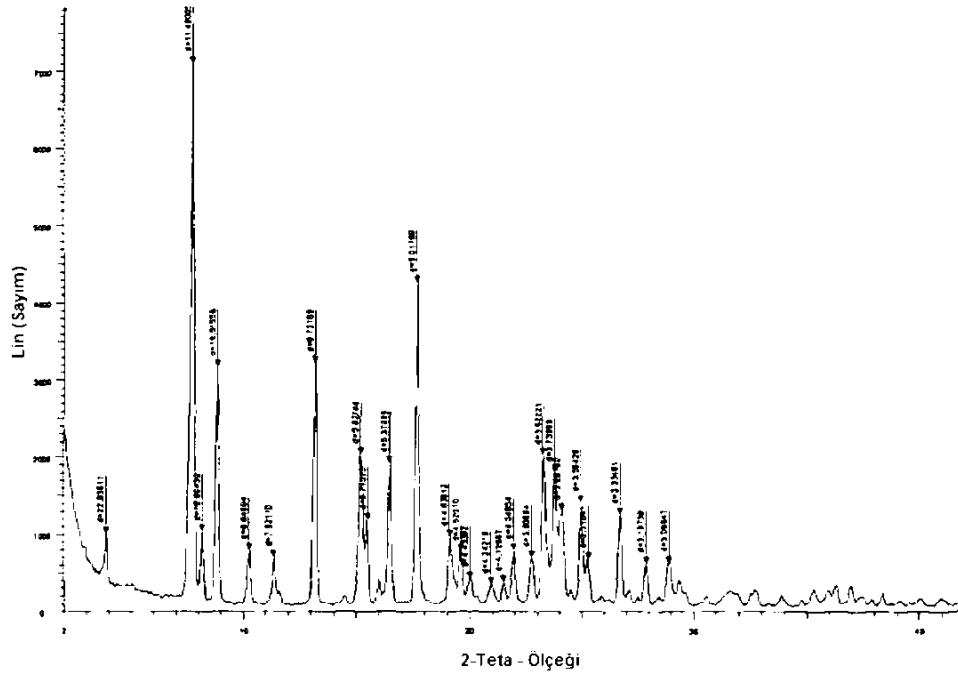


ŞEKİL 17

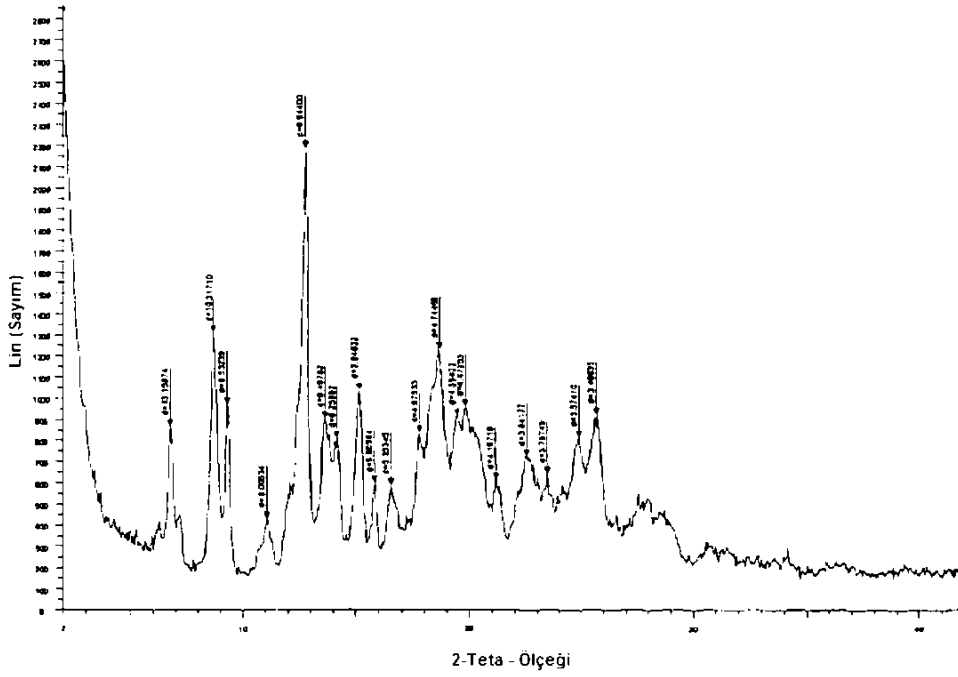


ŞEKİL 18

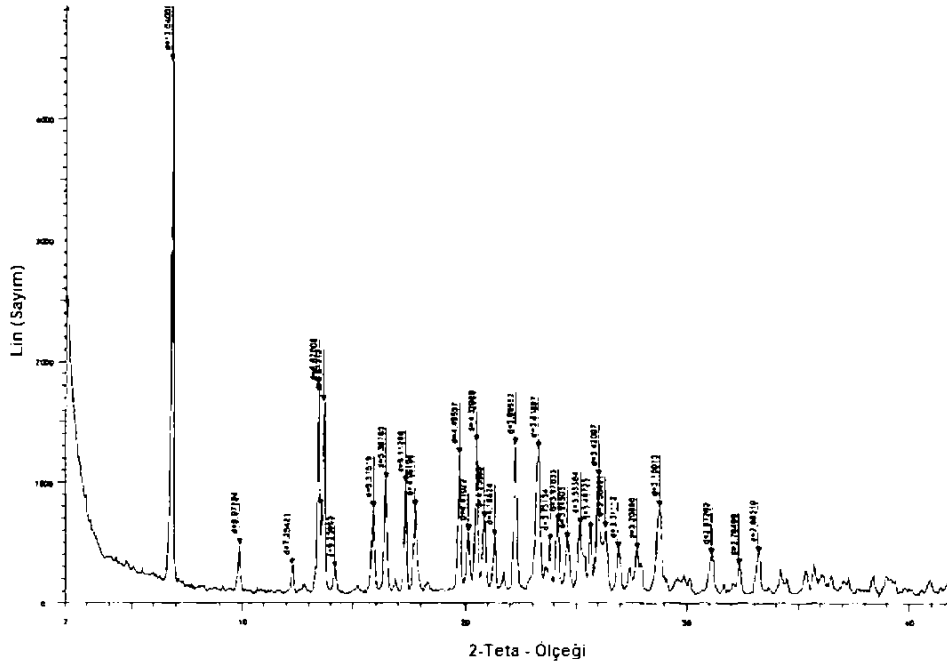




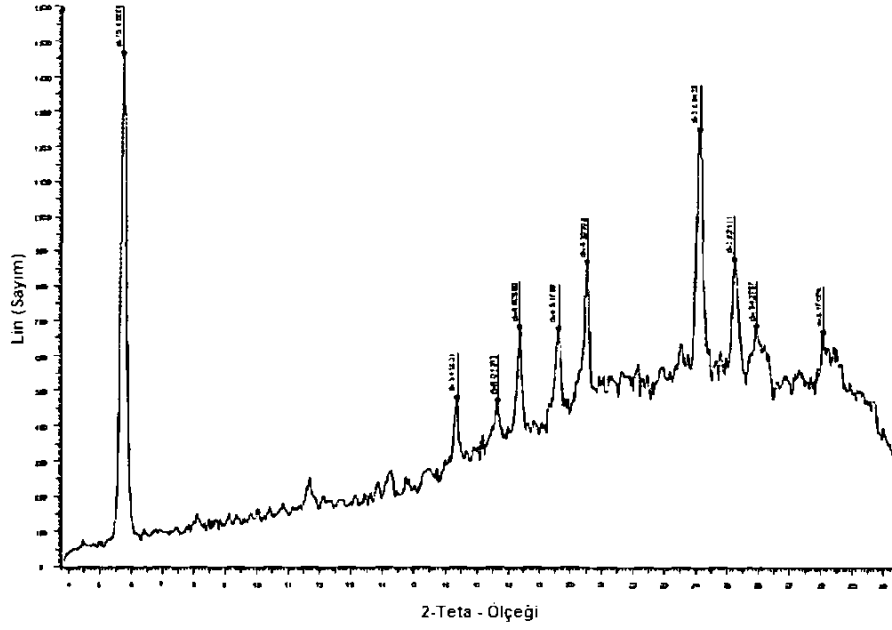
ŞEKİL 25



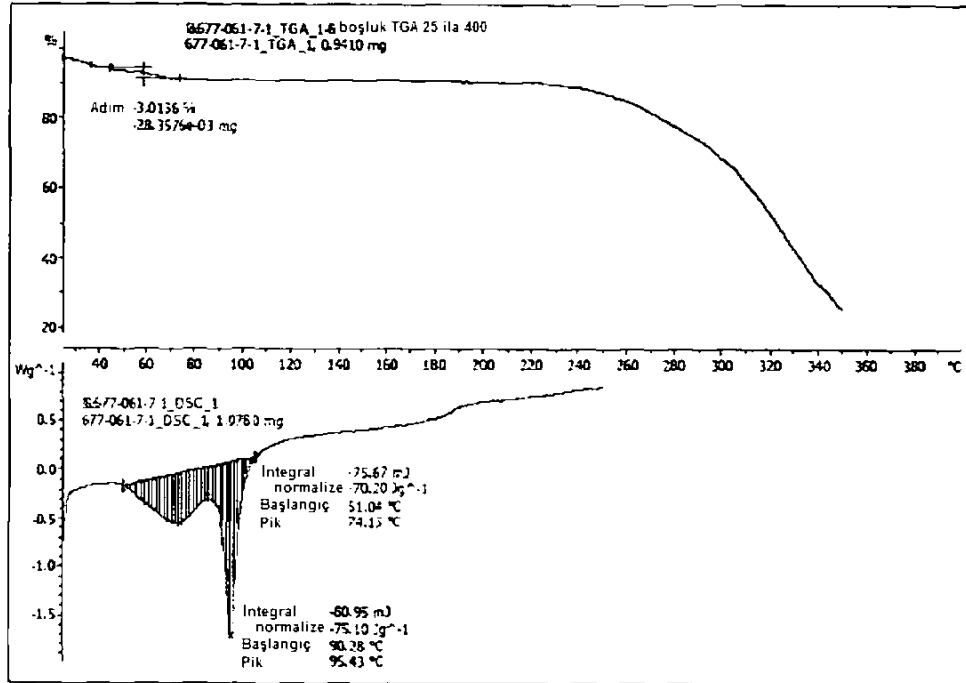
ŞEKİL 26



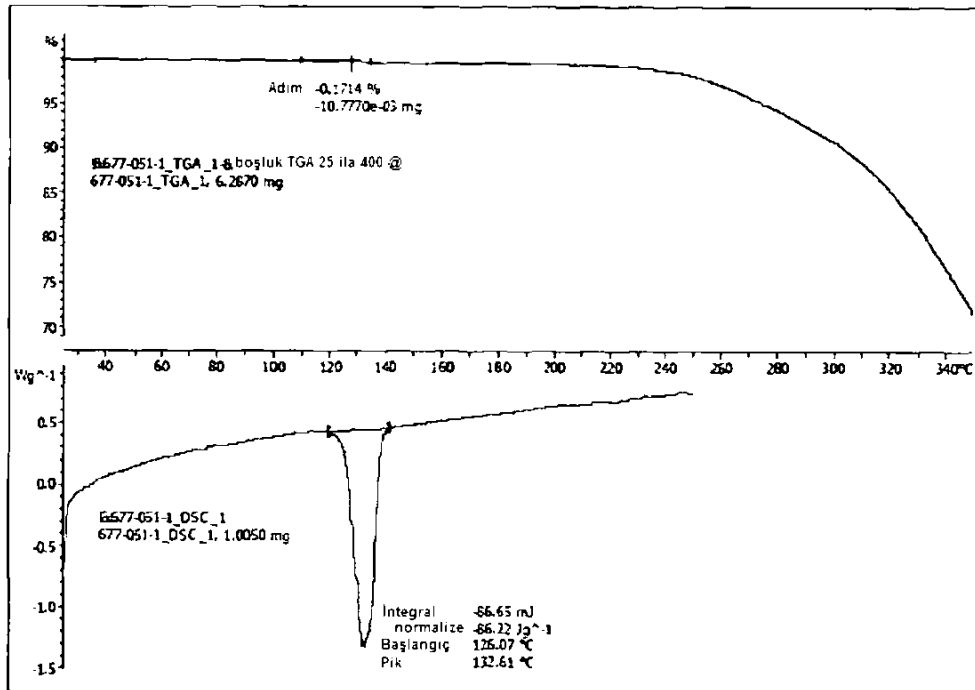
ŞEKİL 27



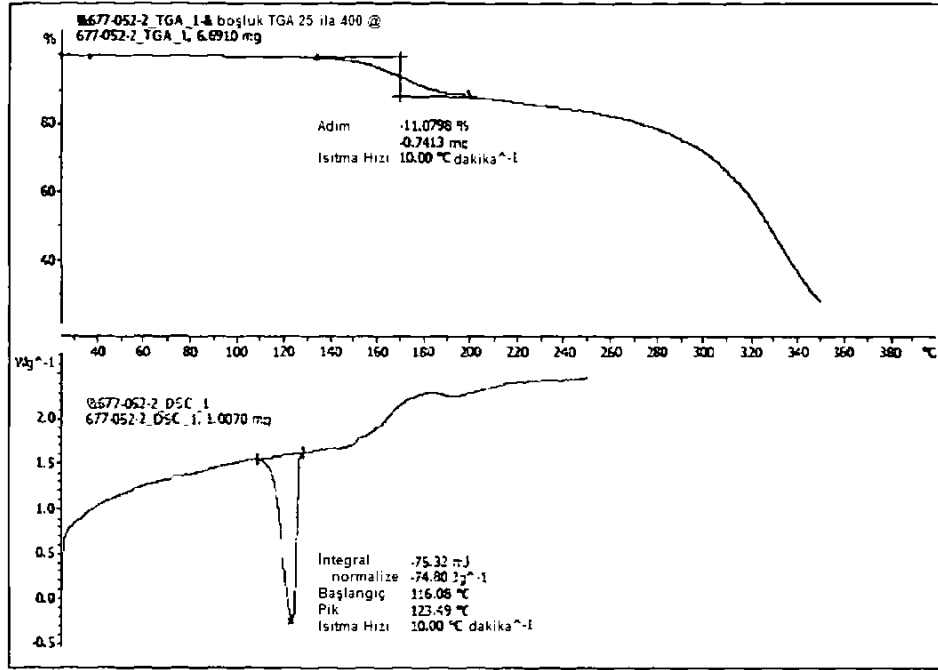
ŞEKİL 28



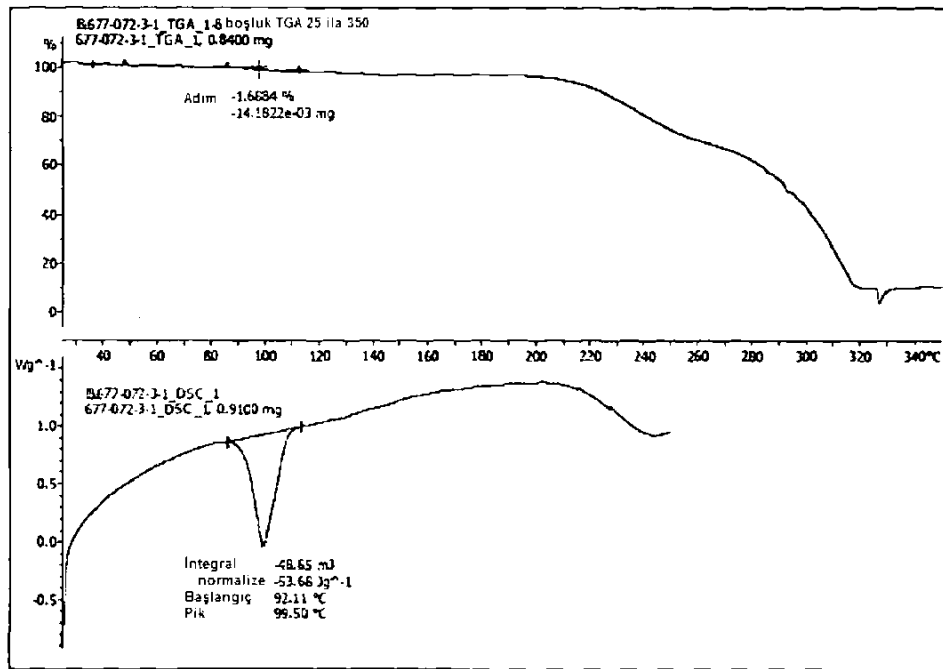
ŞEKİL 29



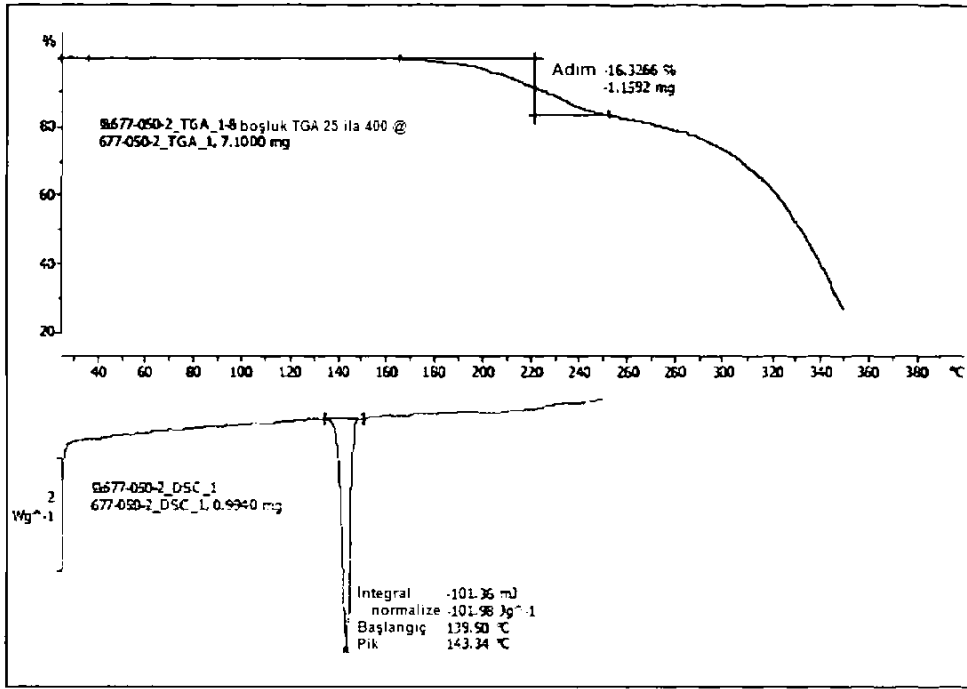
ŞEKİL 30



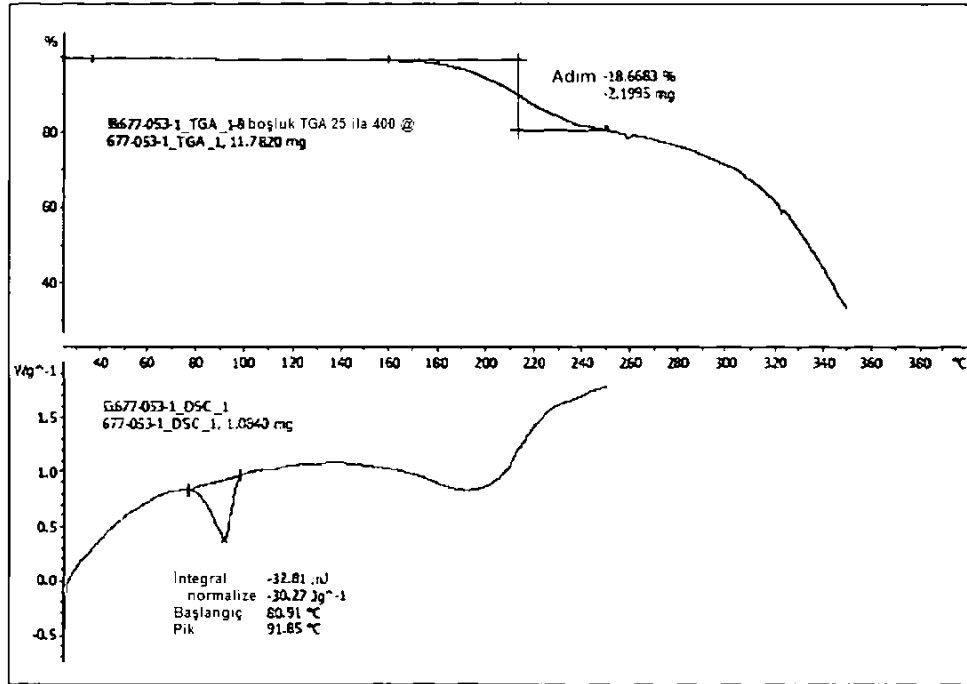
ŞEKİL 31



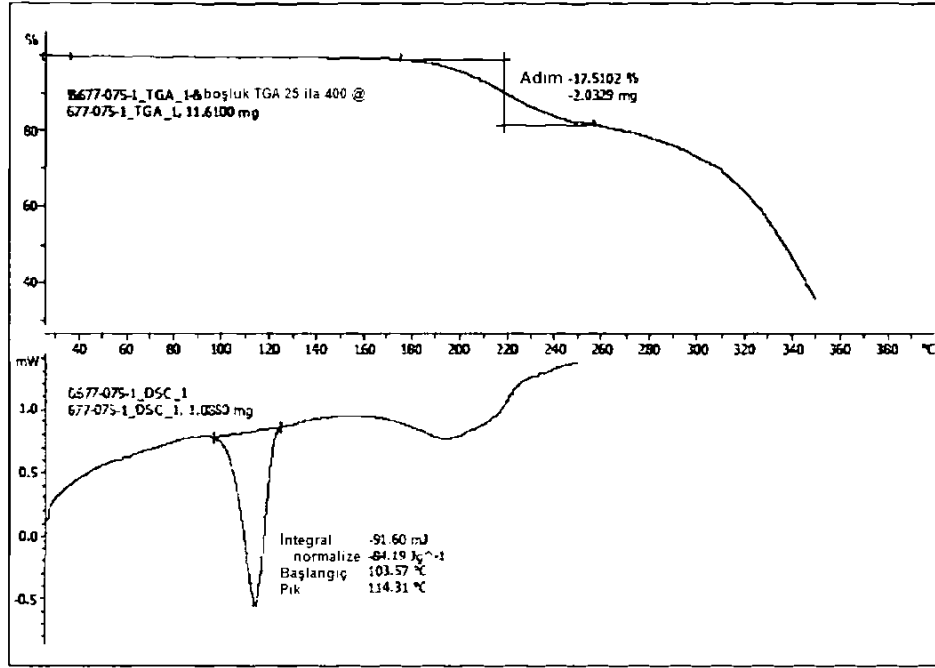
ŞEKİL 32



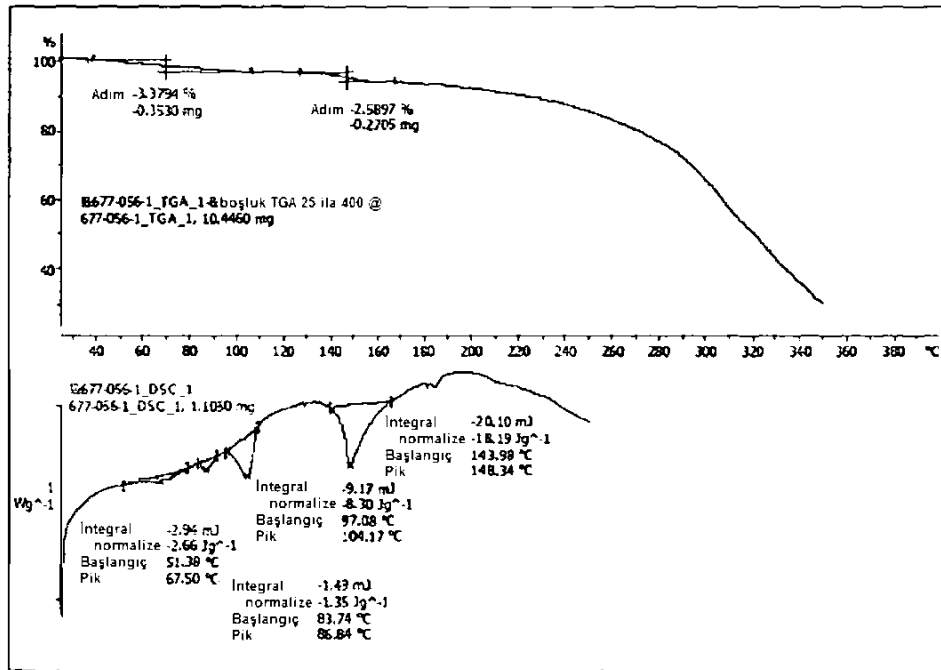
ŞEKİL 33



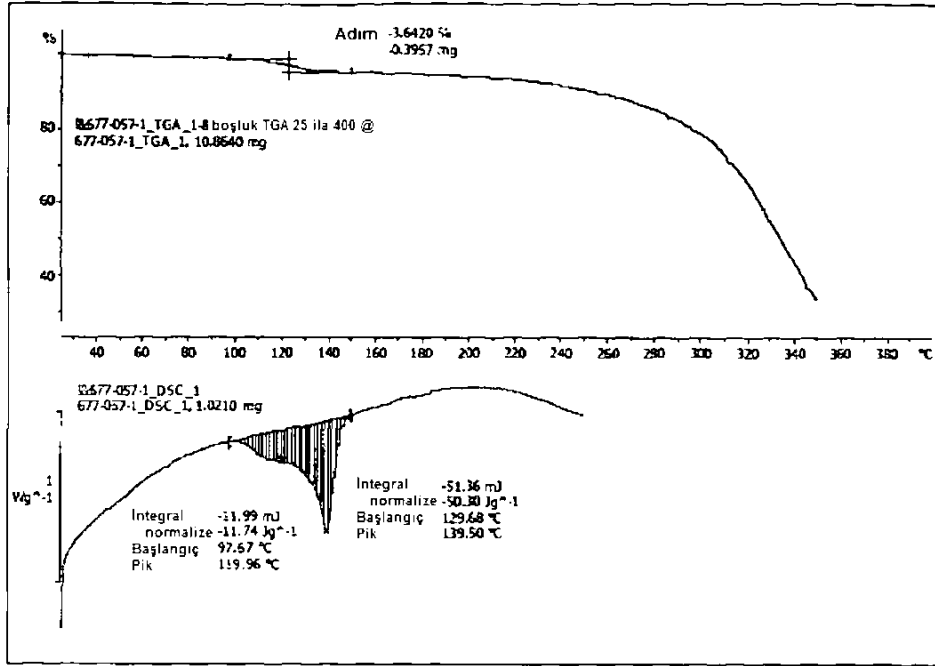
ŞEKİL 34



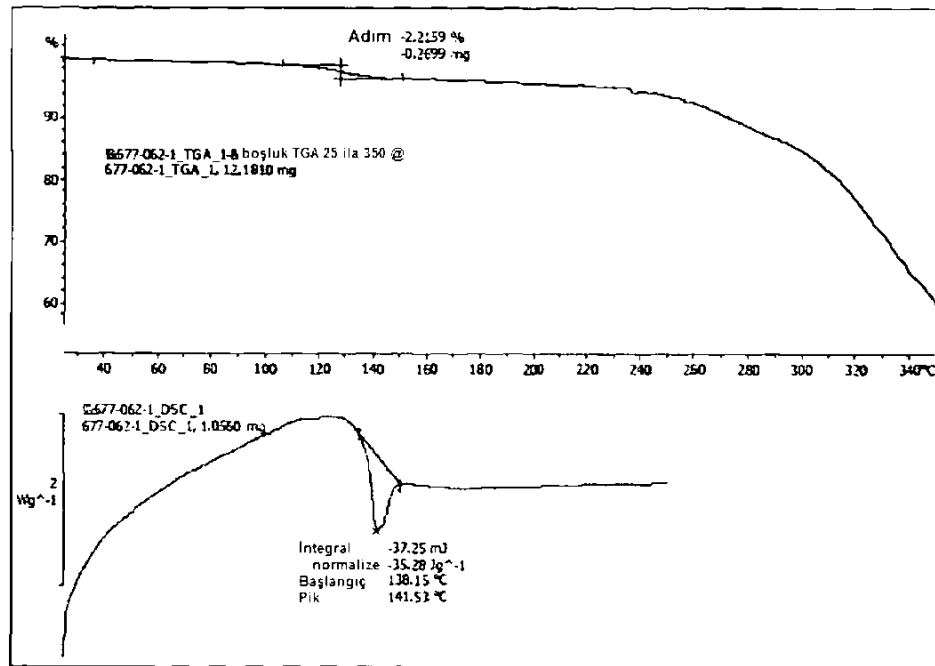
ŞEKİL 35



ŞEKİL 36



ŞEKİL 37



ŞEKİL 38