

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201992803** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2020.04.16

(51) Int. Cl. *C07D 215/22* (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2018.05.26

(54) **КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ТВЕРДЫЕ ФОРМЫ СОЛЕЙ N-{4-[(6,7-ДИМЕТОКСИХИНОЛИН-4-ИЛ)ОКСИ]ФЕНИЛ}-N-(4-ФТОРФЕНИЛ)ЦИКЛОПРОПАН-1,1-ДИКАРБОКСАМИДА, СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ И МЕТОДЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ**

(31) 62/511,714

(72) Изобретатель:

(32) 2017.05.26

Шах Халид (US)

(33) US

(74) Представитель:

(86) PCT/US2018/034784

Медведев В.Н. (RU)

(87) WO 2018/218233 2018.11.29

(71) Заявитель:

ЭКСЕЛИКСИС, ИНК. (US)

(57) Изобретение относится к новым кристаллическим твердым формам солей химического соединения N-{4-[(6,7-диметоксихинолин-4-ил)окси]фенил}-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамида и его сольватов, включая гидраты, которые применимы для лечения рака. Также раскрыты фармацевтические композиции, содержащие кристаллические твердые формы и способы получения кристаллических твердых форм, а также способы их использования для лечения рака, в частности почечно-клеточной карциномы (RCC) и медуллярного рака щитовидной железы (МТС).

A1

201992803

201992803

A1

КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ТВЕРДЫЕ ФОРМЫ СОЛЕЙ N-{4-[(6,7-ДИМЕТОКСИХИНОЛИН-4-ИЛ)ОКСИ]ФЕНИЛ}-N'-(4-ФТОРФЕНИЛ) ЦИКЛОПРОПАН-1,1-ДИКАРБОКСАМИДА, СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ И МЕТОДЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ

ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

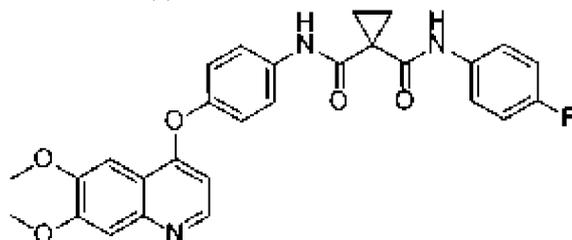
[0001] Данная заявка испрашивает приоритет заявки США серийный номер 62/511,714, поданной 26 мая 2017 года. Полное содержание вышеупомянутой заявки включено в данный документ посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[001] Изобретение относится к новым кристаллическим твердым формам солей химического соединения N-{4-[(6,7-диметоксихинолин-4-ил)окси]фенил}-N'-(4-фторфенил) циклопропан-1,1-дикарбоксамида и его сольватов, включая гидраты, которые применимы для лечения рака. Также раскрыты фармацевтические композиции, содержащие кристаллические твердые формы и способы получения кристаллических твердых форм, а также способы их использования для лечения рака, в частности почечноклеточной карциномы (RCC) и медуллярного рака щитовидной железы (MTC – Medullary thyroid cancer).

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[002] В общедоступной патентной публикации РСТ № WO 2005/030140, полностью включенной в настоящее описание посредством ссылки, раскрыты новые ингибиторы множественных рецепторных тирозинкиназ (RTK), вовлеченных в рост и ангиогенез опухоли, патологическое ремоделирование кости и метастатическое прогрессирование рака. В частности, соединение N-{4-[(6,7-диметоксихинолин-4-ил)окси]фенил}-N'-(4-фторфенил) циклопропан-1,1-дикарбоксамида конкретно описан в WO 2005/030140 в качестве ингибитора RTK. N-{4-[(6,7-диметоксихинолин-4-ил)окси]фенил}-N'-(4-фторфенил) циклопропан-1,1-дикарбоксамида также известен в существующем уровне техники как *кабозантиниб*. Химическая структура N-{4-[(6,7-диметоксихинолин-4-ил)окси]фенил}-N'-(4-фторфенил) циклопропан-1,1-дикарбоксамида (кабозантиниба) представлена Соединением 1.



Соединение 1

[003] Было обнаружено, что Соединение 1 имеет значение IC₅₀ для фермента Ret около 5,2 нМ (дигидрат) и значение IC₅₀ для фермента c-Met около 1,3 нМ (дигидрат). Анализ, который использовался для измерения этой активности c-Met, описан в

параграфе [0458] в WO 2005/030140.

[004] В ходе первоначальных экспериментальных разработок было обнаружено, что Соединение 1 (свободное основание) представляет собой соединение класса II BCS, обладающее низкой растворимостью и высокой проницаемостью. Поскольку было обнаружено, что Соединение 1 имеет низкую растворимость в воде, оно первоначально считалось непригодным для разработки твердых пероральных дозировок, и, следовательно, фармацевтическая разработка была сосредоточена на поиске соли с подходящей гигроскопичностью, термостабильностью, химической стабильностью, физической стабильностью и растворимостью.

[005] Малатная соль Соединения 1, как описано в WO 2010/083414, полное содержание которого включено в качестве ссылки, впоследствии была идентифицирована как обеспечивающая приемлемую комбинацию кристалличности, растворимости и стабильности по сравнению со свободным основанием Соединения 1. 29 ноября 2012 г. S-малатная соль N-{4-[(6,7-диметоксихинолин-4-ил)окси]фенил}-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксиамида (также известное как кабозантиниб или COMETRIQ®) была одобрена Управлением по контролю за продуктами питания и лекарствами США для лечения прогрессирующего метастатического медуллярного рака щитовидной железы (МТС – medullary thyroid cancer). В декабре 2013 года Европейский Комитет по лекарственным препаратам для медицинского применения (CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use) опубликовал положительное заключение по Заявлению о государственной регистрации лекарственного средства (МАО – Marketing Authorization Application), поданной Европейским агентством по лекарственным средствам, или ЕМА (European Medicines Agency), для COMETRIQ® в качестве предлагаемого показания прогрессирующего, неоперабельного, местно-распространенного или метастатического МТС. Совсем недавно, в 2015 году, кабозантиниб в качестве соли S-малата был одобрен как САВОМЕТУХ® для лечения прогрессирующего почечноклеточного рака.

[006] Помимо терапевтической эффективности, заявитель продолжает стремиться предоставить подходящую форму (формы) Соединения 1, которая обладает благоприятными свойствами, связанными с обработкой, производством, стабильностью при хранении и/или полезностью в качестве лекарственного средства. Соответственно, открытие новых кристаллических твердых форм Соединения 1, которые обладают некоторыми или всеми этими желаемыми свойствами, остается жизненно важным для разработки лекарственного средства. Таким образом, здесь раскрыты новые кристаллические твердые формы Соединения 1, которые можно использовать в фармацевтических композициях для лечения пролиферативных заболеваний, таких как рак.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[007] Этим и другим потребностям удовлетворяет настоящее изобретение, которое направлено на новые кристаллические твердые формы солей Соединения 1, а также на содержащие их фармацевтические композиции, способы применения и способы

получения таких кристаллических твердых форм. Кристаллические твердые формы включают сольватированные твердые формы, включая гидраты. Среди других применений кристаллические твердые формы Соединения 1 полезны для приготовления фармацевтических композиций, которые, как ожидается, будут полезны при лечении рака. Соответственно, один аспект изобретения относится к фармацевтической композиции, содержащей фармацевтически приемлемый носитель и терапевтически эффективное количество твердой формы Соединения 1.

[008] Как указывалось ранее, Соединение 1 ингибирует множественные рецепторные тирозинкиназы (RTK – receptor tyrosine kinases), участвующие в росте опухоли и ангиогенезе, патологическом ремоделировании кости и метастатическом прогрессировании рака. Соответственно, кристаллические твердые формы Соединения 1 полезны для лечения рака. Таким образом, другой аспект изобретения относится к способу лечения рака, включающему введение субъекту терапевтически эффективного количества твердой формы Соединения 1, как описано в настоящем документе. Изобретение также относится к способам получения кристаллических твердых форм Соединения 1.

[009] Твердые формы приведены в таблице 1.

[010] Таблица 1. Новые твердые кристаллические формы солей N-(4-[(6,7-диметоксифинолин-4-ил)окси]фенил)-N'-(4-фторфенил) циклопропан-1,1-дикарбоксиамида

Форма	Комментарий
1	Соединения 1 • цитрат, моногидрат, 1:1
2	Соединения 1 • малонат, 3,6 моль экв. воды, 1:1
3	Соединения 1 • оксалат, безводный, 1:1
4	Соединения 1 • этандисульфат, расплывающийся, 1:1
5	Соединения 1 • сульфат, 3,7 моль экв. воды, 1:1
6	Соединения 1 • бесилат, безводный, 1:1
7	Соединения 1 • эзилат, безводный, 1:1
8	Новая форма, связанная со свободным основанием Соединения 1
9	Соединения 1 • мезилат, безводный, 1:1
10	Соединения 1 • тозилат, безводный, 1:1
11	Соединения 1 • сульфат, 2,4 моль экв. воды, 1:1
12	Соединения 1 • этандисульфат, безводный, 2:1 API:кислота
13	Соединения 1 • оксалат, безводный, 1:1
14	Соединения 1 • пируват, безводный, 1:1
15	Соединения 1 • бесилат, 1,4 мол. экв. ТГФ, 1:1
16	Соединения 1 • мезилат, дигидрат, 1:1

17	Соединения 1 • сукцинат, 0,4 моль экв. ацетонитрила и 0,86 моль экв. воды, 1:0,7 API:кислота
18	Соединения 1 • эзилат, 0,4 моль экв. ацетонитрила, 1:1
19	Соединения 1 • изетионат, моногидрат, 1:1
20	Соединения 1 • глютарат, 0,59 моль экв. воды, 1:1
21	Соединения 1 • сульфат, моногидрат, 1:1
22	Соединения 1 • тозилат, 0,8 моль экв. воды, 1:1
23	Соединения 1 • сукцинат, потеря веса TGA равна ~ 0,8 моль экв. воды
24	Соединения 1 • малонат, безводный, 1:1
25	Соединения 1 • мезилат, 0,3 моль экв. ацетонитрила, 1:1
26	Соединения 1 • глюконат, 2,6 моль воды, 1:1
27	Соединения 1 • изетионат, моногидрат, 1:1

[011] Всего во время скрининга было обнаружено 27 форм. Один из паттернов (Форма 8) был связан со свободным основанием. Оставшиеся 26 твердых веществ были оценены в соответствии с их кристалличностью, состоянием сольватации, стехиометрией, простотой изготовления, растеканием, устойчивостью к десольватации, молекулярной массой и приемлемостью/переносимостью при пероральном введении. Растворимость в воде и оптическая микроскопия также были определены.

[012] В конкретном аспекте изобретение направлено на кристаллические твердые соли N-{4-[(6,7-диметоксихинолин-4-ил)окси]фенил}-N'-(4-фторфенил) циклопропан-1,1-дикарбоксиамида (Соединение 1), где соли выбраны из группы, состоящей из: N-{4-[(6,7-диметоксихинолин-4-ил)окси]фенил}-N'-(4-фторфенил) циклопропан-1,1-дикарбоксиамид (Соединение 1) • пируват; N-{4-[(6,7-диметоксихинолин-4-ил)окси]фенил}-N'-(4-фторфенил) циклопропан-1,1-дикарбоксиамид (Соединение 1) • глютарат; и N-{4-[(6,7-диметоксихинолин-4-ил)окси]фенил}-N'-(4-фторфенил) циклопропан-1,1-дикарбоксиамид (Соединение 1) • моногидрат изетионата.

[013] Формы 14, 19 и 20 (пируват, глютарат и изетионат) были приготовлены в масштабе 250–1000 мг и подтверждены как те же самые формы, которые наблюдались на начальном скрининге. Эти три соли также были полностью охарактеризованы с помощью XRPD (powder X-ray diffraction – порошковый рентгеноструктурный анализ), DSC (differential scanning calorimetry – дифференциальная сканирующая калориметрия), TG/DTA (термогравиметрия/дифференциальный термографический анализ), DVS и ¹H ЯМР микроскопии. Также было проведено исследование их кристаллической структуры. Пируват и глютарат Соединения 1 представляли собой нерегулярные частицы с низким аспектным отношением, тогда как изетионат Соединения 1 проявлял кристаллическую структуру игольчатой морфологии.

[014] Описанные в данном документе солевые формы обладают рядом полезных свойств. Примеры таких выгодных свойств включают более низкую молекулярную массу,

дающую более высокое отношение активности к массе, более высокую растворимость, улучшенную фильтруемость и свойства текучести из-за морфологии частиц/аспектного отношения и более низкую гигроскопичность. Кроме того, многие из солей, описанных здесь, являются природными человеческими метаболитами и поэтому хорошо переносятся *in vivo*.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[015] **Фиг. 1** представляет собой диаграмму, показывающую рентгеновские спектры Форм 1, 2 и 3.

[016] **Фиг. 2** представляет собой диаграмму, показывающую рентгеновские спектры Форм 4, 5 и 6.

[017] **Фиг. 3** представляет собой диаграмму, показывающую рентгеновские спектры Форм 7, 8 и 9.

[018] **Фиг. 4** представляет собой диаграмму, показывающую рентгеновские спектры Форм 10, 11 и 12.

[019] **Фиг. 5** представляет собой диаграмму, показывающую рентгеновские спектры Форм 13, 14 и 15.

[020] **Фиг. 6** представляет собой диаграмму, показывающую рентгеновские спектры Форм 16, 17 и 18.

[021] **Фиг. 7** представляет собой диаграмму, показывающую рентгеновские спектры Форм 19, 20 и 21.

[022] **Фиг. 8** представляет собой диаграмму, показывающую рентгеновские спектры Форм 22, 23 и 24.

[023] **Фиг. 9** представляет собой диаграмму, показывающую рентгеновские спектры Форм 25, 26 и 27.

[024] **Фиг. 10** представляет собой TG/DTA Формы 1.

[025] **Фиг. 11** представляет собой TG/DTA Формы 2.

[026] **Фиг. 12** представляет собой TG/DTA Формы 3.

[027] **Фиг. 13** представляет собой TG/DTA Формы 5.

[028] **Фиг. 14** представляет собой TG/DTA Формы 6.

[029] **Фиг. 15** представляет собой TG/DTA Формы 7.

[030] **Фиг. 16** представляет собой TG/DTA Формы 9.

[031] **Фиг. 17** представляет собой TG/DTA Формы 10.

[032] **Фиг. 18** представляет собой TG/DTA Формы 11.

[033] **Фиг. 19** представляет собой TG/DTA Формы 12.

[034] **Фиг. 20** представляет собой TG/DTA Формы 13.

[035] **Фиг. 21** представляет собой TG/DTA Формы 15.

[036] **Фиг. 22** представляет собой TG/DTA Формы 16.

[037] **Фиг. 23** представляет собой TG/DTA Формы 17.

[038] **Фиг. 24** представляет собой TG/DTA Формы 18.

[039] **Фиг. 25** представляет собой TG/DTA Формы 21.

- [040] **Фиг. 26** представляет собой TG/DTA Формы 22.
- [041] **Фиг. 27** представляет собой TG/DTA Формы 24.
- [042] **Фиг. 28** представляет собой TG/DTA Формы 25.
- [043] **Фиг. 29** представляет собой TG/DTA Формы 26.
- [044] **Фиг. 30** представляет собой спектр ЯМР Формы 1 в DMSO-d₆.
- [045] **Фиг. 31** представляет собой спектр ЯМР Формы 2 в DMSO-d₆.
- [046] **Фиг. 32** представляет собой спектр ЯМР Формы 3 в DMSO-d₆.
- [047] **Фиг. 33** представляет собой спектр ЯМР Формы 5 в DMSO-d₆.
- [048] **Фиг. 34** представляет собой спектр ЯМР Формы 6 в DMSO-d₆.
- [049] **Фиг. 35** представляет собой спектр ЯМР Формы 7 в DMSO-d₆.
- [050] **Фиг. 36** представляет собой спектр ЯМР Формы 8 в DMSO-d₆.
- [051] **Фиг. 37** представляет собой спектр ЯМР Формы 9 в DMSO-d₆.
- [052] **Фиг. 38** представляет собой спектр ЯМР Формы 10 в DMSO-d₆.
- [053] **Фиг. 39** представляет собой спектр ЯМР Формы 11 в DMSO-d₆.
- [054] **Фиг. 40** представляет собой спектр ЯМР Формы 12 в DMSO-d₆.
- [055] **Фиг. 41** представляет собой спектр ЯМР Формы 13 в DMSO-d₆.
- [056] **Фиг. 42** представляет собой спектр ЯМР Формы 15 в DMSO-d₆.
- [057] **Фиг. 43** представляет собой спектр ЯМР Формы 16 в DMSO-d₆.
- [058] **Фиг. 44** представляет собой спектр ЯМР Формы 17 в DMSO-d₆.
- [059] **Фиг. 45** представляет собой спектр ЯМР Формы 18 в DMSO-d₆.
- [060] **Фиг. 46** представляет собой спектр ЯМР Формы 19 в DMSO-d₆.
- [061] **Фиг. 47** представляет собой спектр ЯМР Формы 21 в DMSO-d₆.
- [062] **Фиг. 48** представляет собой спектр ЯМР Формы 22 в DMSO-d₆.
- [063] **Фиг. 49** представляет собой спектр ЯМР Формы 23 в DMSO-d₆.
- [064] **Фиг. 50** представляет собой спектр ЯМР Формы 24 в DMSO-d₆.
- [065] **Фиг. 51** представляет собой спектр ЯМР Формы 25 в DMSO-d₆.
- [066] **Фиг. 52** представляет собой спектр ЯМР Формы 26 в DMSO-d₆.
- [067] **Фиг. 53A** представляет собой спектр XRPD Формы 14 пирувата Соединения

1.

- [068] **Фиг. 53B** является следом DSC Формы 14, пирувата Соединения 1.
- [069] **Фиг. 53C** термограмма TG/DTA Формы 14, пирувата Соединения 1.
- [070] **Фиг. 53D** представляет собой изотерму DVS Формы 14, пируват Соединения

1.

[071] **Фиг. 53E** представляет собой спектр XRPD Формы 14, пирувата Соединения 1, до DVS (вверху) и после DVS (внизу).

[072] **Фиг. 53F** представляет собой спектр ИК-с преобразованием Фурье Формы 14, пирувата Соединения 1.

[073] **Фиг. 53G** представляет собой ¹H ЯМР (DMSO-d₆) Формы 14, пируват Соединения 1.

[074] **Фиг. 54A** представляет собой спектр XRPD Формы 20 глутарата Соединения

1.

[075] **Фиг. 54B** является следом DSC Формы 20, глутарата Соединения 1.

[076] **Фиг. 54C** представляет собой термограмму TG/DTA Формы 20, глутарата Соединения 1.

[077] **Фиг. 54D** представляет собой изотерму DVS Формы 20, глутарата Соединения 1.

[078] **Фиг. 54E** представляет собой спектр XRPD Формы 20, пирувата Соединения 1, до DVS (вверху) и после DVS (внизу).

[079] **Фиг. 54F** представляет собой термограмму TG/DTA Формы 20, глутарата Соединения 1.

[080] **Фиг. 54G** представляет собой ^1H ЯМР (DMSO-d^6) Формы 20, глутарата Соединения 1.

[081] **Фиг. 55A** представляет собой спектр XRPD Формы 27 изетионата Соединения 1, моногидрата.

[082] **Фиг. 55B** является следом DSC Формы 27, изетионата Соединения 1, моногидрата.

[083] **Фиг. 55C** представляет собой термограмму TG/DTA Формы 27, изетионата Соединения 1, моногидрата.

[084] **Фиг. 55D** представляет собой изотерму DVS Формы 27, изетионата Соединения 1, моногидрата.

[085] **Фиг. 55E** представляет собой спектр XRPD Формы 27, изетионата Соединения 1, моногидрата, до DVS (вверху) и после DVS (внизу).

[086] **Фиг. 55F** представляет собой инфракрасный (ИК) спектр формы 27, изетионата Соединения 1, моногидрата.

[087] **Фиг. 55G** представляет собой ^1H ЯМР (DMSO-d^6) Формы 27, изетионата Соединения 1, моногидрата.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Определения

[088] Описанные здесь процессы могут быть использованы для приготовления композиций по данному изобретению. Количества и характеристики компонентов, используемых в процессах, будут такими, как описано здесь.

[089] При описании соединений, композиций, способов и процессов изобретения следующие термины имеют следующие значения, если не указано иное.

[090] Термин «сольват» означает комплекс или агрегат, образованный одной или несколькими молекулами растворенного вещества, то есть кристаллического Соединения 1, и одной или несколькими молекулами растворителя. Такие сольваты обычно имеют по существу фиксированное молярное соотношение растворенного вещества и растворителя. Этот термин также включает клатраты, в том числе клатраты с водой. Типичные растворители включают, например, воду, метанол, этанол, изопропанол, уксусную кислоту и тому подобное. Когда растворителем является вода, образованный сольват

представляет собой гидрат.

[091] «Терапевтически эффективное количество» означает количество, достаточное для осуществления лечения при введении субъекту, нуждающемуся в лечении. «Количество соединения по изобретению, которое составляет» терапевтически эффективное количество », будет варьироваться в зависимости от соединения, болезненного состояния и его тяжести, возраста подлежащего лечению субъекта и тому подобного. Терапевтически эффективное количество может быть определено обычно специалистом в данной области с учетом его собственных знаний и данного раскрытия. Таким образом, «терапевтически эффективное количество» Соединения 1 относится к количеству, достаточному для лечения субъекта, страдающего любым из множества видов рака, связанных с аномальной пролиферацией клеток и ангиогенезом. Терапевтически эффективное количество в соответствии с этим описанием представляет собой количество, терапевтически полезное для лечения или профилактики болезненных состояний и расстройств, обсуждаемых здесь. Соединение 1 (включая формы в твердом состоянии, раскрытые в данном документе) обладает терапевтической активностью для ингибирования, регуляции и/или модуляции сигнальной трансдукции киназ, такой как описана в WO 2005/030140.

[092] «Лечение» или «врачевание» в контексте настоящего описания означает лечение болезненного состояния у человека, заболевание которого характеризуется аномальной клеточной пролиферацией и инвазией и включает по меньшей мере одно из: (i) предотвращение возникновения болезненного состояния у человека, в частности, когда такой человек предрасположен к болезненному состоянию, но еще не был диагностирован как имеющий его; (ii) подавление болезненного состояния, то есть прекращение его развития; и (iii) облегчение болезненного состояния, то есть вызывающее регресс болезненного состояния.

[093] Термин «фармацевтически приемлемый» относится к материалу, который не является биологически или иным образом нежелательным. Например, термин «фармацевтически приемлемый носитель» относится к материалу, который можно включать в композицию и вводить субъекту, не вызывая нежелательных биологических эффектов или без наносящего вред взаимодействия с другими компонентами композиции. Такие фармацевтически приемлемые материалы обычно соответствуют требуемым стандартам токсикологических и производственных испытаний и включают те материалы, которые определены как подходящие неактивные ингредиенты Управлением США по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов.

[094] Термин «лекарственная форма» относится к физически дискретной единице, подходящей для дозирования субъекту, то есть каждой единице, содержащей заранее определенное количество соединения изобретения, рассчитанной для получения желаемого терапевтического эффекта, либо отдельно, либо в комбинации с одной или несколькими дополнительными единицами. Например, такие стандартные лекарственные формы могут представлять собой капсулы, таблетки, пилюли и тому подобное.

[095] Используемый здесь термин «аморфный» относится к твердой форме молекулы и/или иона, которая не является кристаллической. Аморфное твердое вещество не имеет четкой рентгенограммы с резкими максимумами.

[096] Используемый здесь термин «по существу чистый» означает, что указанная твердая форма Соединения 1 содержит, по меньшей мере, около 90 весовых процентов из расчета на вес такой твердой формы. Термин «по меньшей мере около 90 весовых процентов», хотя и не предназначен для ограничения применимости доктрины эквивалентов к объему формулы изобретения, включает, но не ограничивается, например, около 90, около 91, около 92, около 93, около 94, около 95, около 96, около 97, около 98, около 99 и около 100 весовых процентов из расчета на вес такой упомянутой твердой формы. Остальная часть твердой формы Соединения 1 может включать другую твердую форму(ы) Соединения 1 и/или реакционные примеси и/или технологические примеси, которые возникают, например, при получении кристаллической формы. Присутствие реакционных примесей и/или технологических примесей может быть определено аналитическими методами, известными в данной области техники, такими как, например, хроматография, ядерно-магнитная резонансная спектроскопия, масс-спектрометрия и/или инфракрасная спектроскопия.

[097] Используемый здесь термин «кристаллические твердые вещества» относится к соединениям или композициям, в которых структурные единицы расположены в виде фиксированных геометрических структур или решеток, так что кристаллические твердые вещества имеют строгий порядок в широком диапазоне. Структурные единицы, которые составляют кристаллическую структуру, могут быть атомами, молекулами или ионами. Кристаллические твердые вещества показывают определенные температуры плавления.

[098] Используемый здесь термин «Европейская фармакопейная классификация» представляет собой систему, в которой химическое Соединение 1s классифицируется на основе гигроскопичности. Классификация определяется в соответствии с таблицей 2:

Таблица 2. Европейская фармакопейная классификация

Классификация	Увеличение веса при относительной влажности 80% (25°C)
Не гигроскопичен	<0,2%
Слегка гигроскопичный	≥0,2% и <2%
Гигроскопичный	≥2% и <15%
Очень гигроскопичный	≥15%
Расплывающийся	достаточно воды впитывается для образования жидкости

Гигроскопичность химического соединения может быть определена с помощью процедур, известных специалистам в данной области, таких как, но не ограничиваясь этим, динамическая сорбция пара (DVS – Dynamic Vapor Sorption).

[099] Кроме того, если не указано иное, структуры, изображенные в настоящем документе, также включают Соединения, которые отличаются только присутствием

одного или нескольких изотопно обогащенных атомов. Например, Соединение 1, в котором один или несколько атомов водорода заменены дейтерием или тритием, или один или несколько атомов углерода заменены углеродом, обогащенным ^{13}C – или ^{14}C , входит в объем данного изобретения. Такие Соединения полезны, например, в качестве аналитических инструментов, образцов в биологических анализах или Соединений с улучшенным терапевтическим профилем.

Варианты осуществления

[0100] В одном аспекте изобретение включает кристаллическое твердое вещество $\text{N}-\{4-[(6,7\text{-диметоксихинолин-4-ил)окси}]фенил\}-\text{N}'-(4\text{-фторфенил})$ циклопропан-1,1-дикарбоксамид (Соединение 1) • моногидрат изетионата, характеризующееся Формой 1, где кристаллическое твердое вещество содержит соединение 1 и изетионат в молярном соотношении 1:1. В одном варианте осуществления, Форма 1 характеризуется одним или несколькими пиками на 2–тета–шкале на рентгенограмме, выбранной из группы, состоящей из 4,02, 9,61, 13,35, 13,50, 15,52, 16,45, 18,49, 20,94, 21,29, 21,50, 21,59, 23,85, 26,83 и 27,12 градусов. В другом варианте осуществления, Форма 1 характеризуется одним или несколькими пиками на 2–тета–шкале на рентгенограмме, выбранной из группы, состоящей из 9,61, 13,35, 13,50, 21,50, 23,85, 26,83 и 27,12 градусов. В дополнительном варианте осуществления, Форма 1 характеризуется пиками при 9,61, 13,35, 13,50, 21,50, 23,85, 26,83 и 27,12 градусах на шкале 2–тета на рентгенограмме. В еще одном дополнительном варианте осуществления Форма 1 характеризуется рентгенограммой согласно Фиг. 1. В другом дополнительном варианте осуществления Форма 1 характеризуется рентгенограммой, имеющей пиковые значения в соответствии с Таблицей 3.

[0101] Таблица 3. Форма 1

2θ	Относительная интенсивность (%)
4,02	24,46
9,61	42,36
13,35	62,09
13,50	38,77
15,52	30,28
16,45	29,05
18,49	27,79
20,94	32,01
21,29	29,25
21,50	40,49
21,59	32,63
23,85	100,00

26,83	95,31
27,12	24,41

[0102] В одном аспекте изобретение включает кристаллическое твердое вещество N-{4-[(6,7-диметоксихинолин-4-ил)окси]фенил}-N'-(4-фторфенил) циклопропан-1,1-дикарбоксамид (Соединение 1) • малонат (3.6 молярных эквивалента воды), характеризуемое как Форма 2, где кристаллическое твердое вещество содержит Соединение 1 и малонат в молярном соотношении 1:1. В одном варианте осуществления Форма 2 характеризуется одним или несколькими пиками в 2-тета-шкале на рентгенограмме, выбранной из группы, состоящей из 6,36, 7,97, 11,99, 12,09, 12,75, 13,64, 17,52, 19,58, 20,57, 21,82, 23,43, 24,73, 24,79, 25,01, 26,09, 26,93, 27,36, 27,42 и 27,61 градусов. В другом варианте осуществления, Форма 2 характеризуется одним или несколькими пиками в 2-тета-шкале на рентгенограмме, выбранной из группы, состоящей из 6,36, 7,97, 12,75, 19,58, 20,57, 23,43, 25,01, 26,93, 27,36 и 27,42 градусов. В дополнительном варианте осуществления, Форма 2 характеризуется пиками при 6,36, 7,97, 12,75, 19,58, 20,57, 23,43, 25,01, 26,93, 27,36 и 27,42 градусах по шкале 2-тета на рентгенограмме. В еще одном дополнительном варианте осуществления Форма 2 характеризуется рентгенограммой согласно Фиг. 1. В другом дополнительном варианте осуществления Форма 2 характеризуется рентгенограммой, имеющей пиковые значения в соответствии с Таблицей 4.

[0103] Таблица 4. Форма 2

2θ	Относительная интенсивность (%)
6,36	56,89
7,97	83,93
11,99	24,88
12,09	28,91
12,75	70,21
13,64	30,76
17,52	34,12
19,58	38,24
20,57	44,66
21,82	36,96
23,43	44,73
24,73	34,38
24,79	33,11
25,01	43,93
26,09	36,33
26,93	100,00

2θ	Относительная интенсивность (%)
27,36	81,02
27,42	92,63
27,61	35,74

[0104] В одном аспекте изобретение включает кристаллическое твердое вещество N-{4-[(6,7-диметоксихинолин-4-ил)окси]фенил}-N'-(4-фторфенил) циклопропан-1,1-дикарбоксамид (Соединение 1) • оксалат (безводный), характеризующийся Формой 3, где кристаллическое твердое вещество содержит Соединение 1 и оксалат в молярном соотношении 1:1. В одном варианте осуществления Форма 3 характеризуется одним или несколькими пиками в 2-тета-шкале на рентгенограмме, выбранной из группы, состоящей из 7,40, 9,44, 9,78, 10,36, 12,67, 12,97, 13,60, 14,42, 15,87, 18,65, 19,06, 21,21, 22,05, 22,76, 23,07, 24,89 и 25,69 градусов. В другом варианте осуществления, Форма 3 характеризуется одним или несколькими пиками на 2-тета-шкале на рентгенограмме, выбранной из группы, состоящей из 9,78, 10,36, 12,97, 13,60, 23,07 и 25,69 градусов. В дополнительном варианте осуществления, Форма 3 характеризуется пиками при 9,78, 10,36, 12,97, 13,60, 23,07 и 25,69 градусах на шкале 2-тета на рентгенограмме. В еще одном дополнительном варианте осуществления Форма 3 характеризуется рентгенограммой согласно Фиг. 1. В другом дополнительном варианте осуществления Форма 3 характеризуется рентгенограммой, имеющей пиковые значения в соответствии с Таблицей 5.

[0105] Таблица 5. Форма 3

2θ	Относительная интенсивность (%)
7,40	35,52
9,44	29,34
9,78	85,32
10,36	53,05
12,67	27,37
12,97	43,74
13,60	100,00
14,42	29,48
15,87	28,88
18,65	29,21
19,06	28,47
21,21	27,88
22,05	31,42
22,76	34,96

2θ	Относительная интенсивность (%)
23,07	48,76
24,89	29,47
25,69	73,85

[0106] В одном аспекте изобретение включает кристаллическое твердое вещество N-{4-[(6,7-диметоксихинолин-4-ил)окси]фенил}-N'-(4-фторфенил) циклопропан-1,1-дикарбоксамид (Соединение 1) • дисульфонат этана (расплывающийся), характеризующееся Формой 4, где кристаллическое твердое вещество содержит Соединение 1 и дисульфонат этана в молярном соотношении 1:1. В одном варианте осуществления, Форма 4 характеризуется одним или несколькими пиками на 2-тета-шкале на рентгенограмме, выбранной из группы, состоящей из 6,83, 8,37, 11,67, 13,10, 13,65, 22,09, 22,48, 22,70, 24,66 и 27,19 градусов. В другом варианте осуществления, Форма 4 характеризуется одним или несколькими пиками на 2-тета-шкале на рентгенограмме, выбранной из группы, состоящей из 8,37, 11,67, 13,10, 22,48, 22,70, 24,66 и 27,19 градусов. В дополнительном варианте осуществления, Форма 4 характеризуется пиками при 8,37, 11,67, 13,10, 22,48, 22,70, 24,66 и 27,19 градусах на шкале 2-тета на рентгенограмме. В еще одном дополнительном варианте осуществления Форма 4 характеризуется рентгенограммой согласно Фиг. 2. В другом дополнительном варианте осуществления Форма 4 характеризуется рентгенограммой, имеющей пиковые значения в соответствии с Таблицей 6.

[0107] Таблица 6. Форма 4

2θ	Относительная интенсивность (%)
6,83	24,03
8,37	36,97
11,67	47,17
13,10	65,30
13,65	27,64
22,09	30,92
22,48	51,17
22,70	38,88
24,66	100,00
27,19	56,32

[0108] В одном аспекте изобретение включает кристаллическое твердое вещество N-{4-[(6,7-диметоксихинолин-4-ил)окси]фенил}-N'-(4-фторфенил) циклопропан-1,1-дикарбоксамид (Соединение 1) • сульфат (3,7 молярных эквивалента воды), характеризующееся Формой 5, где кристаллическое твердое вещество содержит Соединение 1 и сульфат в молярном соотношении 1:1. В одном варианте осуществления,

Форма 5 характеризуется одним или несколькими пиками на 2–тета–шкале на рентгенограмме, выбранной из группы, состоящей из 9,56, 10,08, 13,29, 13,86, 14,17, 22,27, 22,60, 22,93, 25,16 и 27,70 градусов. В другом варианте осуществления, Форма 5 характеризуется одним или несколькими пиками на 2–тета–шкале на рентгенограмме, выбранной из группы, состоящей из 9,56, 10,08, 13,29, 13,86, 22,60 и 25,16 градусов. В дополнительном варианте осуществления, Форма 5 характеризуется пиками при 9,56, 10,08, 13,29, 13,86, 22,60 и 25,16 градусах на шкале 2–тета на рентгенограмме. В еще одном дополнительном варианте осуществления Форма 5 характеризуется рентгенограммой согласно Фиг. 2. В другом дополнительном варианте осуществления Форма 5 характеризуется рентгенограммой, имеющей пиковые значения в соответствии с Таблицей 7.

[0109] Таблица 7. Форма 5

2θ	Относительная интенсивность (%)
9,56	31,55
10,08	54,68
13,29	100,00
13,86	29,19
14,17	25,67
22,27	29,42
22,60	32,23
22,93	22,45
25,16	42,68
27,70	22,46

[0110] В одном аспекте изобретение включает кристаллическое твердое вещество N–{4–[(6,7–диметоксихинолин–4–ил)окси]фенил}–N'–(4–фторфенил) циклопропан–1,1–дикарбоксамид (Соединение 1) •безилат (безводный), характеризующееся Формой 6, где кристаллическое твердое вещество содержит Соединение 1 и безилат в молярном соотношении 1:1. В одном варианте осуществления, Форма 6 характеризуется одним или несколькими пиками на 2–тета–шкале на рентгенограмме, выбранной из группы, состоящей из 9,77, 10,52, 13,26, 14,34, 15,90, 15,98, 17,93, 18,69, 19,54, 22,83, 26,78 и 26,85 градусов. В другом варианте осуществления, Форма 6 характеризуется одним или несколькими пиками в 2–тета–шкале на рентгенограмме, выбранной из группы, состоящей из 9,77, 10,52, 13,26, 14,34, 15,90, 18,69, 19,54, 22,83, 26,78 и 26,85 градусов. В дополнительном варианте осуществления, Форма 6 характеризуется пиками при 9,77, 10,52, 13,26, 14,34, 15,90, 18,69, 19,54, 22,83, 26,78 и 26,85 градусах по шкале 2–тета на рентгенограмме. В еще одном дополнительном варианте осуществления Форма 6 характеризуется рентгенограммой согласно Фиг. 2. В другом дополнительном варианте осуществления Форма 6 характеризуется рентгенограммой, имеющей пиковые значения в

соответствии с Таблицей 8.

[0111] Таблица 8. Форма 6

2θ	Относительная интенсивность (%)
9,77	49,49
10,52	50,51
13,26	43,13
14,34	60,99
15,90	63,28
15,98	39,22
17,93	28,79
18,69	95,51
19,54	98,11
22,83	44,56
26,78	100,00
26,85	49,18

[0112] В одном аспекте изобретение включает кристаллическое твердое вещество N-{4-[(6,7-диметоксихинолин-4-ил)окси]фенил}-N'-(4-фторфенил) циклопропан-1,1-дикарбоксамид (Соединение 1) •эсилат (безводный), характеризующееся Формой 7, где кристаллическое твердое вещество содержит Соединение 1 и эсилат в молярном соотношении 1:1. В одном варианте осуществления, Форма 7 характеризуется одним или несколькими пиками на 2-тета-шкале на рентгенограмме, выбранной из группы, состоящей из 5,18, 11,63, 14,09, 14,79, 16,89, 19,92, 21,05 и 26,46 градусов. В другом варианте осуществления, Форма 7 характеризуется одним или несколькими пиками на 2-тета-шкале на рентгенограмме, выбранной из группы, состоящей из 14,79 и 19,92 градусов. В дополнительном варианте осуществления, Форма 7 характеризуется пиками при 14,79 и 19,92 градусах на шкале 2-тета на рентгенограмме. В еще одном дополнительном варианте осуществления Форма 7 характеризуется рентгенограммой согласно Фиг. 3. В другом дополнительном варианте осуществления Форма 7 характеризуется рентгенограммой, имеющей пиковые значения в соответствии с Таблицей 9.

[0113] Таблица 9. Форма 7

2θ	Относительная интенсивность (%)
5,18	13,98
11,63	21,79
14,09	13,92
14,79	34,44

16,89	26,58
19,92	100,00
21,05	14,72
26,46	21,78

[0114] В одном аспекте изобретение включает кристаллическое твердое вещество N-{4-[(6,7-диметоксихинолин-4-ил)окси]фенил}-N'-(4-фторфенил) циклопропан-1,1-дикарбоксамид (Соединение 1), характеризующееся **Формой 8** (свободное основание). В одном варианте осуществления, **Форма 8** характеризуется одним или несколькими пиками на 2-тета-шкале на рентгенограмме, выбранной из группы, состоящей из 6,76, 12,35, 12,85, 18,88, 21,01, 22,83, 23,59, 25,10, 26,30, 27,96 и 28,02 градусов. В одном варианте осуществления, **Форма 8** характеризуется одним или несколькими пиками на 2-тета-шкале на рентгенограмме, выбранной из группы, состоящей из 12,35, 12,85, 18,88, 21,01, 22,83, 23,59, 25,10 и 26,30 градусов. В дополнительном варианте осуществления, **Форма 8** характеризуется пиками при 12,35, 12,85, 18,88, 21,01, 22,83, 23,59, 25,10 и 26,30 градусах на шкале 2-тета на рентгенограмме. В еще одном дополнительном варианте осуществления **Форма 8** характеризуется рентгенограммой согласно Фиг. 3. В другом дополнительном варианте осуществления **Форма 8** характеризуется рентгенограммой, имеющей пиковые значения в соответствии с Таблицей 10.

[0115] Таблица 10. **Форма 8**

2θ	Относительная интенсивность (%)
6,76	36,60
12,35	83,87
12,85	93,30
18,88	41,62
21,01	57,43
22,83	59,91
23,59	100,00
25,10	86,37
26,30	46,74
27,96	30,77
28,02	34,16

[0116] В одном аспекте изобретение включает кристаллическое твердое вещество N-{4-[(6,7-диметоксихинолин-4-ил)окси]фенил}-N'-(4-фторфенил) циклопропан-1,1-дикарбоксамид (Соединение 1) • мезилат (безводный), характеризующееся **Формой 9**, где кристаллическое твердое вещество содержит Соединение 1 и мезилат в молярном соотношении 1:1. В одном варианте осуществления, **Форма 9** характеризуется одним или несколькими пиками на 2-тета-шкале на рентгенограмме, выбранной из группы,

состоящей из 5,75, 11,33, 15,57, 16,19, 16,34, 16,76, 17,36, 17,90, 20,87, 22,69 и 23,08 градусов. В другом варианте осуществления, Форма 9 характеризуется одним или несколькими пиками на 2–тета–шкале на рентгенограмме, выбранной из группы, состоящей из 5,75, 15,57, 16,19, 17,90, 20,87, 22,69 и 23,08 градусов. В дополнительном варианте осуществления, Форма 9 характеризуется пиками при 5,75, 15,57, 16,19, 17,90, 20,87, 22,69 и 23,08 градусах на шкале 2–тета на рентгенограмме. В еще одном дополнительном варианте осуществления Форма 9 характеризуется рентгенограммой согласно Фиг. 3. В другом дополнительном варианте осуществления Форма 9 характеризуется рентгенограммой, имеющей пиковые значения в соответствии с Таблицей 11.

[0117] Таблица 11. Форма 9

2θ	Относительная интенсивность (%)
5,75	77,52
11,33	23,45
15,57	48,39
16,19	52,53
16,34	34,44
16,76	37,72
17,36	39,23
17,90	89,49
20,87	100,00
22,69	45,69
23,08	46,44

[0118] В одном аспекте изобретение включает кристаллическое твердое вещество N–{4–[(6,7–диметоксихинолин–4–ил)окси]фенил}–N'–(4–фторфенил) циклопропан–1,1–дикарбоксамид (Соединение 1) •тозилат (безводный), характеризующееся Формой 10, где кристаллическое твердое вещество содержит Соединение 1 и тозилат в молярном соотношении 1:1. В одном варианте осуществления, Форма 10 характеризуется одним или несколькими пиками на 2–тета–шкале на рентгенограмме, выбранной из группы, состоящей из 4,77, 9,58, 14,17, 14,26, 15,55, 15,61, 18,20, 18,29, 19,30, 20,12, 26,13, 26,20, 27,11 и 28,99 градусов. В другом варианте осуществления, Форма 10 характеризуется одним или несколькими пиками на 2–тета–шкале на рентгенограмме, выбранной из группы, состоящей из 15,55, 18,29, 19,30, 20,12, 26,13 и 26,20 градусов. В дополнительном варианте осуществления, Форма 10 характеризуется пиками при 15,55, 18,29, 19,30, 20,12, 26,13 и 26,20 градусах на шкале 2–тета на рентгенограмме. В еще одном дополнительном варианте осуществления Форма 10 характеризуется рентгенограммой согласно Фиг. 4. В другом дополнительном варианте осуществления Форма 10 характеризуется

рентгенограммой, имеющей пиковые значения в соответствии с Таблицей 12.

[0119] Таблица 12. Форма 10

2θ	Относительная интенсивность (%)
4,77	11,91
9,58	30,05
14,17	26,31
14,26	20,29
15,55	34,55
15,61	29,75
18,20	33,26
18,29	55,08
19,30	68,74
20,12	37,56
26,13	100,00
26,20	63,10
27,11	20,63
28,99	15,17

[0120] В одном аспекте изобретение включает кристаллическое твердое вещество N-{4-[(6,7-диметоксихинолин-4-ил)окси]фенил}-N'-(4-фторфенил) циклопропан-1,1-дикарбоксимид (Соединение 1) • сульфат (2,4 молярных эквивалента воды), характеризующееся Формой 11, где кристаллическое твердое вещество содержит Соединение 1 и сульфат в молярном соотношении 1:1. В одном варианте осуществления, Форма 11 характеризуется одним или несколькими пиками на 2-тета-шкале на рентгенограмме, выбранной из группы, состоящей из 6,75, 9,64, 11,06, 12,70, 13,70, 13,92, 14,76, 21,13, 23,58, 24,46, 24,52, 26,66, 27,62 и 29,81 градусов. В другом варианте осуществления, Форма 11 характеризуется одним или несколькими пиками на 2-тета-шкале на рентгенограмме, выбранной из группы, состоящей из 12,70, 13,92, 23,58, 24,46, 24,52 и 26,66 градусов. В дополнительном варианте осуществления, Форма 11 характеризуется пиками при 12,70, 13,92, 23,58, 24,46, 24,52 и 26,66 градусах на шкале 2-тета на рентгенограмме. В еще одном дополнительном варианте осуществления Форма 11 характеризуется рентгенограммой согласно Фиг. 4. В другом дополнительном варианте осуществления Форма 11 характеризуется рентгенограммой, имеющей пиковые значения в соответствии с Таблицей 13.

[0121] Таблица 13. Форма 11

2θ	Относительная интенсивность (%)
6,75	24,55

9,64	22,13
11,06	22,35
12,70	86,90
13,70	30,12
13,92	100,00
14,76	33,17
21,13	31,01
23,58	55,23
24,46	43,65
24,52	42,57
26,66	73,75
27,62	36,17
29,81	27,23

[0122] В одном аспекте изобретение включает кристаллическое твердое вещество N-{4-[(6,7-диметоксихинолин-4-ил)окси]фенил}-N'-(4-фторфенил) циклопропан-1,1-дикарбоксамид (Соединение 1) • дисульфонат этана (безводный), характеризующееся **Формой 12**, где кристаллическое твердое вещество содержит Соединение 1 и дисульфонат этана в молярном соотношении 2:1 (Соединение 1 к дисульфонату). В одном варианте осуществления, **Форма 12** характеризуется одним или несколькими пиками на 2-тета-шкале на рентгенограмме, выбранной из группы, состоящей из 13,20, 13,75, 14,56, 16,45, 16,74, 18,07, 18,23, 20,18, 22,28, 23,46, 24,98, 25,69, 27,62 и 31,26 градусов. В другом варианте осуществления, **Форма 12** характеризуется одним или несколькими пиками на 2-тета-шкале на рентгенограмме, выбранной из группы, состоящей из 13,20, 13,75, 14,56, 20,18, 22,28, 24,98 и 25,69 градусов. В дополнительном варианте осуществления, **Форма 12** характеризуется пиками при 13,20, 13,75, 14,56, 20,18, 22,28, 24,98 и 25,69 градусах на шкале 2-тета на рентгенограмме. В дополнительном варианте осуществления, **Форма 12** характеризуется пиками при 13,20, 14,56, 20,18, 22,28, 24,98 и 25,69 градусах на шкале 2-тета на рентгенограмме. В еще одном дополнительном варианте осуществления **Форма 12** характеризуется рентгенограммой согласно **Фиг. 4**. В другом дополнительном варианте осуществления **Форма 12** характеризуется рентгенограммой, имеющей пиковые значения в соответствии с **Таблицей 14**.

[0123] **Таблица 14. Форма 12**

2θ	Относительная интенсивность (%)
13,20	56,12
13,75	30,38
14,56	59,77

16,45	31,95
16,74	32,59
18,07	25,49
18,23	36,19
20,18	96,92
22,28	100,00
23,46	29,93
24,98	52,41
25,69	43,16
27,62	27,04
31,26	23,92

[0124] В одном аспекте изобретение включает кристаллическое твердое вещество N-{4-[(6,7-диметоксихинолин-4-ил)окси]фенил}-N'-(4-фторфенил) циклопропан-1,1-дикарбоксамид (Соединение 1) • оксалат (безводный), характеризующийся Формой 13, где кристаллическое твердое вещество содержит Соединение 1 и оксалат в молярном соотношении 1:1. В одном варианте осуществления, Форма 13 характеризуется одним или несколькими пиками на 2-тета-шкале на рентгенограмме, выбранной из группы, состоящей из 12,67, 12,86, 13,63, 20,83, 21,28, 22,65, 23,59, 25,89, 26,55 и 26,60 градусов. В другом варианте осуществления, Форма 13 характеризуется одним или несколькими пиками на 2-тета-шкале на рентгенограмме, выбранной из группы, состоящей из 12,67, 13,63, 20,83, 22,65, 23,59 и 26,55 градусов. В дополнительном варианте осуществления, Форма 13 характеризуется пиками при 12,67, 13,63, 20,83, 22,65, 23,59 и 26,55 градусах на шкале 2-тета на рентгенограмме. В другом дополнительном варианте осуществления форма 13 характеризуется пиками при 12,67, 13,63, 22,65, 23,59 и 26,55 градусах на шкале 2-тета на рентгенограмме. В еще одном дополнительном варианте осуществления Форма 13 характеризуется рентгенограммой согласно Фиг. 5. В другом дополнительном варианте осуществления Форма 13 характеризуется рентгенограммой, имеющей пиковые значения в соответствии с Таблицей 15.

[0125] Таблица 15. Форма 13

2θ	Относительная интенсивность (%)
12,67	49,07
12,86	28,41
13,63	65,97
20,83	37,19
21,28	27,03
22,65	100,00

23,59	45,84
25,89	29,45
26,55	39,75
26,60	35,81

[0126] В одном аспекте изобретение включает кристаллическое твердое вещество N-{4-[(6,7-диметоксихинолин-4-ил)окси]фенил}-N'-(4-фторфенил) циклопропан-1,1-дикарбоксамид (Соединение 1) • пируват (безводный), характеризующееся Формой 14, где кристаллическое твердое вещество содержит Соединение 1 и пируват в молярном соотношении 1:1. В одном варианте осуществления Форма 14 характеризуется одним или несколькими пиками в 2-тета-шкале на рентгенограмме, выбранной из группы, состоящей из 7,84, 8,81, 11,58, 15,67, 16,30, 16,55, 17,67, 17,92, 18,00, 18,20, 18,62, 19,66, 20,54, 20,75, 23,84, 26,35 и 26,42 градусов. В другом варианте осуществления, Форма 14 характеризуется одним или несколькими пиками на 2-тета-шкале на рентгенограмме, выбранной из группы, состоящей из 8,81, 17,67, 23,84 и 26,42 градусов. В другом дополнительном варианте осуществления форма 14 характеризуется пиками при 8,81, 17,67, 23,84 и 26,42 градусах на шкале 2-тета на рентгенограмме. В дополнительном варианте осуществления, Форма 14 характеризуется пиками при 8,81, 11,58, 17,67, 18,00, 23,84 и 26,35 градусах на шкале 2-тета на рентгенограмме. В еще одном дополнительном варианте осуществления Форма 14 характеризуется рентгенограммой согласно Фиг. 5. В другом дополнительном варианте осуществления Форма 14 характеризуется рентгенограммой, имеющей пиковые значения в соответствии с Таблицей 16.

[0127] Таблица 16. Форма 14

2θ	Относительная интенсивность (%)
7,84	19,94
8,81	29,73
11,58	28,31
15,67	22,49
16,30	22,56
16,55	19,61
17,67	33,68
17,92	21,55
18,00	24,02
18,20	18,83
18,62	19,80
19,66	16,87
20,54	16,54

20,75	21,33
23,84	100,00
26,35	34,88
26,42	22,64

[0128] В одном аспекте изобретение включает кристаллическое твердое вещество N-{4-[(6,7-диметоксихинолин-4-ил)окси]фенил}-N'-(4-фторфенил) циклопропан-1,1-дикарбоксамид (Соединение 1) • безилат (1,4 молярных эквивалента тетрагидрофурана), характеризующееся Формой 15, где кристаллическое твердое вещество содержит Соединение 1 и безилат в молярном соотношении 1:1. В одном варианте осуществления, Форма 15 характеризуется одним или несколькими пиками на 2-тета-шкале на рентгенограмме, выбранной из группы, состоящей из 5,75, 10,42, 13,04, 15,59, 16,47, 17,95, 18,17, 18,85, 19,41, 20,90, 22,50, 23,24 и 24,36 градусов. В другом варианте осуществления, Форма 15 характеризуется одним или несколькими пиками на 2-тета-шкале на рентгенограмме, выбранной из группы, состоящей из 5,75, 10,42, 15,59, 16,47 и 24,36 градусов. В другом дополнительном варианте осуществления Форма 15 характеризуется пиками при 5,75, 10,42, 15,59, 16,47 и 24,36 градусах на шкале 2-тета на рентгенограмме. В дополнительном варианте осуществления, Форма 15 характеризуется пиками при 5,75, 10,42, 15,59, 16,47, 17,95, 18,17 и 24,36 градусах на шкале 2-тета на рентгенограмме. В еще одном дополнительном варианте осуществления Форма 15 характеризуется рентгенограммой согласно Фиг. 5. В другом дополнительном варианте осуществления Форма 15 характеризуется рентгенограммой, имеющей пиковые значения в соответствии с Таблицей 17.

[0129] Таблица 17. Форма 15

2θ	Относительная интенсивность (%)
5,75	100,00
10,42	52,58
13,04	18,12
15,59	34,24
16,47	39,17
17,95	30,64
18,17	34,46
18,85	25,65
19,41	20,77
20,90	24,88
22,50	30,47
23,24	29,38

24,36

40,92

[0130] В одном аспекте изобретение включает кристаллическое твердое вещество $N\text{-}\{4\text{-}[(6,7\text{-диметоксихинолин-4-ил)окси]фенил\}\text{-}N'\text{-}(4\text{-фторфенил})$ циклопропан-1,1-дикарбоксамид (Соединение 1) • дигидрат мезилата, охарактеризованное как Форма 16, где кристаллическое твердое вещество содержит Соединение 1 и мезилат в молярном соотношении 1:1. В одном варианте осуществления Форма 16 характеризуется одним или несколькими пиками в 2-тета-шкале на рентгенограмме, выбранной из группы, состоящей из 6,71, 9,70, 10,76, 13,35, 13,47, 15,67, 16,20, 18,65, 19,09, 19,33, 21,77, 21,87, 23,00, 23,98, 25,25, 26,86 и 27,19 градусов. В другом варианте осуществления, Форма 16 характеризуется одним или несколькими пиками на 2-тета-шкале на рентгенограмме, выбранной из группы, состоящей из 9,70, 13,47, 21,77, 21,87, 23,98 и 26,86 градусов. В дополнительном варианте осуществления, Форма 16 характеризуется пиками при 9,70, 13,47, 21,77, 21,87, 23,98 и 26,86 градусах на шкале 2-тета на рентгенограмме. В дополнительном варианте осуществления, Форма 16 характеризуется пиками при 9,70, 13,35, 13,47, 19,33, 21,77, 21,87, 23,98 и 26,86 градусах на шкале 2-тета на рентгенограмме. В еще одном дополнительном варианте осуществления Форма 16 характеризуется рентгенограммой согласно Фиг. 6. В другом дополнительном варианте осуществления Форма 16 характеризуется рентгенограммой, имеющей пиковые значения в соответствии с Таблицей 18.

[0131] Таблица 18. Форма 16

2θ	Относительная интенсивность (%)
6,71	18,17
9,70	59,63
10,76	25,96
13,35	44,84
13,47	100,00
15,67	35,43
16,20	25,26
18,65	25,03
19,09	25,70
19,33	37,30
21,77	48,80
21,87	49,48
23,00	25,44
23,98	91,31
25,25	29,44

26,86	50,21
27,19	35,69

[0132] В одном аспекте изобретение включает кристаллическое твердое вещество N-{4-[(6,7-диметоксихинолин-4-ил)окси]фенил}-N'-(4-фторфенил) циклопропан-1,1-дикарбоксамид (Соединение 1) • сукцинат (0,4 молярных эквивалента ацетонитрила и 0,86 молярных эквивалента воды), характеризующееся Формой 17, где кристаллическое твердое вещество содержит Соединение 1 и сукцинат в молярном соотношении 1:0,7 (Соединение 1 к сукцинату). В одном варианте осуществления, Форма 17 характеризуется одним или несколькими пиками на 2-тета-шкале на рентгенограмме, выбранной из группы, состоящей из 5,96, 6,74, 11,88, 12,15, 13,69, 13,74, 16,47, 20,43, 20,70, 22,85, 24,69, 24,76 и 26,59 градусов. В другом варианте осуществления, Форма 17 характеризуется одним или несколькими пиками на 2-тета-шкале на рентгенограмме, выбранной из группы, состоящей из 5,96, 6,74, 11,88, 13,74, 20,70 и 24,76 градусов. В дополнительном варианте осуществления, Форма 17 характеризуется пиками при 5,96, 6,74, 11,88, 13,74, 20,70 и 24,76 градусах на шкале 2-тета на рентгенограмме. В дополнительном варианте осуществления, Форма 17 характеризуется пиками при 6,74, 11,88, 20,70, 24,69, 24,76 и 26,59 градусах на шкале 2-тета на рентгенограмме. В еще одном дополнительном варианте осуществления Форма 17 характеризуется рентгенограммой согласно Фиг. 6. В другом дополнительном варианте осуществления Форма 17 характеризуется рентгенограммой, имеющей пиковые значения в соответствии с Таблицей 19.

[0133] Таблица 19. Форма 17

2θ	Относительная интенсивность (%)
5,96	34,77
6,74	82,57
11,88	100,00
12,15	36,46
13,69	33,30
13,74	36,80
16,47	35,44
20,43	37,25
20,70	57,89
22,85	30,96
24,69	61,62
24,76	59,65
26,59	43,91

[0134] В одном аспекте изобретение включает кристаллическое твердое вещество N-{4-[(6,7-диметоксихинолин-4-ил)окси]фенил}-N'-(4-фторфенил) циклопропан-1,1-

дикарбоксамид (Соединение 1) • эсилат (0,4 молярных эквивалента ацетонитрила), характеризующееся Формой 18, где кристаллическое твердое вещество содержит Соединение 1 и эсилат в молярном соотношении 1:1. В одном варианте осуществления, Форма 18 характеризуется одним или несколькими пиками на 2–тета–шкале на рентгенограмме, выбранной из группы, состоящей из 9,45, 9,86, 15,31, 16,85, 20,83, 21,72, 22,82 и 24,60 градусов. В другом варианте осуществления, Форма 18 характеризуется одним или несколькими пиками на 2–тета–шкале на рентгенограмме, выбранной из группы, состоящей из 9,45, 9,86, 20,83 и 21,72 градусов. В другом дополнительном варианте осуществления форма 18 характеризуется пиками при 9,45, 9,86, 20,83 и 21,72 градусах на шкале 2–тета на рентгенограмме. В другом дополнительном варианте осуществления форма 18 характеризуется пиками при 9,45, 9,86, 20,83, 21,72 и 24,60 градусах на шкале 2–тета на рентгенограмме. В еще одном дополнительном варианте осуществления Форма 18 характеризуется рентгенограммой согласно Фиг. 6. В другом дополнительном варианте осуществления Форма 18 характеризуется рентгенограммой, имеющей пиковые значения в соответствии с Таблицей 20.

[0135] Таблица 20. Форма 18

2θ	Относительная интенсивность (%)
9,45	50,39
9,86	54,92
15,31	25,33
16,85	25,19
20,83	100,00
21,72	67,97
22,82	25,97
24,60	42,96

[0136] В одном аспекте изобретение включает кристаллическое твердое вещество N–{4–[(6,7–диметоксихинолин–4–ил)окси]фенил}–N'–(4–фторфенил) циклопропан–1,1–дикарбоксамид (Соединение 1) • моногидрат изетионата, характеризующееся Формой 19, где кристаллическое твердое вещество содержит соединение 1 и изетионат в молярном соотношении 1:1. В одном варианте осуществления, Форма 19 характеризуется одним или несколькими пиками на 2–тета–шкале на рентгенограмме, выбранной из группы, состоящей из 8,54, 11,10, 12,22, 12,67, 14,12, 17,19, 18,73, 22,19 и 24,33 градусов. В другом варианте осуществления, Форма 19 характеризуется одним или несколькими пиками на 2–тета–шкале на рентгенограмме, выбранной из группы, состоящей из 8,54, 12,67, 22,19 и 24,33 градусов. В другом дополнительном варианте осуществления форма 19 характеризуется пиками при 8,54, 12,67, 22,19 и 24,33 градусах на шкале 2–тета на рентгенограмме. В дополнительном варианте осуществления, Форма 19 характеризуется пиками при 8,54, 11,10, 12,67, 14,12, 22,19 и 24,33 градусах на шкале 2–тета на

рентгенограмме. В еще одном дополнительном варианте осуществления Форма 19 характеризуется рентгенограммой согласно Фиг. 7. В другом дополнительном варианте осуществления Форма 19 характеризуется рентгенограммой, имеющей пиковые значения в соответствии с Таблицей 21.

[0137] Таблица 21. Форма 19

2θ	Относительная интенсивность (%)
8,54	100,00
11,10	40,77
12,22	38,21
12,67	72,83
14,12	41,22
17,19	37,21
18,73	38,42
22,19	49,83
24,33	44,13

[0138] В одном аспекте изобретение включает кристаллическое твердое вещество N-{4-[(6,7-диметоксихинолин-4-ил)окси]фенил}-N'-(4-фторфенил) циклопропан-1,1-дикарбоксимид (Соединение 1) • глутарат (0,59 молярных эквивалента воды), характеризующееся Формой 20, где кристаллическое твердое вещество содержит соединение 1 и глутарат в молярном соотношении 1:1. В одном варианте осуществления, Форма 20 характеризуется одним или несколькими пиками на 2-тета-шкале на рентгенограмме, выбранной из группы, состоящей из 8,06, 11,77, 19,97, 20,21, 22,27, 23,11, 23,17, 25,81, 25,87, 26,00 и 26,06 градусов. В другом варианте осуществления, Форма 20 характеризуется одним или несколькими пиками на 2-тета-шкале на рентгенограмме, выбранной из группы, состоящей из 8,06, 11,77, 20,21, 22,27 и 26,06 градусов. В другом дополнительном варианте осуществления Форма 20 характеризуется пиками при 8,06, 11,77, 20,21, 22,27 и 26,06 градусах на шкале 2-тета на рентгенограмме. В дополнительном варианте осуществления, Форма 20 характеризуется пиками при 8,06, 11,77, 20,21, 22,27, 23,11, 25,81, 25,87 и 26,00 градусах на шкале 2-тета на рентгенограмме. В еще одном дополнительном варианте осуществления Форма 20 характеризуется рентгенограммой согласно Фиг. 7. В другом дополнительном варианте осуществления Форма 20 характеризуется рентгенограммой, имеющей пиковые значения в соответствии с Таблицей 22.

[0139] Таблица 22. Форма 20

2θ	Относительная интенсивность (%)
8,06	47,38
11,77	46,03

2θ	Относительная интенсивность (%)
19,97	41,28
20,21	55,57
22,27	100,00
23,11	71,55
23,17	39,02
25,81	78,71
25,87	51,94
26,00	49,11
26,06	36,46

[0140] В одном аспекте изобретение включает кристаллическое твердое вещество N-{4-[(6,7-диметоксихинолин-4-ил)окси]фенил}-N'-(4-фторфенил) циклопропан-1,1-дикарбоксамид (Соединение 1) • моногидрат сульфата, охарактеризованный как Форма 21, где кристаллическое твердое вещество содержит Соединение 1 и сульфат в молярном соотношении 1:1. В одном варианте осуществления, Форма 21 характеризуется одним или несколькими пиками на 2-тета-шкале на рентгенограмме, выбранной из группы, состоящей из 6,61, 13,26, 13,60, 14,67, 16,40, 17,66, 19,96, 20,37, 20,76, 21,09, 21,25 и 23,30 градусов. В другом варианте осуществления, Форма 21 характеризуется одним или несколькими пиками на 2-тета-шкале на рентгенограмме, выбранной из группы, состоящей из 6,61, 13,60, 20,37, 20,76, 21,09 и 23,30 градусов. В дополнительном варианте осуществления, Форма 21 характеризуется пиками при 6,61, 13,60, 20,37, 20,76, 21,09 и 23,30 градусах на шкале 2-тета на рентгенограмме. В другом дополнительном варианте осуществления форма 21 характеризуется пиками при 13,60, 20,37, 20,76, 21,09 и 23,30 градусах на шкале 2-тета на рентгенограмме. В еще одном дополнительном варианте осуществления Форма 21 характеризуется рентгенограммой согласно Фиг. 7. В другом дополнительном варианте осуществления Форма 21 характеризуется рентгенограммой, имеющей пиковые значения в соответствии с Таблицей 23.

[0141] Таблица 23. Форма 21

2θ	Относительная интенсивность (%)
6,61	48,77
13,26	40,99
13,60	91,27
14,67	42,40
16,40	37,43
17,66	42,58
19,96	34,17

20,37	58,18
20,76	66,31
21,09	52,18
21,25	40,45
23,30	100,00

[0142] В одном аспекте изобретение включает кристаллическое твердое вещество N-{4-[(6,7-диметоксихинолин-4-ил)окси]фенил}-N'-(4-фторфенил) циклопропан-1,1-дикарбоксимид (Соединение 1) • тозилат (0,8 молярных эквивалентов воды), характеризующееся Формой 22, где кристаллическое твердое вещество содержит Соединение 1 и тозилат в молярном соотношении 1:1. В одном варианте осуществления, Форма 22 характеризуется одним или несколькими пиками на 2-тета-шкале на рентгенограмме, выбранной из группы, состоящей из 13,75, 14,20, 14,77, 18,05, 19,28, 19,88, 20,51, 22,63, 25,41, 25,48 и 27,29 градусов. В другом варианте осуществления, Форма 22 характеризуется одним или несколькими пиками на 2-тета-шкале на рентгенограмме, выбранной из группы, состоящей из 13,75, 14,77, 18,05, 19,88, 22,63 и 25,41 градусов. В дополнительном варианте осуществления, Форма 22 характеризуется пиками при 13,75, 14,77, 18,05, 19,88, 22,63 и 25,41 градусах на шкале 2-тета на рентгенограмме. В еще одном дополнительном варианте осуществления Форма 22 характеризуется рентгенограммой согласно Фиг. 8. В другом дополнительном варианте осуществления Форма 22 характеризуется рентгенограммой, имеющей пиковые значения в соответствии с Таблицей 24.

[0143] Таблица 24. Форма 22

2θ	Относительная интенсивность (%)
13,75	64,13
14,20	37,16
14,77	66,83
18,05	100,00
19,28	35,53
19,88	55,33
20,51	42,49
22,63	64,15
25,41	89,50
25,48	52,94
27,29	38,14

[0144] В одном аспекте изобретение включает кристаллическое твердое вещество N-{4-[(6,7-диметоксихинолин-4-ил)окси]фенил}-N'-(4-фторфенил) циклопропан-1,1-

дикарбоксамид (Соединение 1) • сукцинат (0,8 молярных эквивалента воды), характеризующееся Формой 23, где кристаллическое твердое вещество содержит Соединение 1 и сукцинат в молярном соотношении 1:0,6. В одном варианте осуществления, Форма 23 характеризуется одним или несколькими пиками на 2–тета–шкале на рентгенограмме, выбранной из группы, состоящей из 6,35, 11,82, 12,20, 12,47, 13,76, 17,86, 18,04, 20,96, 21,96, 22,96, 23,79, 24,10, 24,96 и 25,59 градусов. В другом варианте осуществления, Форма 23 характеризуется одним или несколькими пиками на 2–тета–шкале на рентгенограмме, выбранной из группы, состоящей из 11,82, 12,47, 22,96 и 24,96 градусов. В другом дополнительном варианте осуществления форма 23 характеризуется пиками при 11,82, 12,47, 22,96 и 24,96 градусах на шкале 2–тета на рентгенограмме. В дополнительном варианте осуществления, Форма 23 характеризуется пиками при 11,82, 12,47, 17,86, 22,96, 23,79 и 24,96 градусах на шкале 2–тета на рентгенограмме. В еще одном дополнительном варианте осуществления Форма 23 характеризуется рентгенограммой согласно Фиг. 8. В другом дополнительном варианте осуществления Форма 23 характеризуется рентгенограммой, имеющей пиковые значения в соответствии с Таблицей 25.

[0145] Таблица 25. Форма 23

2θ	Относительная интенсивность (%)
6,35	37,04
11,82	85,55
12,20	45,18
12,47	100,00
13,76	35,31
17,86	64,71
18,04	40,96
20,96	36,92
21,96	49,64
22,96	76,81
23,79	61,31
24,10	50,29
24,96	80,63
25,59	48,68

[0146] В одном аспекте изобретение включает кристаллическое твердое вещество N–{4–[(6,7–диметоксихинолин–4–ил)окси]фенил}–N'–(4–фторфенил) циклопропан–1,1–дикарбоксамид (Соединение 1) • малонат (безводный), характеризующееся Формой 24, где кристаллическое твердое вещество содержит Соединение 1 и малонат в молярном соотношении 1:1. В одном варианте осуществления, Форма 24 характеризуется одним или

несколькими пиками на 2–тета–шкале на рентгенограмме, выбранной из группы, состоящей из 6,77, 12,36, 12,86, 21,02, 22,85, 23,61, 25,12, 26,31, 28,01 и 30,36 градусов. В другом варианте осуществления, Форма 24 характеризуется одним или несколькими пиками на 2–тета–шкале на рентгенограмме, выбранной из группы, состоящей из 12,36, 12,86, 21,02, 22,85, 23,61 и 25,12 градусов. В дополнительном варианте осуществления, Форма 24 характеризуется пиками при 12,36, 12,86, 21,02, 22,85, 23,61 и 25,12 градусах на шкале 2–тета на рентгенограмме. В еще одном дополнительном варианте осуществления Форма 24 характеризуется рентгенограммой согласно Фиг. 8. В другом дополнительном варианте осуществления Форма 24 характеризуется рентгенограммой, имеющей пиковые значения в соответствии с Таблицей 26.

[0147] Таблица 26. Форма 24

2θ	Относительная интенсивность (%)
6,77	35,81
12,36	80,89
12,86	83,28
21,02	54,92
22,85	62,92
23,61	80,96
25,12	100,00
26,31	38,90
28,01	37,61
30,36	20,24

[0148] В одном аспекте изобретение включает кристаллическое твердое вещество N–{4–[(6,7–диметоксихинолин–4–ил)окси]фенил}–N'–(4–фторфенил) циклопропан–1,1–дикарбоксамид (Соединение 1) • мезилат (0,3 молярных эквивалента ацетонитрила), характеризующееся Formой 25, где кристаллическое твердое вещество содержит Соединение 1 и мезилат в молярном соотношении 1:1. В одном варианте осуществления, Форма 25 характеризуется одним или несколькими пиками на 2–тета–шкале на рентгенограмме, выбранной из группы, состоящей из 9,42, 9,75, 10,72, 11,98, 15,52, 17,71, 19,51, 19,66, 21,65, 21,96, 22,54, 23,35, 24,55 и 25,92 градусов. В другом варианте осуществления, Форма 25 характеризуется одним или несколькими пиками на 2–тета–шкале на рентгенограмме, выбранной из группы, состоящей из 9,42, 9,75, 19,66, 21,65, 22,54, 23,35 и 24,55 градусов. В дополнительном варианте осуществления, Форма 25 характеризуется пиками при 9,42, 9,75, 19,66, 21,65, 22,54, 23,35 и 24,55 градусах на шкале 2–тета на рентгенограмме. В еще одном дополнительном варианте осуществления Форма 25 характеризуется рентгенограммой согласно Фиг. 9. В другом дополнительном варианте осуществления Форма 25 характеризуется рентгенограммой, имеющей пиковые значения в соответствии с Таблицей 27.

[0149] Таблица 27. Форма 25

2θ	Относительная интенсивность (%)
9,42	36,69
9,75	100,00
10,72	17,26
11,98	29,71
15,52	26,67
17,71	19,68
19,51	20,00
19,66	38,10
21,65	84,01
21,96	17,63
22,54	73,54
23,35	56,68
24,55	37,86
25,92	33,51

[0150] В одном аспекте изобретение включает кристаллическое твердое вещество N-{4-[(6,7-диметоксихинолин-4-ил)окси]фенил}-N'-(4-фторфенил) циклопропан-1,1-дикарбоксамид (Соединение 1) • глюконат (2,6 молярных эквивалента воды), характеризующееся Формой 26, где кристаллическое твердое вещество содержит Соединение 1 и глюконат в молярном соотношении 1:1. В одном варианте осуществления Форма 26 характеризуется одним или несколькими пиками на 2-тета-шкале на рентгенограмме, выбранной из группы, состоящей из 10,50, 10,59, 13,58, 13,98, 14,05, 18,71, 21,01, 22,59, 23,24, 24,35, 25,38, 25,46, 26,73, 26,88, 27,40 и 27,96 градусов. В другом варианте осуществления, Форма 26 характеризуется одним или несколькими пиками на 2-тета-шкале на рентгенограмме, выбранной из группы, состоящей из 13,58, 13,98, 22,59 и 25,46 градусов. В другом дополнительном варианте осуществления форма 26 характеризуется пиками при 13,58, 13,98, 22,59 и 25,46 градусах на шкале 2-тета на рентгенограмме. В дополнительном варианте осуществления, Форма 26 характеризуется пиками при 13,58, 13,98, 14,05, 22,59, 25,35 и 25,46 градусах на шкале 2-тета на рентгенограмме. В еще одном дополнительном варианте осуществления Форма 26 характеризуется рентгенограммой согласно Фиг. 9. В другом дополнительном варианте осуществления Форма 26 характеризуется рентгенограммой, имеющей пиковые значения в соответствии с Таблицей 28.

[0151] Таблица 28. Форма 26

2θ	Относительная интенсивность (%)
-----------------------------	--

10,50	26,15
10,59	28,32
13,58	100,00
13,98	47,54
14,05	37,72
18,71	27,02
21,01	30,19
22,59	45,50
23,24	27,89
24,35	31,45
25,38	44,19
25,46	48,12
26,73	21,49
26,88	19,13
27,40	21,45
27,96	16,13

[0152] В одном аспекте изобретение включает кристаллическое твердое вещество N-{4-[(6,7-диметоксихинолин-4-ил)окси]фенил}-N'-(4-фторфенил) циклопропан-1,1-дикарбоксамид (Соединение 1) • моногидрат изетионата, характеризующееся **Формой 27**, где кристаллическое твердое вещество содержит соединение 1 и изетионат в молярном соотношении 1:1. В одном варианте осуществления, **Форма 27** характеризуется одним или несколькими пиками на 2-тета-шкале на рентгенограмме, выбранной из группы, состоящей из 6,56, 12,39, 12,59, 13,14, 16,57, 17,55, 21,68, 23,66, 24,33, 26,09, 26,53, 26,69 и 27,40 градусов. В другом варианте осуществления, **Форма 27** характеризуется одним или несколькими пиками на 2-тета-шкале на рентгенограмме, выбранной из группы, состоящей из 12,39, 12,59, 17,55, 21,68, 23,66 и 26,09 градусов. В дополнительном варианте осуществления, **Форма 27** характеризуется пиками при 12,39, 12,59, 17,55, 21,68, 23,66 и 26,09 градусах на шкале 2-тета на рентгенограмме. В дополнительном варианте осуществления, **Форма 27** характеризуется пиками при 12,39, 12,59, 17,55, 21,68, 23,66, 24,33 и 26,09 градусах на шкале 2-тета на рентгенограмме. В еще одном дополнительном варианте осуществления **Форма 27** характеризуется рентгенограммой согласно Фиг. 9. В другом дополнительном варианте осуществления **Форма 27** характеризуется рентгенограммой, имеющей пиковые значения в соответствии с Таблицей 29.

[0153] Таблица 29. **Форма 27**

2θ	Относительная интенсивность (%)
6,56	42,00

12,39	100,00
12,59	93,66
13,14	25,50
16,57	49,22
17,55	90,99
21,68	57,20
23,66	84,95
24,33	61,05
26,09	65,46
26,53	42,97
26,69	35,13
27,40	29,37

[0154] В другом аспекте изобретение включает фармацевтическую композицию, содержащую терапевтически эффективное количество по существу чистой кристаллической твердой формы соли Соединения 1, как описано в настоящем документе, и фармацевтически приемлемый носитель.

[0155] В еще одном аспекте изобретение включает фармацевтическую композицию, содержащую терапевтически эффективное количество смеси кристаллических твердых форм соли Соединения 1, как описано в настоящем документе, и фармацевтически приемлемый носитель.

[0156] В другом аспекте изобретение включает способ лечения рака, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества кристаллической твердой формы соли Соединения 1, как описано в настоящем документе.

[0157] В еще одном аспекте изобретение включает способ лечения рака, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, как описано здесь.

[0158] В одном варианте осуществления этого аспекта рак выбран из рака щитовидной железы, рака желудка, рака пищевода, рака почки, рака печени, рака яичника, рака шейки матки, рака толстой кишки, рака тонкой кишки, рака головного мозга, рака легких, рака кости, рака предстательной железы, рака поджелудочной железы, рака кожи, рака кости, лимфомы, солидных опухолей, болезни Ходжкина или неходжкинской лимфомы.

[0159] В дополнительном варианте осуществления изобретения рак щитовидной железы представляет собой медуллярный рак щитовидной железы.

[0160] В другом дополнительном варианте осуществления изобретения рак почки представляет собой почечноклеточный рак.

[0161] В другом варианте осуществления рак печени представляет собой почечноклеточную карциному.

[0162] В другом варианте осуществления изобретения рак мозга представляет

собой астроцитарную опухоль.

[0163] В дополнительном варианте осуществления изобретения астроцитарная опухоль выбрана из глиобластомы, гигантской клеточной глиобластомы и глиосаркомы.

[0164] В еще одном дополнительном варианте осуществления изобретения глиобластома обладает олигодендроглиальными компонентами.

[0165] В одном варианте осуществления изобретения рак легкого представляет собой немелкоклеточный рак легкого.

[0166] В другом варианте осуществления изобретения рак предстательной железы является устойчивым к кастрации раком предстательной железы.

[0167] В другом аспекте изобретение включает способ лечения заболеваний или расстройств, связанных с неконтролируемой, аномальной и/или нежелательной клеточной активностью вследствие избыточной экспрессии cMET или RET, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества, по меньшей мере, одной твердой формы Соединения 1, как описано в настоящем документе.

[0168] В еще одном аспекте изобретение включает способ лечения заболеваний или расстройств, связанных с неконтролируемой, аномальной и/или нежелательной клеточной активностью, вызванной избыточной экспрессией cMET или RET, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, раскрытой в данном описании.

Фармацевтические композиции и способы лечения.

[0169] Другой аспект этого раскрытия относится к фармацевтической композиции, содержащей, по меньшей мере, одну кристаллическую твердую форму Соединения 1, как описано в настоящем документе в любом из аспектов и/или вариантов осуществления, или их комбинаций, и фармацевтически приемлемый наполнитель. Фармацевтические композиции Соединения 1 описаны, например, в общедоступных патентных публикациях РСТ № WO 2005/030140, WO 2012/009722 и WO 2012/109510, каждая из которых включена в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[0170] Количество твердой формы кристаллического Соединения 1 или его комбинации в фармацевтической композиции может быть терапевтически эффективным количеством. Кристаллические твердые формы Соединения 1 могут индивидуально присутствовать в фармацевтической композиции или в виде комбинаций. Кристаллические твердые формы, как описано в настоящем документе, включают Формы 1–27. Соответственно, другой аспект этого описания относится к твердой или дисперсионной фармацевтической композиции, содержащей, по меньшей мере, одно из терапевтически эффективных количеств твердой формы Соединения 1, как описано в настоящем документе в любом из аспектов и/или вариантов осуществления, или их комбинации, и фармацевтически приемлемый наполнитель.

[0171] Фармацевтическая композиция, такая как описанная в настоящем документе, может представлять собой любую фармацевтическую форму, которая содержит активную кристаллическую твердую форму Соединения 1. Фармацевтическая

композиция может представлять собой, например, таблетку, капсулу, жидкую суспензию, инъекруемую, местную или трансдермальную. Фармацевтические композиции обычно содержат от приблизительно 1 до приблизительно 99 мас. % активного соединения(й) или твердой формы активного соединения(й) и от 99 до 1 мас. % подходящего фармацевтического наполнителя. В одном примере композиция будет содержать от приблизительно 5% до приблизительно 75% по массе активного соединения, а остальное представляет собой подходящие фармацевтические наполнители или другие вспомогательные вещества, как обсуждается ниже.

[0172] Фактическое количество, необходимое для лечения любого конкретного субъекта, будет зависеть от множества факторов, в том числе от состояния заболевания, подлежащего лечению, и его тяжести; конкретной применяемой фармацевтической композиции; возраста, веса тела, общего состояния здоровья, пола и диеты субъекта; режима введения; времени введения; пути введения; и скорости выведения активного Соединения(й) или твердой формы активного Соединения(й) в соответствии с данным описанием; продолжительности лечения; любых лекарств, используемых в комбинации или одновременно с конкретным применяемым соединением; и других подобных факторов, хорошо известных в медицине. Эти факторы обсуждаются в Goodman and Gilman's "The Pharmacological Basis of Therapeutics," Tenth Edition, A. Gilman, J. Hardman and L. Limbird, eds., McGraw-Hill Press, 155-173, 2001, которая включена в настоящий документ путем ссылки. Активное соединение(я) или твердая форма активного соединения(ий) в соответствии с настоящим описанием и фармацевтические композиции, их содержащие, могут использоваться в сочетании с противораковым средством или другими агентами, которые обычно вводят субъекту, которого лечат от рака. Их также можно комбинировать с одним или несколькими такими агентами в одной фармацевтической композиции.

[0173] В зависимости от типа фармацевтической композиции фармацевтически приемлемый носитель может быть выбран из любого одного или комбинации носителей, известных в данной области. Выбор фармацевтически приемлемого носителя частично зависит от желаемого способа введения, который будет использоваться. Для фармацевтической композиции данного описания, то есть одного из активных соединений или твердой формы активного соединения(й) этого описания, носитель должен быть выбран таким образом, чтобы по существу поддерживать конкретную форму активного соединения, будет ли оно твердым или нет. Другими словами, носитель не должен существенно изменять форму активного соединения(й). Кроме того, носитель не должен быть несовместим с формой активного соединения(й), например, вызывая какой-либо нежелательный биологический эффект или иным образом взаимодействуя вредным образом с любым другим компонентом(ами) фармацевтической композиции.

Наполнитель

[0174] Как указано выше, фармацевтическая композиция, содержащая Соединение 1, содержит наполнитель. Наполнители представляют собой инертные ингредиенты,

добавляемые для регулировки объема с целью получения размера, удобного для сжатия. Примеры наполнителей включают гликолят крахмала натрия, кукурузный крахмал, тальк, сахарозу, декстрозу, глюкозу, лактозу, ксилит, фруктозу, сорбит, фосфат кальция, сульфат кальция, карбонат кальция и тому подобное или их смеси. Микрористаллическая целлюлоза также может быть использована в качестве наполнителя и может находиться в любой подходящей форме микрористаллической целлюлозы, известной и используемой в области таблетирования. Предпочтительно, в качестве наполнителя используется смесь лактозы и микрористаллической целлюлозы. В одном варианте осуществления изобретения лактоза представляет собой безводную лактозу, продаваемую в виде лактозы 60М, которая является коммерчески доступной от ряда поставщиков. В одном варианте осуществления микрористаллическая целлюлоза представляет собой Avicel PH-102, который также является коммерчески доступным.

[0175] Предпочтительно наполнители присутствуют в количестве от приблизительно 50 до приблизительно 70 процентов и более предпочтительно от приблизительно 57 до приблизительно 67 процентов по массе в расчете на твердую основу состава для прямого прессования. Предпочтительно лактоза присутствует в количестве примерно от 18 до 22 процентов по массе. Предпочтительно микрористаллическая целлюлоза присутствует в количестве примерно от 38 до 40 процентов по массе.

Связующее вещество

[0176] Фармацевтическая композиция, содержащая Соединение 1, также содержит связующее вещество. Связующие вещества добавляются в порошки для придания порошку когезионных свойств, что позволяет прессованной таблетке сохранять свою целостность. Связующим может быть любое фармацевтически приемлемое связующее вещество, доступное в области таблетирования, такое как камедь, альгиновая кислота, карбомер, карбоксиметилцеллюлоза натрия, декстрин, этилцеллюлоза, желатин, гуаровая камедь, гидрогенизированное растительное масло (тип I), гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, жидкая глюкоза, силикат магния и алюминия, мальтодекстрин, метилцеллюлоза, полиметакрилаты, повидон, прежелатинизированный крахмал, альгинат натрия, крахмал, зеин и тому подобное или их смеси.

[0177] Предпочтительным связующим веществом является гидроксипропилцеллюлоза, предпочтительно в количестве от примерно 2 до примерно 4 массовых процентов в расчете на твердую основу состава для прямого прессования. В одном варианте осуществления изобретения гидроксипропилцеллюлоза является коммерчески доступной Klucel EXF.

Разрыхлитель

[0178] Фармацевтическая композиция, содержащая Соединение 1, также содержит разрыхлитель. Разрыхлитель представляет собой вещество или смесь веществ, добавляемых для облегчения разрушения или разложения после введения. Разрыхлитель может быть любым фармацевтически приемлемым разрыхлителем, доступным в области

таблетирования, включая альгиновую кислоту, карбоксиметилцеллюлозу кальция, карбоксиметилцеллюлозу натрия, коллоидный диоксид кремния, кроскармеллозу натрия, кросповидон, гуаровую смолу, силикат магния и алюминия, метилцеллюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, полакрилин калия, порошкообразную целлюлозу, предварительно желатинизированный крахмал, альгинат натрия, крахмал и тому подобное или их смеси.

[0179] Предпочтительным разрыхлителем является кроскармеллоза натрия в количестве от приблизительно 4 до приблизительно 8 массовых процентов в расчете на твердую основу состава для прямого прессования. В одном варианте осуществления кроскармеллоза натрия представляет собой коммерчески доступную Ac-Di-Sol.

Глидант

[0180] Фармацевтическая композиция, содержащая Соединение 1, также содержит глидант. Глидант может представлять собой любой фармацевтически приемлемый глидант, который способствует сжимаемости, текучести и гомогенности состава и который сводит к минимуму сегрегацию и не оказывает существенного влияния на механизм высвобождения связующих веществ, как указано выше. Предпочтительно, глидант выбирают для улучшения текучести состава. Диоксид кремния, особенно коллоидный диоксид кремния, является предпочтительным в качестве глиданта.

[0181] Глидант используется в количестве от приблизительно 0,2 до приблизительно 0,6 массовых процентов в расчете на твердую основу состава для прямого прессования. Более конкретно, диоксид кремния, в частности коллоидный диоксид кремния, используют в количестве от примерно 0,2 до примерно 0,6 массовых процентов в расчете на твердую основу состава для прямого прессования.

Смазывающее вещество

[0182] Фармацевтическая композиция, содержащая Соединение 1, также содержит смазывающее вещество. Смазывающие вещества используются для предотвращения прилипания материала таблетки к поверхности красителей и штампов. Смазывающим веществом может быть любое фармацевтически приемлемое смазывающее вещество, которое, по существу, предотвращает сегрегацию порошка, способствуя однородности состава, и которое проявляет хорошую текучесть. Предпочтительно смазывающее вещество выполняет функцию для облегчения прессования таблеток и выталкивания таблеток из полости матрицы. Такие смазывающие вещества могут быть гидрофильными или гидрофобными, их примеры включают стеарат магния, Lubritab®, стеариновую кислоту, тальк и другие смазывающие вещества, известные в данной области техники или подлежащие разработке, которые проявляют приемлемые или сопоставимые свойства, или их смеси. Примеры смазывающих веществ включают стеарат кальция, глицерилмоностеарат, глицерилпальмитостеарат, гидрогенизированное касторовое масло, гидрогенизированное растительное масло, легкое минеральное масло, стеарат магния, минеральное масло, полиэтиленгликоль, бензоат натрия, лаурилсульфат натрия, стеарилфумарат натрия, стеариновую кислоту, тальк, стеарат цинка и тому подобное, или

их смеси.

[0183] Смазывающее вещество должно выбираться с целью облегчения протекания порошка в бункере и в матрице. Стеарат магния проявляет превосходные свойства в сочетании с другими предпочтительными наполнителями состава. Стеарат магния способствует уменьшению трения между стенкой матрицы и составом таблеток во время прессования, а также облегчает выброс таблеток Соединения 1. Он также сопротивляется прилипанию к штампу и матрице.

[0184] Предпочтительно смазывающим веществом является стеарат магния (не бычий), используемый в количестве от приблизительно 0,5 до приблизительно 1,0 массовых процентов в расчете на твердую основу состава для прямого прессования.

Пленочное покрытие

[0185] Фармацевтическая композиция, содержащая Соединение 1, также включает необязательное пленочное покрытие. Концентрация пленочного покрытия может составлять от примерно 1 до примерно 10 массовых процентов в расчете на твердую основу состава для прямого прессования. Суспензии пленочных покрытий могут включать комбинации следующих компонентов: гипромелозы, карбоксиметилцеллюлозы натрия, карнаубского воска, фталата ацетата целлюлозы, цетилового спирта, кондитерского сахара, этилцеллюлозы, желатина, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, жидкой глюкозы, мальтодекстрина, метилцеллюлозы, микрокристаллического воска, Opadry и Opadry II, полиметакрилаты, поливиниловый спирт, шеллак, сахарозу, тальк, диоксид титана и зеин.

Другие адъюванты

[0186] Другие фармацевтически приемлемые адъюванты, известные в области фармацевтических составов, также могут быть использованы в фармацевтических композициях настоящего изобретения. Они включают консервирующие, смачивающие, суспендирующие, подслащивающие, ароматизирующие, вкусовые, эмульгирующие и дозирующие агенты, но не ограничиваются ими. Предотвращение действия микроорганизмов может быть обеспечено различными антибактериальными и противогрибковыми средствами, например, парабенами, хлорбутанолом, фенолом, сорбиновой кислотой и тому подобным. Также может быть желательно включить изотонические агенты, например сахара, хлорид натрия и тому подобное. При желании фармацевтическая композиция настоящего изобретения может также содержать незначительные количества вспомогательных веществ, таких как смачивающие или эмульгирующие агенты, рН-буферные агенты и антиоксиданты, такие как, например, лимонная кислота, сорбитанмонолаурат, триэтаноламинолеат и бутилированный гидрокситолуол.

[0187] Фармацевтические композиции по данному изобретению могут быть получены способами, известными в области фармацевтических составов, например, см. Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., (Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990). В твердых лекарственных формах любая из форм 1–27 или их комбинаций смешивается,

по меньшей мере, с одним фармацевтически приемлемым наполнителем, таким как цитрат натрия или дикальцийфосфат, или (a) наполнителями или разбавителями, такими как, например, крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и кремниевая кислота, (b) связующими, как, например, производные целлюлозы, крахмал, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и аравийская камедь, (c) увлажнителями, такими, как например, глицерин, (d) разрыхлителями, такими как, например, агар-агар, карбонат кальция, картофельный крахмал или крахмал тапиоки, альгиновая кислота, кроскармеллоза натрия, сложные силикаты и карбонат натрия, (e) замедлителями растворения, такими как, например, парафин, (f) ускорителями абсорбции, такими как, например, четвертичные аммониевые соединения, (g) смачивающими агентами, такими как, например, цетиловый спирт, и моностеарат глицерина, стеарат магния и тому подобными (h) адсорбентами, такими как, например, каолин и бентонит, и (i) смазывающими веществами, как например, тальк, стеарат кальция, магния стеарат, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия или их смеси. В случае капсул, таблеток и пилюль дозированные формы также могут содержать буферные агенты.

[0188] В некоторых случаях фармацевтическая лекарственная форма может представлять собой твердую дисперсию. Термин «твердая дисперсия» относится к системе в твердом состоянии, включающей, по меньшей мере, два компонента, где один компонент диспергирован по всему другому компоненту или компонентам. Например, твердая дисперсия может представлять собой аморфную твердую дисперсию. Термин «аморфная твердая дисперсия», как он используется в настоящем документе, относится к стабильным твердым дисперсиям, содержащим аморфное лекарственное вещество (Соединение 1) и стабилизирующий полимер. Термин «аморфное лекарственное вещество» подразумевает, что аморфная твердая дисперсия содержит лекарственное вещество в практически аморфной твердой форме, то есть, по меньшей мере, 80% лекарственного вещества в дисперсии находится в аморфной форме. Более предпочтительно, по меньшей мере, 90%, а наиболее предпочтительно, по меньшей мере, 95% лекарственного вещества в дисперсии находится в аморфной форме. Термин «стабилизирующий полимер» означает любой полимер, известный специалисту в данной области, который используется для стабилизации аморфного лекарственного вещества в твердой дисперсии, такой как те, которые описаны, например, в Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., (Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990).

[0189] Способы изготовления таких твердых дисперсий также доступны квалифицированному специалисту и включают, например, распылительную сушку, экструзию расплава, лиофильную сушку, роторное испарение, сушку в барабане или другие процессы удаления растворителя. В процессе распылительной сушки аморфную дисперсию формируют путем диспергирования или растворения лекарственного вещества и стабилизирующего полимера в подходящем растворителе с образованием исходного раствора, закачки исходного раствора через распылитель в сушильную камеру и удаления растворителя для образования аморфного твердого дисперсионного порошка в сушильной

камере. В сушильной камере для сушки частиц используются горячие газы, такие как нагнетаемый воздух, азот, воздух, обогащенный азотом, или аргон. Подающий раствор можно распылять обычными способами, хорошо известными в данной области техники, такими как сопло для обработки ультразвуком с двумя жидкостями и сопло без обработки ультразвуком с двумя жидкостями.

[0190] Твердые лекарственные формы, как описано выше, могут быть приготовлены с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия и другие, хорошо известные в данной области. Они могут содержать смягчающие агенты, а также могут быть такой композицией, которая высвобождает активное соединение или соединения в определенной части кишечного тракта с задержкой. Примерами встроенных композиций, которые можно использовать, являются полимерные вещества и воски. Активные соединения также могут быть в микроинкапсулированной форме, если это необходимо, с одним или несколькими из вышеупомянутых наполнителей.

[0191] Суспензии, в дополнение к активным соединениям, могут содержать суспендирующие агенты, такие как, например, этоксилированные изостеариловые спирты, полиоксиэтиленсорбит и сложные эфиры сорбита, микрокристаллическую целлюлозу, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакант, или смеси этих веществ и т.п.

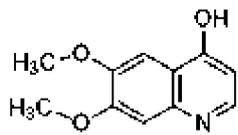
[0192] Композиции для ректального введения представляют собой, например, суппозитории, которые могут быть приготовлены путем смешивания активного(ых) соединения(й) или твердой формы активного(ых) соединения(й) с, например, подходящими нераздражающими наполнителями или носителями, такими как какао масло, полиэтиленгликоль или воск для суппозитория, который является твердым при обычных температурах, но жидким при температуре тела и поэтому плавится в подходящей полости тела и высвобождает активный компонент в нем.

[0193] Твердые лекарственные формы являются предпочтительными для фармацевтической композиции настоящего изобретения. Твердые лекарственные формы для перорального введения, которые включают капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы, являются особенно предпочтительными. В таких твердых лекарственных формах активное соединение(я) смешивают, по меньшей мере, с одним инертным фармацевтически приемлемым наполнителем (также известным как фармацевтически приемлемый носитель). Введение активного(ых) соединения(й) или твердой формы активного(ых) соединения(ий) в чистом виде или в подходящей фармацевтической композиции может быть осуществлено с помощью любого из принятых способов введения или агентов, предназначенных для использования в аналогичных целях. Таким образом, введение может осуществляться, например, перорально, назально, парентерально (внутривенно, внутримышечно или подкожно), местно, трансдермально, интравагинально, внутривезикулярно, интрацистемально или ректально, в форме твердого, полутвердого, лиофилизированного порошка или жидкой дозированной формы, такой как, например, таблетки, суппозитории, пилюли, мягкие эластичные и твердые желатиновые капсулы, порошки, растворы, суспензии и аэрозоли и тому подобное, предпочтительно в

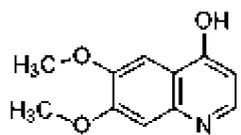
единичных дозированных формах, подходящих для простого введения точных дозировок. Одним предпочтительным путем введения является пероральное введение с использованием удобного режима дозирования, который можно регулировать в зависимости от степени тяжести болезненного состояния, подлежащего лечению. Например, режим дозирования может представлять собой капсулу или таблетку для перорального введения.

[0194] Специалист в данной области техники поймет, что большее количество Соединения 1 в качестве одной из форм солей, описанных здесь, присутствует для обеспечения определенного количества Соединения 1. Например, молекулярная масса Соединения 1 составляет 501,51, а молекулярная масса соли пирувата Соединения 1 составляет 589,56. Таким образом, для обеспечения 100 мг Соединения 1 требуется 117,56 мг пируватной соли Соединения 1. «Эквивалент свободного основания» (fbs) таблетки, содержащей 117,56 мг пирувата Соединения 1 составляет 100 мг Соединения 1. Пропорционально меньшие или большие количества соли L-малата Соединения 1 требуются для таблетированных композиций, содержащих меньше или больше Соединения 1.

[0195] В другом аспекте описание относится к фармацевтической композиции, содержащей Соединение 1, по меньшей мере, в одной из форм, раскрытых в данном документе, и фармацевтически приемлемый носитель, содержащий менее чем 100 ч./млн 6,7-диметоксихинолин-4-ола. 6,7-диметоксихинолин-4-ол, структура которого



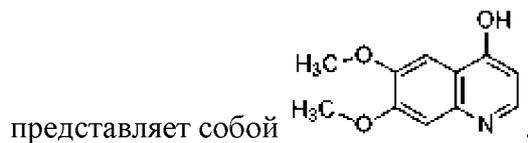
представляет собой Желательно минимизировать концентрацию продуктов разложения, загрязнителей или побочных продуктов, таких как 6,7-диметоксихинолин-4-ол, в фармацевтических композициях, предназначенных для введения человеку. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция, содержит Соединение 1, по меньшей мере, в одной из форм, раскрытых в этом документе, и фармацевтически приемлемый носитель, содержащий менее чем 90 ч./млн, менее чем 80 ч./млн, менее чем 70 ч./млн, менее чем 60 ч./млн, менее чем 50 ч./млн, менее чем 40 ч./млн, менее чем 30 ч./млн, менее чем 20 ч./млн, менее чем 10 ч./млн, менее чем 5 ч./млн или менее чем 2,5 ч./млн 6,7-диметоксихинолин-4-ола. 6,7-диметоксихинолин-4-ол,



структура которого представляет собой

[0196] В другом аспекте фармацевтическая композиция содержит Соединение 1 в, по меньшей мере, одной из форм, раскрытых в этом документе, и фармацевтически приемлемый носитель, содержащий от 1 до 100 ч./млн, от 1 до 80 ч./млн, от 1 до 60 ч./млн,

от 1 до 40 ч./млн, от 1 до 20 ч./млн, от 1 до 10 ч./млн, от 1 до 5 ч./млн или от 1 до 2,5 ч./млн 6,7-диметоксихинолин-4-ола. 6,7-диметоксихинолин-4-ол, структура которого



[0197] В другом аспекте фармацевтическая композиция содержит Соединение 1 в, по меньшей мере, одной из форм, раскрытых в этом документе, и фармацевтически приемлемый носитель, содержащий от 0,1 до 100 ч./млн, от 0,1 до 80 ч./млн, от 0,1 до 60 ч./млн, от 0,1 до 40 ч./млн, от 0,1 до 20 ч./млн, от 0,1 до 10 ч./млн, от 0,1 до 5 ч./млн, от 0,1 до 2,5 ч./млн или от 0,1 до 1 ч./млн 6,7-диметоксихинолин-4-ола. 6,7-диметоксихинолин-



Состав капсулы

[0198] В одном варианте осуществления режим дозирования представляет собой состав капсулы для перорального введения.

[0199] В одном варианте осуществления состав капсулы включает:

5–60 массовых процентов Соединения 1 в по меньшей мере одной из форм, раскрытых в данном документе;

30–80 массовых процентов одного или нескольких наполнителей;

1–15 массовых процентов одного или нескольких разрыхлителей;

от 0,1 до 1,0 массовых процентов глиданта; и

от 0,1 до 4,0 массовых процентов смазочного материала.

[0200] В другом варианте осуществления состав капсулы включает:

5–60 массовых процентов Соединения 1 в по меньшей мере одной из форм, раскрытых в данном документе;

30–80 массовых процентов одного или нескольких наполнителей;

2–12 массовых процентов одного или нескольких разрыхлителей;

от 0,1 до 0,6 массовых процентов глиданта; и

от 0,1 до 3,0 массовых процентов смазочного материала.

[0201] В другом варианте осуществления состав капсулы включает:

5–15 массовых процентов Соединения 1 в по меньшей мере одной из форм, раскрытых в данном документе;

70–80 массовых процентов одного или нескольких наполнителей;

8–12 массовых процентов одного или нескольких разрыхлителей;

от 0,1 до 0,4 массовых процентов глиданта; и

от 0,1 до 2,0 массовых процентов смазочного материала.

[0202] В другом варианте осуществления состав капсулы включает:

5–15 массовых процентов Соединения 1 в по меньшей мере одной из форм, раскрытых в данном документе;

70–80 массовых процентов одного или нескольких наполнителей;

9–11 массовых процентов одного или нескольких разрыхлителей;

от 0,2 до 0,4 массовых процентов глиданта; и

от 0,5 до 1,5 массовых процентов смазочного материала.

[0203] В другом варианте осуществления состав капсулы включает:

40–60 массовых процентов Соединения 1 в по меньшей мере одной из форм, раскрытых в данном документе;

30–50 массовых процентов одного или нескольких наполнителей;

2–12 массовых процентов одного или нескольких разрыхлителей;

от 0,1 до 0,6 массовых процентов глиданта; и

от 0,1 до 3,0 массовых процентов смазочного материала.

[0204] В другом варианте осуществления состав капсулы включает:

45–55 массовых процентов Соединения 1 в по меньшей мере одной из форм, раскрытых в данном документе;

35–40 массовых процентов одного или нескольких наполнителей;

8–12 массовых процентов одного или нескольких разрыхлителей;

от 0,2 до 0,5 массовых процентов глиданта; и

от 0,5 до 2,5 массовых процентов смазочного материала.

[0205] В другом варианте осуществления состав капсулы включает:

5–60 массовых процентов Соединения 1 в по меньшей мере одной из форм, раскрытых в данном документе;

30–80 массовых процентов микрокристаллической целлюлозы;

2–7 массовых процентов кроскармеллозы натрия;

2–7 массовых процентов натрия крахмалгликолята;

от 0,1 до 1,0 массовых процентов пирогенного кремнезема; и

от 0,1 до 4,0 массовых процентов стеариновой кислоты.

[0206] В другом варианте осуществления состав капсулы включает:

5–60 массовых процентов Соединения 1 в по меньшей мере одной из форм, раскрытых в данном документе;

30–80 массовых процентов микрокристаллической целлюлозы;

3–6 массовых процентов кроскармеллозы натрия;

3–6 массовых процентов натрия крахмалгликолята;

от 0,1 до 0,6 массовых процентов пирогенного кремнезема; и

от 0,1 до 3,0 массовых процентов стеариновой кислоты.

[0207] В другом варианте осуществления состав капсулы включает:

5–15 массовых процентов Соединения 1 в по меньшей мере одной из форм, раскрытых в данном документе;

70–80 массовых процентов микрокристаллической целлюлозы;

4–6 массовых процентов кроскармеллозы натрия;
4–6 массовых процентов натрия крахмалгликолята;
от 0,1 до 0,4 массовых процентов пирогенного кремнезема; и
от 0,1 до 2,0 массовых процентов стеариновой кислоты.

[0208] В другом варианте осуществления состав капсулы включает:

5–15 массовых процентов Соединения 1 в по меньшей мере одной из форм, раскрытых в данном документе;

70–80 массовых процентов микрокристаллической целлюлозы;
4,5–5,5 массовых процентов кроскармеллозы натрия;
4,5–5,5 массовых процентов натрия крахмалгликолята;
от 0,2 до 0,4 массовых процентов пирогенного кремнезема; и
от 0,5 до 1,5 массовых процентов стеариновой кислоты.

[0209] В другом варианте осуществления состав капсулы включает:

40–60 массовых процентов Соединения 1 в по меньшей мере одной из форм, раскрытых в данном документе;

30–50 массовых процентов микрокристаллической целлюлозы;
2–7 массовых процентов кроскармеллозы натрия;
2–7 массовых процентов натрия крахмалгликолята;
от 0,1 до 0,6 массовых процентов пирогенного кремнезема; и
от 0,1 до 3,0 массовых процентов стеариновой кислоты.

[0210] В другом варианте осуществления состав капсулы включает:

45–55 массовых процентов Соединения 1 в по меньшей мере одной из форм, раскрытых в данном документе;

35–40 массовых процентов микрокристаллической целлюлозы;
3–6 массовых процентов кроскармеллозы натрия;
3–6 массовых процентов натрия крахмалгликолята;
от 0,2 до 0,5 массовых процентов пирогенного кремнезема; и
от 0,5 до 2,5 массовых процентов стеариновой кислоты.

[0211] В одном варианте осуществления композиции капсул настоящего изобретения содержат от 5 до 200 мг Соединения 1 по меньшей мере в одной из форм, описанных в настоящем документе. В другом варианте осуществления композиции капсул по данному описанию содержат 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195 или 200 мг Соединения 1. В другом варианте осуществления композиции капсул по настоящему изобретению содержат от 105 до 200 мг Соединения 1. В другом варианте осуществления композиции капсул по данному описанию содержат 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195 или 200 мг Соединения 1. В другом варианте осуществления композиции капсул по настоящему изобретению содержат от 20 до 100 мг Соединения 1. В другом варианте осуществления композиции капсул по данному описанию содержат 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55,

60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 или 100 мг Соединения 1. В другом варианте осуществления композиции капсул по настоящему изобретению содержат от 20 до 60 мг Соединения 1. В другом варианте осуществления композиции капсул по данному описанию содержат 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 или 60 мг Соединения 1. В другом варианте осуществления композиции капсул содержат 20, 25, 40, 50, 60, 75, 80 или 100 мг Соединения 1. В другом варианте осуществления композиции капсул по настоящему изобретению содержат 20 мг Соединения 1. В другом варианте осуществления композиции капсул по настоящему изобретению содержат 40 мг Соединения 1. В другом варианте осуществления композиции капсул по настоящему изобретению содержат 60 мг Соединения 1. В другом варианте осуществления композиции капсул по настоящему изобретению содержат 80 мг Соединения 1.

[0212] В другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции капсулы в соответствии с Таблицей 30.

[0213] Таблица 30.

Ингредиент	мг/разовая доза
Соединение 1 (как одна или несколько форм 1–27 (на основе свободного основания))	25
Силицированная микрокристаллическая целлюлоза	196,75
Кроскармеллоза натрия	12,5
Натрия крахмалгликолят	12,5
Пирогенный кремнезем	0,75
Стеариновая кислота	2,5
Общая масса наполнения	250

[0214] В другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции капсулы в соответствии с Таблицей 31.

[0215] Таблица 31.

Ингредиент	мг/разовая доза
Соединение 1 (как одна или несколько форм 1–27 (на основе свободного основания))	100
Силицированная микрокристаллическая целлюлоза	75,40
Кроскармеллоза натрия	10,00
Натрия крахмалгликолят	10,00
Пирогенный кремнезем	0,6

Стеариновая кислота	4,0
Общая масса наполнения	200

[0216] Составы капсул могут быть получены в соответствии со способами, доступными специалисту, путем объединения и смешивания компонентов состава и заполнения двухкомпонентных твердых желатиновых капсул. Ингредиенты оболочки капсулы включают желатин и необязательно краситель.

Состав таблетки

[0217] В одном варианте осуществления режим дозирования представляет собой таблетированный состав для перорального введения.

[0218] В одном варианте осуществления таблетированный состав включает:

25–40 массовых процентов Соединения 1 в по меньшей мере одной из форм, раскрытых в данном документе;

45–75 массовых процентов одного или нескольких разбавителей;

от 1 до 5 массовых процентов связующего вещества.

от 2 до 10 массовых процентов разрыхлителя; и

от 0,05 до 1,0 массовых процентов глиданта;

и от 0,5 до 1 массовых процентов смазочного материала.

[0219] В другом варианте осуществления композиция таблетки включает:

28–38 массовых процентов Соединения 1 в по меньшей мере одной из форм, раскрытых в данном документе;

48–68 массовых процентов одного или нескольких разбавителей;

от 1,5 до 4,5 массовых процентов связующего вещества.

от 3 до 9 массовых процентов разрыхлителя; и

от 0,1 до 0,8 массовых процентов глиданта;

и от 0,5 до 1 массовых процентов смазочного материала.

[0220] В другом варианте осуществления композиция таблетки включает:

28–38 массовых процентов Соединения 1 в по меньшей мере одной из форм, раскрытых в данном документе;

48–68 массовых процентов одного или нескольких разбавителей;

от 1,5 до 4,5 массовых процентов связующего вещества.

от 3 до 9 массовых процентов разрыхлителя; и

от 0,1 до 0,8 массовых процентов глиданта;

и от 0,5 до 1 массовых процентов смазочного материала.

[0221] В другом варианте осуществления композиция таблетки включает:

30–32 массовых процентов Соединения 1 в по меньшей мере одной из форм, раскрытых в данном документе;

50–70 массовых процентов одного или нескольких разбавителей;

от 2 до 4 массовых процентов связующего вещества.

от 4 до 8 массовых процентов разрыхлителя; и

от 0,2 до 0,6 массовых процентов глиданта;

и 0,5–1 массового процента смазочного материала; где композиция имеет покрытие.

[0222] В другом варианте осуществления таблетированный состав включает:

25–40 массовых процентов Соединения 1 в по меньшей мере одной из форм, раскрытых в данном документе;

35–45 массовых процентов микрокристаллической целлюлозы;

от 15 до 25 массовых процентов безводной лактозы.

1–5 массовых процента гидроксипропилцеллюлозы;

2–10 массовых процентов натрия кроскармеллозы;

0,05–1,0 массовый процент коллоидного диоксида кремния; и

0,5–1 массовых процентов стеарата магния.

[0223] В другом варианте осуществления композиция таблетки включает:

28–38 массовых процентов Соединения 1 в по меньшей мере одной из форм, раскрытых в данном документе;

36–42 массовых процентов микрокристаллической целлюлозы;

от 18 до 22 массовых процентов безводной лактозы.

1,5–4,5 массовых процента гидроксипропилцеллюлозы;

3–9 массовых процентов натрия кроскармеллозы; и

0,1–0,8 массовых процента коллоидного диоксида кремния; и

0,5–1 массовых процента стеарата магния;

[0224] В другом варианте осуществления композиция таблетки включает:

28–38 массовых процентов Соединения 1 в по меньшей мере одной из форм, раскрытых в данном документе;

37–39 массовых процентов микрокристаллической целлюлозы;

от 18 до 20 массовых процентов безводной лактозы.

1,5–4,5 массовых процента гидроксипропилцеллюлозы;

3–9 массовых процентов натрия кроскармеллозы; и

0,1–0,8 массовых процента коллоидного диоксида кремния; и

0,5–1 массовых процента стеарата магния;

[0225] В другом варианте осуществления композиция таблетки включает:

30–32 массовых процента Соединения 1 в по меньшей мере одной из форм, раскрытых в данном документе;

38–39 массовых процентов микрокристаллической целлюлозы;

от 19 до 20 массовых процентов безводной лактозы.

2–4 массовых процента гидроксипропилцеллюлозы;

4–8 массовых процентов натрия кроскармеллозы; и

0,2–0,6 массовых процента коллоидного диоксида кремния; и

0,5–1 массовых процента стеарата магния;

[0226] Таблетированный состав этих и других вариантов осуществления могут быть покрыты оболочкой. Многие покрытия известны специалисту в данной области.

Примером покрытия является желтый OPADRY, который содержит гипромеллозу, диоксид титана, триацетин и желтый оксид железа.

[0227] В одном варианте осуществления композиции таблеток настоящего изобретения содержат от 5 до 200 мг Соединения 1 по меньшей мере в одной из форм, описанных в настоящем документе. В другом варианте осуществления композиции таблеток по данному описанию содержат 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195 или 200 мг Соединения 1. В другом варианте осуществления композиции таблеток по настоящему изобретению содержат от 105 до 200 мг Соединения 1. В другом варианте осуществления композиции таблеток по данному описанию содержат 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195 или 200 мг Соединения 1. В другом варианте осуществления композиции таблеток по настоящему изобретению содержат от 20 до 100 мг Соединения 1. В другом варианте осуществления композиции таблеток по данному описанию содержат 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 или 100 мг Соединения 1. В другом варианте осуществления композиции таблеток по настоящему изобретению содержат от 20 до 60 мг Соединения 1. В другом варианте осуществления композиции таблеток по данному описанию содержат 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 или 60 мг Соединения 1. В другом варианте осуществления композиции таблеток содержат 20, 25, 40, 50, 60, 75, 80 или 100 мг Соединения 1. В другом варианте осуществления композиции таблеток по настоящему изобретению содержат 20 мг Соединения 1. В другом варианте осуществления композиции таблеток по настоящему изобретению содержат 40 мг Соединения 1. В другом варианте осуществления композиции таблеток по настоящему изобретению содержат 60 мг Соединения 1.

[0228] В другом варианте осуществления таблетка для однократного приема включает:

Ингредиент	(% мас./мас.)
Соединение 1 (как одна или несколько форм 1–27 (на основе свободного основания))	31,68
Микрокристаллическая целлюлоза	38,85
Лактоза безводная	19,42
Гидроксипропилцеллюлоза	3,00
Кроскармеллоза натрия	3,00
Всего внутри-гранулированный	95,95
Диоксид кремния, коллоидный	0,30
Кроскармеллоза натрия	3,00
Стеарат магния	0,75
Всего	100,00

[0229] В другом варианте осуществления таблетированный состав для однократного приема в день включает:

Ингредиент	(% мас./мас.)
Соединение 1 (как одна или несколько форм 1–27 (на основе свободного основания))	25,0–33,3
Микрокристаллическая целлюлоза	в достаточном количестве
Гидроксипропилцеллюлоза	3
Полоксамер	0–3
Кроскармеллоза натрия	6,0
Коллоидный диоксид кремния	0,5
Стеарат магния	0,5–1,0
Всего	100

[0230] В другом варианте осуществления таблетированный или капсулированный состав для однократного приема в день включает:

Ингредиент	Теоретическое количество (мг/единица дозы)
Соединение 1 (как одна или несколько форм 1–27 (на основе свободного основания))	100,0
Микрокристаллическая целлюлоза PH–102	155,4
Лактоза безводная 60М	77,7
Гидроксипропилцеллюлоза, EXF	12,0
Кроскармеллоза натрия	24
Коллоидный диоксид кремния	1,2
Стеарат магния (не бычий)	3,0
'Опадрай' желтый	16,0
Всего	416

[0231] В другом варианте осуществления таблетированный или капсулированный состав для однократного приема в день включает:

Ингредиент	% мас./мас.
Соединение 1 (как одна или несколько форм 1–27 (на основе свободного основания))	31,7
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH–102)	38,9
Лактоза безводная (60М)	19,4

Гидроксипропилцеллюлоза (EXF)	3,0
Кроскармеллоза натрия (Ac-Di-Sol)	6,0
Коллоидный диоксид кремния	0,3
Стеарат магния	0,75
Желтое пленочное покрытие Opadry, которое включает в себя: НРМС 2910/Гипромеллоза 6 ср Диоксид титана триацетин Желтый оксид железа	4,00

[0232] Это описание также относится к способу получения таблетированных фармацевтических составов, содержащих Соединение 1 в качестве одной из солей, раскрытых в данном документе.

[0233] В одном варианте осуществления способ приготовления таблетированного состава включает смешивание Соединения 1 с одним или несколькими фармацевтическими наполнителями. Затем смесь растворяют в водном растворе, содержащем связующее, с образованием раствора связующего. Раствор связующего гранулируют, используя методику грануляции, известную в данной области. Например, способ грануляции может включать влажную грануляцию с высоким сдвигом с использованием влажного гранулятора с высоким сдвигом. Полученные влажные гранулы затем просеивают и сушат, используя сушку в псевдооживленном слое или тому подобное. Затем высушенные гранулы измельчают. Полученные в результате сухие измельченные гранулы затем смешивают с глидантом и разрыхлителем для образования экстрагранулированной смеси. Затем смазывающее вещество смешивается с экстрагранулированной смесью для образования конечной смеси. Конечную смесь впоследствии прессуют для образования прессованной таблетки, которая может быть покрыта пленкой.

[0234] Более конкретно, способ приготовления таблетированного состава включает распределение Соединения 1 по мере необходимости перед смешиванием с наполнителями. Распределение гарантирует, что Соединение 1 гомогенно смешивается с другими наполнителями в процессе составления. Затем распределенное Соединение 1 смешивают с микрокристаллической целлюлозой, такой как Avicel PH102, лактозой (безводной, 60 М) и кроскармеллозой натрия. Затем эту смесь объединяют с гидроксипропилцеллюлозой класса EXF в воде с образованием раствора связующего, который затем подвергают влажной грануляции с высоким усилием сдвига. Полученные влажные гранулы просеивают во влажном состоянии и затем сушат в псевдооживленном слое в соответствии со способами, доступными специалисту в данной области. Полученные высушенные гранулы измельчают и объединяют с коллоидным диоксидом кремния и кроскармеллозой натрия. Стеарат магния добавляют к смеси. Эта окончательная смесь готова для прессования таблеток. Полученные непокрытые ядра

таблеток впоследствии покрывают пленкой. Пленочное покрытие содержит желтый Opadry, который содержит гипромеллозу, диоксид титана, триацетин и желтый оксид железа.

[0235] Более конкретно, процесс составления включает:

- a) Удаление неразмолотого Соединения 1;
- b) Предварительное смешивание очищенного Соединения 1 с Avicel PH102, безводной лактозой 60М и кроскармеллозой натрия с образованием раствора связующего вещества;
- в) Влажная грануляция раствора связующего с высоким сдвигом для получения влажных гранул;
- г) Мокрое просеивание влажных гранул с получением влажных просеянных гранул;
- е) Сушка в псевдооживленном слое влажных просеянных гранул с получением высушенных гранул;
- е) Сухое измельчение высушенных гранул с получением высушенных измельченных гранул;
- г) Смешивание высушенных размолотых гранул с коллоидным кремнием и кроскармеллозой для получения экстрагранулярной смеси;
- h) Смешивание смазочного материала экстрагранулярной смеси и стеарата магния для получения конечной смеси;
- i) Прессование таблеток конечной смеси с образованием ядра таблетки без покрытия; и
- ж) Пленочное покрытие не покрытого ядра таблетки.

Способы лечения

[0236] Другой аспект этого раскрытия относится к способу лечения рака, включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, по меньшей мере, одной твердой формы Соединения 1, как описано здесь, в любом из аспектов и/или вариантов осуществления, или их комбинаций. Способы лечения, включающие введение Соединения 1, были раскрыты, например, в принадлежащие одному и тому же правообладателю патентных публикациях РСТ № WO 2005/030140, WO 2011/017639, WO 2012/044572, WO 2012/044577, WO 2012/151326, WO 2013/043840, WO 2013/070890, WO 2013/070903 и WO2013/066296, а также публикации заявки на патент США №№ US 2012/0070368 и US 2012/0252840, каждая из которых включена в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте. Количество вводимой твердой формы Соединения 1 или его комбинаций может быть терапевтически эффективным количеством.

[0237] Другой аспект этого раскрытия относится к способу лечения заболеваний или расстройств, связанных с неконтролируемой, аномальной и/или нежелательной клеточной активностью, связанной со сверхэкспрессией RTK, в частности избыточной экспрессии cMET RET, включающей введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении,

терапевтически эффективного количество по меньшей мере одной твердой формы Соединения 1, как описано в настоящем документе в любом из аспектов и/или вариантов осуществления, или их комбинаций, таких как обсужденные выше.

[0238] Другой аспект этого описания относится к применению твердого Соединения 1 в соответствии с любым из вышеупомянутых вариантов осуществления для изготовления лекарственного средства для лечения заболевания или расстройства, обсужденного выше. При растворении твердая или аморфная форма в соответствии с данным описанием теряет твердофазную структуру и поэтому называется раствором, например, Соединения 1. По меньшей мере, одну твердую форму, раскрытую в данном документе, можно использовать для приготовления по меньшей мере одного жидкого состава, в котором по меньшей мере одна твердая форма в соответствии с описанием растворена и/или суспендирована.

[0239] В другом аспекте изобретение относится к способу лечения рака, включающему: введение фармацевтической лекарственной формы, содержащей одну или несколько форм 1–27, или фармацевтической композиции, содержащей одну или несколько форм 1–27 и фармацевтически приемлемый носитель.

[0240] В одном варианте осуществления этого аспекта изобретение относится к способу лечения рака, включающему введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, фармацевтической лекарственной формы, содержащей Соединение 1 в качестве одной или нескольких форм 1–27 в качестве фармацевтической дозировки, описанной в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления лекарственную форму вводят перорально с голоданием перорально один раз в день в виде таблетки или капсулы. В некоторых вариантах осуществления одну или несколько форм 1–27 или фармацевтическую композицию, содержащую одну или несколько форм 1–27, вводят в виде таблетки. В других вариантах осуществления одну или несколько форм 1–27 или фармацевтическую композицию, содержащую одну или несколько форм 1–27, вводят в виде капсулы.

[0241] Любой из таблетированных или капсулированных составов, представленных выше, может быть скорректирован в соответствии с желаемой дозой Соединения 1. Таким образом, количество каждого из ингредиентов состава может быть пропорционально отрегулировано, чтобы получить таблетированный состав, содержащий различные количества Соединения 1, как указано в предыдущих абзацах. В другом варианте осуществления составы могут содержать 20, 40, 60 или 80 мг свободного основания, эквивалентного одной или нескольким Формам 1–27.

[0242] В этом способе желаемая дозировка Соединения 1 или одной или нескольких форм 1–27, как описано в настоящем документе, может быть достигнута с использованием комбинации таблеток или капсул по мере необходимости. Например, для достижения целевой дозы 20 мг потребовалось бы введение одного 20 мг свободного основания, эквивалентного таблетке или капсуле. Для достижения целевой дозы в 100 мг эквивалента свободного основания потребуется введение одной таблетки или капсулы,

эквивалентной свободному основанию 80 мг, и одной таблетки или капсулы, эквивалентной свободному основанию 20 мг. Для достижения целевой дозы 80 мг эквивалента свободного основания потребуется введение одной таблетки или капсулы, эквивалентной 80 мг свободного основания. Для достижения целевой дозы в 60 мг эквивалента свободного основания потребуется введение трех таблеток или капсул, эквивалентных свободному основанию 20 мг.

[0243] В другом варианте осуществления этого способа 60 мг эквивалента свободного основания Соединения 1 вводят один раз в день пациенту с раком, нуждающемуся в лечении. Для достижения дозы 60 мг эквивалента свободного основания Соединения 1 пациенту вводят три таблетки эквивалента свободного основания 20 мг. Три таблетки по 20 мг в форме свободного основания можно принимать одновременно или последовательно. В дополнительном варианте осуществления соединение 1 перорально вводят с голоданием (то есть без еды) в течение приблизительно двух часов до и 1 часа после введения. Соединение 1 предпочтительно вводят со стаканом воды (приблизительно 8 унций/240 мл).

[0244] В другом варианте осуществления этого способа 40 мг эквивалента свободного основания Соединения 1 вводят один раз в день пациенту с раком, нуждающемуся в лечении. Для достижения дозы 40 мг эквивалента свободного основания Соединения 1 пациенту вводят две таблетки эквивалента свободного основания 20 мг. Две таблетки по 20 мг в форме свободного основания можно принимать одновременно или последовательно. В дополнительном варианте осуществления Соединение 1 в качестве одной из кристаллических твердых форм, раскрытых в данном документе (то есть одну или несколько Форм 1–27), вводят перорально с голоданием (то есть без еды) в течение приблизительно двух часов до и через 1 час после администрация. Соединение 1 предпочтительно вводят со стаканом воды (приблизительно 8 унций/240 мл).

[0245] В другом варианте осуществления этого способа 20 мг эквивалента свободного основания Соединения 1 вводят один раз в день пациенту с раком, нуждающемуся в лечении. Для достижения дозы 20 мг эквивалента свободного основания Соединения 1 пациенту вводят одну таблетку эквивалента свободного основания 20 мг. В дополнительном варианте осуществления соединение 1 перорально вводят с голоданием (то есть без еды) в течение приблизительно двух часов до и 1 часа после введения. Соединение 1 предпочтительно вводят со стаканом воды (приблизительно 8 унций/240 мл).

[0246] В другом варианте осуществления способ включает введение одной или нескольких форм 1–27 перорально один раз в день в виде таблетки или капсулы.

[0247] В другом варианте осуществления способ включает введение одной или нескольких форм 1–27 перорально один раз в день в виде капсулы, как предусмотрено в следующей таблице:

[0248] В другом варианте осуществления способ включает введение одной или нескольких форм 1–27 перорально один раз в день в виде таблетки, как предусмотрено в

следующей таблице:

Ингредиент	(% мас./мас.)
Соединение 1 (как одна или несколько форм 1–27 (на основе свободного основания))	31,68
Микрокристаллическая целлюлоза	38,85
Лактоза безводная	19,42
Гидроксипропилцеллюлоза	3,00
Кроскармеллоза натрия	3,00
Всего внутри–гранулированный	95,95
Диоксид кремния, коллоидный	0,30
Кроскармеллоза натрия	3,00
Стеарат магния	0,75
Всего	100,00

[0249] В другом варианте осуществления способ включает введение одной или нескольких форм 1–27 перорально один раз в день в виде таблетки, как предусмотрено в следующей таблице:

Ингредиент	(% мас./мас.)
Соединение 1 (как одна или несколько форм 1–27 (на основе свободного основания))	25,0–33,3
Микрокристаллическая целлюлоза	в достаточном количестве
Гидроксипропилцеллюлоза	3
Полоксамер	0–3
Кроскармеллоза натрия	6,0
Коллоидный диоксид кремния	0,5
Стеарат магния	0,5–1,0
Всего	100

[0250] В другом варианте осуществления способ включает введение одной или нескольких форм 1–27 перорально один раз в день в виде таблетки, как предусмотрено в следующей таблице:

Ингредиент	Теоретическое количество (мг/единица дозы)
Соединение 1 (как одна или несколько форм 1–27 (на основе свободного основания))	100,0

Микрокристаллическая целлюлоза РН–102	155,4
Лактоза безводная 60М	77,7
Гидроксипропилцеллюлоза, EXF	12,0
Кроскармеллоза натрия	24
Коллоидный диоксид кремния	1,2
Стеарат магния (не бычий)	3,0
'Опадрай' желтый	16,0
Всего	416

[0251] В другом варианте осуществления способ включает введение одной или нескольких форм 1–27 перорально один раз в день в виде таблетки, как предусмотрено в следующей таблице:

Ингредиент	% мас./мас.
Соединение 1 (как одна или несколько форм 1–27 (на основе свободного основания))	31,7
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel РН–102)	38,9
Лактоза безводная (60М)	19,4
Гидроксипропилцеллюлоза (EXF)	3,0
Кроскармеллоза натрия (Ac–Di–Sol)	6,0
Коллоидный диоксид кремния	0,3
Стеарат магния	0,75
Желтое пленочное покрытие Опадру, которое включает в себя: НРМС 2910/Гипромеллоза 6 ср Диоксид титана триацетин Желтый оксид железа	4,00

[0252] «Рак» относится к клеточно–пролиферативным заболеваниям, включающим: Сердечные: саркома (ангиосаркома, фибросаркома, рабдомиосаркома, липосаркома), миксома, рабдомиома, фиброма, липома и тератома; Легочные: бронхогенная карцинома (плоскоклеточная, недифференцированная мелкоклеточная, недифференцированная крупноклеточная, аденокарцинома), альвеолярная (бронхиолярная) карцинома, бронхиальная аденома, саркома, лимфома, хондроматозная ханлартома, инесотелиома; Желудочно–кишечные: пищевода (плоскоклеточная карцинома, аденокарцинома, лейомиосаркома, лимфома), желудка (рак, лимфома, лейомиосаркома), поджелудочной железы (протоковая аденокарцинома, инсулинома, глюкагонома, ульцерогенная аденома поджелудочной железы, карциноидная опухоль, винома), тонкой

кишки (аденокарцинома, лимфома, карциноидные опухоли саркома Капоши, лейомиома, гемангиома, липома, нейрофиброма, фиброма), толстой кишки (аденокарцинома, трубчатая аденома, ворсинчатая аденома, гамартома, лейомиома); Мочеполового пути: почки (аденокарцинома, опухоль Вильма [неплоробластома], лимфома, лейкоз), мочевого пузыря и уретры (плоскоклеточный рак, карцинома переходных клеток, аденокарцинома), простаты (аденокарцинома, саркома), яичек (семинома, тератома, эмбриональная карцинома, тератокарцинома, хориокарцинома, саркома, интерстициально–клеточный рак, фиброма, фиброаденома, аденоматоидные опухоли, липома); Печени: гепатома (гепатоцеллюлярная карцинома), холангиокарцинома, гепатобластома, ангиосаркома, гепатоцеллюлярная аденома, гемангиома; Костные: остеогенная саркома (остеосаркома), фибросаркомы, злокачественная фиброзная гистиоцитома, хондросаркома, саркома Юинга, злокачественная лимфома (саркома клеток ретикулума), множественная миелома, злокачественная гигантская хордома опухолевых клеток, остеохондромы (костно–хрящевые экзостозы), доброкачественная хондрома, хондробластома, хондромиксофиброма, остеоидная остеома и гигантоклеточные опухоли; Нервной системы: черепа (остеомы, гемангиомы, гранулемы, ксантомы, деформирующего остоза), мозговой оболочки (менингиома, менингиосаркома, глиоматоз), мозга (астроцитомы, медуллобластома, глиома, эпендимоглиома, герминома [пинеалома], полиморфная глиобластома, олигодендроглиома, шваннома, ретинобластома, врожденные опухоли), нейрофиброма спинного мозга, менингиома, глиома, саркома); Гинекологические: матки (карцинома эндометрия), шейки матки (рак шейки матки, предопухолевая дисплазия шейки матки), яичников (рак яичника [серозная цистаденокарцинома, слизистая цистаденокарцинома, неклассифицированный рак], гранулезнотекальные клеточные опухоли, опухоль из сертоли–лейдиговских клеток, дисгерминома, злокачественная тератома), вульвы (плоскоклеточная карцинома, интраэпителиальная карцинома, аденокарцинома, фибросаркома, меланома), влагалища (прозрачная клеточная карцинома, плоскоклеточная карцинома, ботриоидная саркома (эмбриональная рабдомиосаркома), фаллопиевых труб (карцинома); Гематологические заболевания: кровь (миелоидный лейкоз [острый и хронический], острый лимфобластный лейкоз, хронический лимфолейкоз, миелопролиферативные заболевания, множественная миелома, миелодиспластический синдром), болезнь Ходжкина, неходжкинская лимфома [злокачественная лимфома]; Кожа: злокачественная меланома, базальноклеточный рак, плоскоклеточный рак, саркома Капоши, дисплазия родинок, липома, ангиома, дерматофиброма, келоиды, псориаз; и Надпочечников: нейробластома. Таким образом, термин «раковая клетка» в данном документе включает клетку, пораженную любым из указанных выше состояний.

[0253] В одном варианте осуществления рак, который лечат, выбран из рака желудка, рака пищевода, рака почки, рака печени, рака мочевого пузыря, рака яичника, рака шейки матки, рака толстой кишки, рака тонкой кишки, рака головного мозга (включая астроцитарную опухоль, которая включает глиобластома, гигантоклеточную

глиобластома, глиосаркома и глиобластома с олигодендроглиальными компонентами), рак легких (включая немелкоклеточный рак легких), рак костей, рак предстательной железы, рак поджелудочной железы, рак кожи, рак костей, лимфома, солидные опухоли, болезнь Ходжкина, неходжкинскую лимфому или рак щитовидной железы (включая медуллярный рак щитовидной железы). Более конкретно, рак представляет собой рак поджелудочной железы, гепатоцеллюлярную карциному (HCC), почечноклеточный рак, кастрационно-резистентный рак предстательной железы (CRPC), рак желудка или желудочно-пищеводного перехода, меланому, мелкоклеточный рак легких (SCLC), рак яичников, первичный перитонеальный или карциному фаллопиевых труб, рак молочной железы, положительный по рецептору эстрогена, рецептор эстрогена/рецептор прогестерона/HER2-отрицательный (тройной отрицательный) рак молочной железы, воспалительный (независимо от статуса рецептора) рак молочной железы, немелкоклеточный рак легких (NSCLC) или медуллярный рак щитовидной железы.

[0254] Другой аспект этого описания относится к способу лечения астроцитарной опухоли (который включает глиобластома, гигантоклеточную глиобластома, глиосаркома и глиобластома с олигодендроглиальными компонентами), включающий введение субъекту, нуждающемуся в лечении, терапевтически эффективного количества Соединения 1 в, по меньшей мере, одной из форм, описанных в настоящем документе, фармацевтически составленной, как описано в настоящем документе.

[0255] Другой аспект этого описания относится к способу лечения рака щитовидной железы (включая медуллярный рак щитовидной железы), включающему введение субъекту, нуждающемуся в лечении, терапевтически эффективного количества Соединения 1, по меньшей мере, в одной из форм, описанных в настоящем документе, фармацевтически составленной, как описано в настоящем документе.

[0256] Другой аспект этого описания относится к способу лечения гепатоцеллюлярной карциномы, включающему введение субъекту, нуждающемуся в лечении, терапевтически эффективного количества Соединения 1, по меньшей мере, в одной из форм, описанных в настоящем документе, фармацевтически составленной, как описано в настоящем документе.

[0257] Другой аспект этого описания относится к способу лечения почечноклеточной карциномы, включающему введение субъекту, нуждающемуся в лечении, терапевтически эффективного количества Соединения 1, по меньшей мере, в одной из форм, описанных в настоящем документе, фармацевтически составленной, как описано в настоящем документе.

[0258] Другой аспект этого описания относится к способу лечения кастрационно-резистентного рака предстательной железы, включающему введение субъекту, нуждающемуся в лечении, терапевтически эффективного количества Соединения 1, по меньшей мере, в одной из форм, описанных в настоящем документе, фармацевтически составленной, как описано в настоящем документе. Вводимое количество может быть терапевтически эффективным количеством.

[0259] Другой аспект этого описания относится к способу лечения рака молочной железы, включающему введение субъекту, нуждающемуся в лечении, терапевтически эффективного количества Соединения 1, по меньшей мере, в одной из форм, описанных в настоящем документе, фармацевтически составленной, как описано в настоящем документе.

[0260] Другой аспект этого описания относится к способу лечения рака яичника, включающему введение субъекту, нуждающемуся в лечении, терапевтически эффективного количества Соединения 1, по меньшей мере, в одной из форм, описанных в настоящем документе, фармацевтически составленной, как описано в настоящем документе.

[0261] Другой аспект этого описания относится к способу лечения рака мочевого пузыря, включающему введение субъекту, нуждающемуся в лечении, терапевтически эффективного количества Соединения 1, по меньшей мере, в одной из форм, описанных в настоящем документе, фармацевтически составленной, как описано в настоящем документе.

[0262] Другой аспект этого описания относится к способу лечения заболеваний или расстройств, связанных с неконтролируемой, аномальной и/или нежелательной клеточной активностью. Способ включает введение субъекту, нуждающемуся в лечении, терапевтически эффективного количества Соединения 1, по меньшей мере, в одной из форм, описанных в настоящем документе, фармацевтически составленной, как описано в настоящем документе.

[0263] В одном варианте осуществления рак представляет собой рак щитовидной железы.

[0264] В частности, рак щитовидной железы представляет собой медуллярный рак щитовидной железы.

[0265] В одном варианте осуществления рак представляет собой рак печени.

[0266] Более конкретно, рак печени представляет собой гепатоцеллюлярную карциному, холангиокарциному, гепатобластому, ангиосаркому, гепатоцеллюлярную аденому или гемангиому.

[0267] В одном варианте осуществления рак представляет собой рак желудочно–кишечного тракта.

[0268] Более конкретно, рак желудочно–кишечного тракта представляет собой рак пищевода, который представляет собой плоскоклеточный рак, аденокарциному или лейомиосаркому; рак желудка, который является карциномой или лимфомой; рак поджелудочной железы, который представляет собой протоковую аденокарциному, инсулиному, глюкагоному, гастриному, карциноидные опухоли или випому; рак тонкой кишки, который представляет собой аденокарциному, лимфому, карциноидные опухоли, саркому Капоши, лейомиому, гемангиому, липому; или рак толстой кишки, который представляет собой аденокарциному, трубчатую аденому, ворсинчатую аденому, гамартому или лейомиому.

[0269] В одном варианте осуществления рак представляет собой рак поджелудочной железы.

[0270] Более конкретно, рак поджелудочной железы представляет собой протоковую аденокарциному, инсулиному, глюкагоному, гастриному, карциноидные опухоли или випому.

[0271] В другом варианте осуществления рак представляет собой рак мочевого пузыря. В дополнительном варианте осуществления рак мочевого пузыря представляет собой плоскоклеточный рак, переходо–клеточный рак или аденокарциному.

[0272] В одном варианте осуществления рак представляет собой рак кости.

[0273] Более конкретно, раком кости являются остеосаркома, фибросаркома, злокачественная фиброзная гистиоцитома, хондросаркома, саркома Юинга, саркома злокачественных ретикулярных клеток, злокачественные опухоли гигантоклеточной опухоли, остеокartilинозные экзостозы, хондробластома, хондромиофаза или кортикальный остеонид.

[0274] В одном варианте осуществления рак представляет собой гематологический рак.

[0275] Более конкретно, гематологическим раком является миелолейкоз, острый лимфобластный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, миелопролиферативные заболевания, множественная миелома или миелодиспластический синдром.

[0276] В одном варианте осуществления рак представляет собой рак кожи.

[0277] Более конкретно, рак кожи представляет собой злокачественную меланому, базальноклеточный рак, плоскоклеточный рак или саркому Капоши.

[0278] В одном варианте осуществления рак представляет собой рак почки.

[0279] В частности, рак почки представляет собой опухоль почки.

[0280] В одном варианте осуществления рак представляет собой рак молочной железы.

[0281] В частности, рак молочной железы является опухолью молочной железы.

[0282] В одном варианте осуществления рак представляет собой рак толстой кишки.

[0283] Более конкретно, рак толстой кишки представляет собой опухоль толстой кишки.

[0284] В одном варианте осуществления рак представляет собой рак фаллопиевой трубы.

[0285] В частности, рак фаллопиевой трубы представляет собой карциному фаллопиевой трубы.

[0286] В одном варианте осуществления рак представляет собой рак яичника.

[0287] В частности, рак яичника представляет собой рак яичника [серозную цистаденокарциному, муцинозную цистаденокарциному, неклассифицированный рак], опухоли гранулезатекальных клеток, опухоли клеток Сертоли–Лейдига, дисгерминому, злокачественную тератому), карциномы вульвы (плоскоклеточный рак,

интраэпителиальная карцинома, аденокарцинома, фибросаркома или меланома.

[0288] В другом варианте осуществления рак представляет собой рак предстательной железы.

[0289] Более конкретно, рак предстательной железы представляет собой аденокарциному или саркому.

[0290] В другом варианте осуществления рак предстательной железы представляет собой кастрационно-резистентный рак предстательной железы (CRPC).

[0291] В другом варианте осуществления рак представляет собой рак легкого.

[0292] Более конкретно, рак легкого представляет собой бронхогенный рак (плоскоклеточный, недифференцированный мелкоклеточный, недифференцированный крупноклеточный, аденокарциному), альвеолярный (бронхиолярный) рак, бронхиальную аденому, саркому, лимфому, хондроматозную ханлартому или инесотелиому.

[0293] Другой аспект этого описания относится к способу лечения рака, включающему введение субъекту, нуждающемуся в лечении, терапевтически эффективного количества Соединения 1, по меньшей мере, в одной из форм, описанных в настоящем документе, в фармацевтической форме, как описано в настоящем документе, необязательно в сочетании с другим агентом. Способ лечения может быть осуществлен путем введения таблетированного состава Соединения 1 по меньшей мере в одной из форм, описанных в настоящем документе, составленного фармацевтически в соответствии с описанием настоящим документе.

[0294] Противоопухольевый эффект лекарственной формы соединения в виде фармацевтически приемлемой соли измеряют с использованием серологических и/или рентгенографических методов, доступных специалисту в данной области. Для серологических методов относительную концентрацию ракового биомаркера измеряют до и после введения одной или нескольких Форм 1–27. Положительный ответ означает, что после лечения наблюдается более низкая серологическая концентрация биомаркера по сравнению с концентрацией до лечения.

[0295] Полный серологический ответ: Уровень маркера менее 0,2 нг/мл измеряется для двух последовательных измерений с интервалом не менее 4 недель.

[0296] Частичный серологический ответ (PR): Снижение значения маркера по сравнению с уровнем до исследования более чем на 50% для двух последовательных измерений с интервалом не менее 2 недель.

[0297] Стабильная болезнь: Пациенты, которые не соответствуют критериям ответа (CR или PR) или серологического прогрессирования.

[0298] Серологическая прогрессия (PD): Серологическая прогрессия наблюдается, когда уровень маркера демонстрирует увеличение, которое составляет более 50% от максимального снижения уровня нейтрофилов, обусловленного проведением химиотерапии, принимая за самый низкий зарегистрированный уровень маркера с момента начала терапии. Два последовательных увеличения должны быть задокументированы с каждым измерением, полученным с интервалом не менее 2 недель.

В некоторых случаях может быть промежуточное значение. В соответствии с рекомендациями Рабочей группы по клиническим исследованиям рака, период оценки не будет возобновлен, пока промежуточное значение не будет ниже предыдущего максимального снижения уровня нейтрофилов, обусловленного проведением химиотерапии. Эти уровни серологического ответа могут быть изменены по мере необходимости на основе рассматриваемого биомаркера.

[0299] В одном варианте осуществления изобретения полный серологический ответ наблюдается у пациентов, которых лечат лекарственной формой. В другом варианте осуществления изобретения серологический частичный ответ наблюдается у пациентов, которых лечат лекарственной формой. В следующем варианте осуществления изобретения стабильное заболевание наблюдается у пациентов, которых лечат лекарственной формой.

[0300] Что касается радиографических методов, то прогрессирование рентгенологического заболевания определяется RECIST 1.1 для заболеваний мягких тканей или появления двух или более новых повреждений кости при сканировании кости. Прогрессирование при отсутствии явного симптоматического ухудшения при первой плановой переоценке после начала лечения требует подтверждающего сканирования в более поздний момент времени. Стандартные процедуры визуализации, доступные для квалифицированного специалиста, включая технециевое сканирование костей скелета и компьютерную томографию, могут использоваться для измерения рентгенографических эффектов. Другие радиографические методы, такие как NaF и FDG-PET, также могут использоваться для измерения радиографического эффекта.

[0301] Как указывалось ранее, количество одной или нескольких форм 1–27, которые вводят в виде эквивалента свободного основания, можно регулировать, чтобы избежать нежелательных явлений. Например, в одном варианте осуществления фармацевтическую дозировку, включающую 60 мг эквивалента свободного основания одной или нескольких форм 1–27, вводят пациенту, у которого было одно или несколько нежелательных явлений, в дозе, превышающей 60 мг.

[0302] В других вариантах осуществления 60 мг эквивалента свободного основания одной или нескольких форм 1–27 вводят пациенту, у которого было одно или несколько нежелательных явлений, в фармацевтической дозировке между от 80 мг до 160 мг.

[0303] В другом варианте осуществления 60 мг свободного основания, эквивалентного одной или нескольким Формам 1–27, вводят пациенту, у которого было одно или несколько нежелательных явлений, в дозе 70 мг.

[0304] В другом варианте осуществления 60 мг свободного основания, эквивалентного одной или нескольким Формам 1–27, вводят пациенту, у которого было одно или несколько нежелательных явлений, в дозе 80 мг.

[0305] В другом варианте осуществления 60 мг свободного основания, эквивалентного одной или нескольким Формам 1–27, вводят пациенту, у которого было одно или несколько нежелательных явлений, в дозе 90 мг.

[0306] В другом варианте осуществления 60 мг свободного основания, эквивалентного одной или несколькими Формам 1–27, вводят пациенту, у которого было одно или несколько нежелательных явлений, в дозе 100 мг.

[0307] В другом варианте осуществления 60 мг свободного основания, эквивалентного одной или несколькими Формам 1–27, вводят пациенту, у которого было одно или несколько нежелательных явлений, в дозе 110 мг.

[0308] В другом варианте осуществления 60 мг свободного основания, эквивалентного одной или несколькими Формам 1–27, вводят пациенту, у которого было одно или несколько нежелательных явлений, в дозе 120 мг.

[0309] В другом варианте осуществления 60 мг свободного основания, эквивалентного одной или несколькими Формам 1–27, вводят пациенту, у которого было одно или несколько нежелательных явлений, в дозе 130 мг.

[0310] В другом варианте осуществления 60 мг свободного основания, эквивалентного одной или несколькими Формам 1–27, вводят пациенту, у которого было одно или несколько нежелательных явлений, в дозе 140 мг.

[0311] В другом варианте осуществления 60 мг свободного основания, эквивалентного одной или несколькими Формам 1–27, вводят пациенту, у которого было одно или несколько нежелательных явлений, в дозе 150 мг.

[0312] В другом варианте осуществления 60 мг свободного основания, эквивалентного одной или несколькими Формам 1–27, вводят пациенту, у которого было одно или несколько нежелательных явлений, в дозе 160 мг.

[0313] В других вариантах осуществления 60 мг эквивалента свободного основания одной или нескольких форм 1–27 вводят пациенту, у которого было одно или несколько нежелательных явлений, в фармацевтической дозировке, эквивалентной 140 мг или 100 мг свободного основания.

[0314] В другом варианте осуществления фармацевтическую дозировку, включающую 40 мг эквивалента свободного основания одной или нескольких форм 1–27, вводят пациенту, у которого было одно или несколько нежелательных явлений, в дозе, превышающей 40 мг.

[0315] В других вариантах осуществления 40 мг эквивалента свободного основания одной или нескольких Форм 1–27 вводят пациенту, у которого было одно или несколько нежелательных явлений, в фармацевтической дозировке между от 60 мг до 160 мг.

[0316] В другом варианте осуществления 40 мг свободного основания, эквивалентного одной или несколькими Формам 1–27, вводят пациенту, у которого было одно или несколько нежелательных явлений, в дозе 50 мг.

[0317] В другом варианте осуществления 40 мг свободного основания, эквивалентного одной или несколькими Формам 1–27, вводят пациенту, у которого было одно или несколько нежелательных явлений, в дозе 60 мг.

[0318] В другом варианте осуществления 40 мг свободного основания, эквивалентного одной или несколькими Формам 1–27, вводят пациенту, у которого было

одно или несколько нежелательных явлений, в дозе 70 мг.

[0319] В другом варианте осуществления 40 мг свободного основания, эквивалентного одной или несколькими Формам 1–27, вводят пациенту, у которого было одно или несколько нежелательных явлений, в дозе 80 мг.

[0320] В другом варианте осуществления 40 мг свободного основания, эквивалентного одной или несколькими Формам 1–27, вводят пациенту, у которого было одно или несколько нежелательных явлений, в дозе 90 мг.

[0321] В другом варианте осуществления 40 мг свободного основания, эквивалентного одной или несколькими Формам 1–27, вводят пациенту, у которого было одно или несколько нежелательных явлений, в дозе 100 мг.

[0322] В другом варианте осуществления 40 мг свободного основания, эквивалентного одной или несколькими Формам 1–27, вводят пациенту, у которого было одно или несколько нежелательных явлений, в дозе 110 мг Соединения 1.

[0323] В другом варианте осуществления 40 мг свободного основания, эквивалентного одной или несколькими Формам 1–27, вводят пациенту, у которого было одно или несколько нежелательных явлений, в дозе 120 мг Соединения 1.

[0324] В другом варианте осуществления 40 мг свободного основания, эквивалентного одной или несколькими Формам 1–27, вводят пациенту, у которого было одно или несколько нежелательных явлений, в дозе 130 мг.

[0325] В другом варианте осуществления 40 мг свободного основания, эквивалентного одной или несколькими Формам 1–27, вводят пациенту, у которого было одно или несколько нежелательных явлений, в дозе 140 мг.

[0326] В другом варианте осуществления 40 мг свободного основания, эквивалентного одной или несколькими Формам 1–27, вводят пациенту, у которого было одно или несколько нежелательных явлений, в дозе 150 мг.

[0327] В другом варианте осуществления 40 мг свободного основания, эквивалентного одной или несколькими Формам 1–27, вводят пациенту, у которого было одно или несколько нежелательных явлений, в дозе 160 мг.

[0328] В другом варианте осуществления 40 мг свободного основания, эквивалентного одной или несколькими Формам 1–27, вводят пациенту, у которого было одно или несколько нежелательных явлений, в дозе 140 мг, 100 мг или 60 мг.

[0329] В другом варианте осуществления фармацевтическую дозировку, включающую 20 мг эквивалента свободного основания одной или нескольких Форм 1–27, вводят пациенту, у которого было одно или несколько нежелательных явлений, в дозе, превышающей 60 мг.

[0330] В другом варианте осуществления 20 мг свободного основания, эквивалентного одной или несколькими Формам 1–27, вводят пациенту, у которого было одно или несколько нежелательных явлений, в фармацевтической дозировке от 40 до 160 мг.

[0331] В другом варианте осуществления 20 мг свободного основания,

одно или несколько нежелательных явлений, в дозе 160 мг.

[0345] В других вариантах осуществления 20 мг свободного основания, эквивалентного одной или несколькими Формам 1–27, вводят пациенту, у которого было одно или несколько нежелательных явлений, в фармацевтической дозировке 140 мг, 100 мг, 60 мг или 40 мг.

[0346] В некоторых вариантах осуществления неблагоприятное событие представляет собой одно или несколько из поноса, стоматита, ладонно–подошвенного синдрома эритродисестезии (PPES), снижения веса, снижения аппетита, тошноты, усталости, боли в полости рта, изменения цвета волос, дисгезии, гипертонии, боли в животе, запора, увеличение АСТ, увеличение АЛТ, лимфопении, увеличение щелочной фосфатазы, гипокальциемии, нейтропении, тромбоцитопении, гипофосфатемии, гипербилирубинемии, перфорации, свищи, кровоизлияние, тромбозэмболические осложнения, раневые осложнения, остеонекроз челюсти, протеинурия, обратимый синдром задней лейкоэнцефалопатии (RPLS) и эмбриофетальная токсичность.

[0347] В некоторых вариантах осуществления неблагоприятное событие представляет собой степень 1. В некоторых вариантах осуществления неблагоприятное событие представляет собой степень 2. В некоторых вариантах осуществления неблагоприятное событие представляет собой степень 3. В некоторых вариантах осуществления неблагоприятное событие представляет собой степень 4. В некоторых вариантах осуществления неблагоприятное событие представляет собой степень 5.

[0348] В одном варианте осуществления лечение временно приостановлено для пациента, у которого было неблагоприятное событие 4 степени. В другом варианте осуществления, после устранения или улучшения неблагоприятного события степени 4, дозу Соединения 1 возобновляют при той же или уменьшенной дозе. В некоторых вариантах осуществления устранение или улучшение неблагоприятного события 4 степени означает возврат к исходному уровню. В других вариантах осуществления разрешение или улучшение неблагоприятного события 4 степени означает разрешение неблагоприятного события 1 степени.

[0349] В одном варианте осуществления лечение временно приостановлено для пациента, у которого было неблагоприятное событие 3 степени. В другом варианте осуществления, после устранения или улучшения неблагоприятного события степени 3, дозу Соединения 1 возобновляют при той же или уменьшенной дозе. В некоторых вариантах осуществления устранение или улучшение неблагоприятного события 3 степени означает возврат к исходному уровню. В других вариантах осуществления разрешение или улучшение неблагоприятного события 4 степени означает разрешение неблагоприятного события 1 степени.

[0350] В одном варианте осуществления лечение временно приостановлено для пациента, у которого было неблагоприятное событие 2 степени. В другом варианте осуществления, после устранения или улучшения неблагоприятного события степени 2, дозу Соединения 1 возобновляют при той же или уменьшенной дозе. В некоторых

вариантах осуществления устранение или улучшение неблагоприятного события 2 степени означает возврат к исходному уровню. В других вариантах осуществления разрешение или улучшение неблагоприятного события 2 степени означает разрешение неблагоприятного события 1 степени.

[0351] В одном варианте осуществления лечение временно приостановлено для пациента, у которого было неблагоприятное событие 1 степени. В другом варианте осуществления, после устранения или улучшения неблагоприятного события степени 1, дозу Соединения 1 возобновляют при той же или уменьшенной дозе. В некоторых вариантах осуществления устранение или улучшение неблагоприятного события 1 степени означает возврат к исходному уровню.

[0352] В некоторых вариантах осуществления доза дополнительно уменьшается один или несколько раз после первого снижения в результате одного или нескольких нежелательных явлений. В одном варианте осуществления доза уменьшается в первый раз. В другом варианте осуществления доза уменьшается в первый и второй раз. В другом варианте осуществления доза уменьшается в первый, второй и третий раз.

Общие методы приготовления для получения кристаллических твердых Форм 1–27

[0353] Кристаллические твердые формы могут быть получены различными способами, включая, но не ограничиваясь, например, кристаллизацией или перекристаллизацией из подходящей смеси растворителей; сублимации; рост из расплава; преобразование твердого состояния из другой фазы; кристаллизация из сверхкритической жидкости; и струйное распыление. Методы кристаллизации или перекристаллизации кристаллических твердых форм смеси растворителей включают, но не ограничиваются, например, выпариванием растворителя; снижение температуры смеси растворителей; затравку кристаллов пересыщенной смеси растворителей соединения и/или его соли; затравку кристаллов пересыщенной смесью растворителей соединения и/или его соли; лиофильная сушка смеси растворителей; и добавление антирастворителей (противорастворителей) к смеси растворителей. Методы кристаллизации с высокой пропускной способностью могут быть использованы для получения кристаллических твердых форм, включая полиморфы.

[0354] Кристаллы лекарств, включая полиморфы, способы получения и характеристики кристаллов лекарств, обсуждаются в *olid-State Chemistry of Drugs*, S.R. Byrn, R.R. Pfeiffer, and J.G. Stowell, 2nd Edition, SSCI, West Lafayette, Indiana (1999).

[0355] В методике кристаллизации, в которой используется растворитель, растворитель(и) обычно выбирают на основе одного или нескольких факторов, включая, но не ограничиваясь, например, растворимостью соединения; используется метод кристаллизации; и давление паров растворителя. Можно использовать комбинации растворителей. Например, соединение может быть солюбилизировано в первом растворителе, чтобы получить раствор, к которому затем добавляют антирастворитель, чтобы уменьшить растворимость Соединения 1 в растворе и ускорить образование

кристаллов. Антирастворитель представляет собой растворитель, в котором соединение имеет низкую растворимость.

[0356] В одном способе, который можно использовать при получении кристаллов, Соединение 1 можно суспендировать и/или перемешивать в подходящем растворителе, чтобы получить суспензию, которую можно нагревать для ускорения растворения. Используемый здесь термин «суспензия» означает насыщенный раствор соединения, где такой раствор может содержать дополнительное количество соединения, для того, чтобы получить гетерогенную смесь соединения и растворителя при данной температуре.

[0357] Затравочные кристаллы могут быть добавлены в любую кристаллизационную смесь для ускорения кристаллизации. Посев может быть использован для контроля роста определенного полиморфа и/или для контроля распределения частиц твердого продукта по размеру. Соответственно, расчет необходимого количества семян зависит от размера имеющегося семени и желаемого размера частиц среднего продукта, как описано, например, в “Programmed Cooling Batch Crystallizers,” J.W. Mullin and J. Nyvlt, *Chemical Engineering Science*, 1971, 26, 3690377. Как правило, семена небольшого размера необходимы для эффективного контроля роста кристаллов в партии. Семена небольшого размера могут быть получены путем просеивания, измельчения или микронизации крупных кристаллов или путем микрокристаллизации раствора. При измельчении или микронизировании кристаллов следует проявлять осторожность, чтобы избежать изменения кристалличности из желаемой твердой формы (то есть перехода в аморфную или другую полиморфную форму).

[0358] Охлажденная кристаллизационная смесь может быть отфильтрована под вакуумом, а выделенный твердый продукт промыт подходящим растворителем, таким как, например, растворитель для холодной перекристаллизации. После промывки продукт может быть высушен при продувке азотом с получением желаемой твердой формы. Продукт может быть проанализирован с помощью подходящей спектроскопической или аналитической методики, включая, но не ограничиваясь, например, дифференциальной сканирующей калориметрией (DSC); рентгеновской порошковой дифрактометрией (XRPD); и термогравиметрическим анализом (TGA), чтобы удостовериться, что твердая форма соединения была сформирована. Полученная твердая форма может быть получена в количестве, превышающем примерно 70 весовых процентов выделенного выхода, в расчете на массу соединения, первоначально использованного в процедуре кристаллизации, и предпочтительно более чем примерно 90 весовых процентов выделенного выхода. Необязательно, продукт может быть очищен, если его смешать или пропустить через сито.

[0359] Признаки и преимущества этого описания могут быть более понятны специалистам в данной области техники после прочтения следующего подробного описания. Следует принимать во внимание, что определенные признаки изобретения, которые по причинам ясности описаны выше и ниже в контексте отдельных вариантов

осуществления, также могут быть объединены для формирования единого варианта осуществления. И наоборот, различные признаки этого описания, которые по причинам краткости описаны в контексте одного варианта осуществления, также могут быть объединены, чтобы сформировать их подкомбинации. Описание дополнительно иллюстрируется следующими примерами, которые не следует истолковывать как ограничение описания в объеме или сущности конкретными процедурами, описанными в них.

ПРИМЕРЫ

[0360] Методика эксперимента:

Рентгеновская Порошковая Дифрактометрия (XRPD)

[0361] Анализы XRPD проводились с использованием дифрактометра Panalytical Xpert Pro, оборудованного медной рентгеновской трубкой и системой обнаружения Pixel. Изотермические образцы анализировали в трансмиссионном режиме и удерживали между полиэтиленовыми пленками низкой плотности. Использовалась стандартная XRPD программа Almas (диапазон $3-40^\circ 2\theta$, размер шага $0,013^\circ$, отсчет времени 99 секунд, продолжительность около 22 минут). Графики XRPD сортировались и обрабатывались с использованием программного обеспечения HighScore Plus 2,2с.

Дифференциальная Сканирующая Калориметрия (DSC)

[0362] Анализы DSC проводились на Дифференциальном Сканирующем Калориметре Perkin Elmer Jade. Точно взвешенные образцы помещали в гофрированные алюминиевые чаши. Каждый образец нагревали в атмосфере азота со скоростью $10^\circ\text{C}/\text{мин}$ до максимальной температуры 300°C . Металлический индий был использован в качестве стандарта калибровки. Температуры сообщались в начале перехода с точностью до $0,01$ градуса. Следует обратить внимание, что кривые DSC в данном отчете могут содержать автоматические интеграции пиков, которые рассчитывают ДН слития. Если при одинаковых температурах наблюдаются множественные тепловые события, то такие ДН значения подвержены существенной погрешности.

Термогравиметрический дифференциальный термический анализ (TG/DTA)

[0363] Термогравиметрические анализы проводились на Mettler Toledo TG/DTA/DSC1 STARe. Стандартами калибровки были индий и олово. Образцы помещали в алюминиевую чашу для образцов, помещали в TG печь и точно взвешивали. Сигнал теплового потока стабилизировали в течение одной минуты при 30°C , а затем нагревали до 300°C в потоке азота со скоростью $10^\circ\text{C}/\text{мин}$.

Динамическая Сорбция Паров (DVS)

[0364] Динамическую сорбцию пара (DVS) проводили с использованием баланса сорбции пара IGAsorp от Hiden Analytical Instruments. Приблизительно 30 мг образца помещали в ванну паро-сорбционных весов из проволочного сита, загружали в паро-сорбционные весы IGAsorp, и выдерживали при $25^\circ\text{C} \pm 0,1^\circ\text{C}$. Образец подвергали ступенчатому профилированию от 0 до 90% RH с шагом приращения 10%, с последующей десорбцией от 80% RH до 0% RH с шагом приращения 10%. Критерий равновесия был

установлен для завершения шагов приращения на 99,0% в течение минимум 60 минут и максимум 5 часов для каждого шага. Изменение массы контролировалось в течение сорбционного цикла, что позволило определить гигроскопическую природу образца. Интервал сбора данных был в секундах.

¹H Ядерная Магнитно–Резонансная Спектроскопия (ЯМР)

[0365] Анализы ЯМР проводились на приборе Bruker 400 МГц или 500 МГц в d-DMSO или CDCl₃. Аппаратные параметры перечислены на соответствующих спектральных графиках.

Микроскопия в поляризованном свете

[0366] Анализы микроскопии выполняли на приборе Olympus BX51. Микрофотографии Соединения 1 были получены при кратности увеличения линзы объектива x10 с использованием поляризованного источника света.

ВЭЖХ

[0367] Метод ВЭЖХ, используемый для определения водной равновесной растворимости представлен в Таблице 32. Время выдержки Соединения 1 как правило составляло 19,1±0,2 мин, и в процессе анализа экспериментальных образцов не было обнаружено новых пиков.

[0368] Таблица 32. Метод ВЭЖХ для анализа равновесной растворимости Соединения 1.

Параметр	Условия		
Система ВЭЖХ	Альянс Уотерс 2695		
Колонка	Phenomenex Gemini C18, 3 мкм, 4,6×150 мм		
Температура печи	25°C		
Температура инжектора	25°C		
Скорость потока	1,2 мл/мин		
Объем инжектора	5 мл		
Образец растворителя	DMSO:MeOH:H ₂ O, 50:40:10, об/об/об		
Подвижная фаза	Подвижная фаза А Н ₂ O:CH ₃ CN 95:5, об/об содержащий 20 мкм NH ₄ OAc pH 8.0±0.3 Подвижная фаза В: CH ₃ CN 100%		
Градиент	Время (минуты)	% А	% В
	0	95	5
	12	55	45
	22,5	45	55
	30	0	100
	31,5	0	100

Параметр	Условия		
		34,5	95
	42	95	5
Время выполнения	42 минуты		
Длина волны детектора	240 нм		

FT–IR спектроскопия

[0369] FT–IR спектроскопию выполняли на спектрометре Thermo Nicolet Avatar 370 FT–IR, оборудованном Golden Gate ATR. Спектры обрабатывали с использованием программного обеспечения GRAMS AI v8.0.

Материалы и реагенты:

[0370] Образователи кислот и сокристаллов, используемые в солевом /сокристаллическом фильтре включают минеральные, сульфоновые и карбоновые кислоты. Изетионовая кислота доставлялась в виде натриевой соли, и безкислотная форма впоследствии выделялась с помощью ионообменной хроматографии.

Примеры эксперимента:

[0371] Синтез Соединения 1 и его различных полиморфных форм раскрыт в заявке на патент США No. 15/118,738, содержание которой включено в настоящее описание посредством ссылки.

[0372] Пример 1. Получение изетионовой кислоты из соответствующей натриевой соли.

[0373] Изетионовая кислота была получена из ее натриевой соли с помощью ионообменной хроматографии. Натриевую соль изетионовой кислоты (105,5 мг) в воде (5 мл) добавляли к промытой смоле (2,5 г) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 4 дней. Смесь фильтровали и смолу промывали водой (около 4 мл). Фильтрат добавляли в 10 мл мерную колбу и заполняли до метки водой, получая примерно 0,07М раствора изетионовой кислоты.

[0374] Пример 2. Методы скрининга

[0375] Скрининговые эксперименты проводились в масштабе около 40 мг со стехиометрией 1:1 и стехиометрией 0,5:1 (API: кислота). Был выполнен ряд способов солеобразования, включая осаждение, суспендирование, соникацию и выпаривание.

[0376] Пример 3. Приготовление базовых растворов

[0377] Соединение 1 (1,28 г) добавляли в 50 мл мерную колбу, и к метке добавляли ТГФ/воду (80:20) до образования 0,052М раствора. Чтобы обеспечить полное растворение, это было обработано ультразвуком на водяной бане. Отдельно Соединение 1 (1,5 г) добавляли в мерную колбу объемом 150 мл, и до метки добавляли ацетон до образования 0,02М раствора.

[0378] Кислотные растворы готовили как описано в Таблице 33. Растворы сульфокислот были добавлены непосредственно из-за беспокойства по поводу реакции

сульфоновой кислоты с MeOH (Таблица 34).

[0379] Таблица 33. Получение кислотных растворов

Кислота	Моль. Масс.	Количество кислоты (мг)	Растворитель	Молярност ь (М)	Объе м (мл)
аскорбиновая	176,12	176,70	MeOH	0,100	10
молочная (L)	90,08	266,5	MeOH	0,148	20
гликолевая (гидроксиуксусная)	76,05	69,0	MeOH	0,091	10
лимонная (моногидрат)	192,13	382,4	MeOH	0,100	20
яблочная (L)	134,09	139,8	MeOH	0,104	10
янтарная (бутандионидная)	118,09	266,3	MeOH	0,113	20
кетоглутаровая	146,1	284,7	MeOH	0,097	20
малеиновая	116,08	232,8	MeOH	0,100	20
малоновая	104,06	98,7	MeOH	0,095	10
AcOH	60,05	61,3	MeOH	0,102	10
пироглутаминовая (L)	129,11	248,1	MeOH	0,096	20
уксусная кислота (N- ацетилглицин)	117,1	245,7	MeOH	0,105	20
глюконовая (D)	196,16	61,3	MeOH	0,031	10
глюкуроновая (D)	194,14	377,7	MeOH	0,097	20
глутаровая (пентандиовая)	132,12	132,1	MeOH	0,100	10
α -кетоглутариновая (оксоглутариновая)	146,1	284,7	MeOH	0,097	20
щавелевая	90,04	89,9	MeOH	0,100	10
пировиноградная (2- оксопропановая)	88,06	61,3	MeOH	0,070	10
эритритол	122,12	121,3	MeOH	0,099	10
лизин (L) моногидрат	146,19	298,7	MeOH	0,102	20
никотинамид	122,12	61,3	MeOH	0,050	10
триметамин (TRIS)	121,14	126,7	MeOH	0,105	10

мочевина	60,06	63,4	MeOH	0,106	10
ксилит	152,15	159,9	MeOH	0,105	10

[0380] Таблица 34. Количество сульфокислот, используемых в скрининговых экспериментах

Кислота	Моль. Масс.	Количество (мг, 1,05 экв.)
бензолсульфоновая	158,18	12,62
этансульфоновая	110,13	8,78
метансульфоновая	96,11	7,67
моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты	190,22	15,17
этан-1,2-дисульфокислота (эдисиловая)	190,2	15,17
изетионная (2-гидроксиэтансульфокислота)	126,13	10,06

[0381] Пример 4. Эксперименты по осаждению в ТГФ/воде (80:20)

[0382] Кислотный раствор (1,05 экв.) добавляли в каждый сосуд для ВЭЖХ и давали испариться досуха. В случае с сульфоновыми кислотами и жидкими сокомпонентами их добавляли непосредственно в сосуд. Соединение 1 в ТГФ/воде (1,6 мл, 1 экв.) добавляли в каждый сосуд, и растворы перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 часов. Любые осажденные твердые вещества выделяли центрифугированием, растворитель декантировали и твердые вещества были высушены фильтровальной бумагой перед анализом ВЭЖХ. Образцы, которые остались в виде растворов, вскрыты и испарены, а твердые вещества были проанализированы с помощью ВЭЖХ.

[0383] Твердые вещества, которые генерировали неупорядоченные графики XRPD суспендировали в ТГФ (50°C), EtOH (60°C), или смеси ТГФ/EtOH (50°C) (см. Таблицу 35). Суспендирование первоначально проводили при высокой температуре (1 час), затем медленно охлаждали до температуры окружающей среды и суспендировали при температуре окружающей среды в течение 16 часов.

[0384] **Пример 5.** Эксперименты по осаждению в ацетоне/ТГФ (97:3)

[0385] Кислота/сокомпонент (1,05 экв.), ТГФ (100 мкл) и Соединение 1 (1 экв.) в ацетоне (0,02M, 4 мл) добавляли в каждый сосуд для ВЭЖХ, и смеси были перемешаны и нагреты при 50°C в течение примерно 1 часа. Им давали остыть и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16–18 часов. Если образовывался осадок, твердые вещества были выделены с помощью центрифугирования, растворитель был декантирован, и твердые вещества были высушены с помощью фильтровальной бумаги перед анализом с помощью ВЭЖХ. Растворы, которые образовывались в реакциях

открывали и выпаривали до около 1,5 мл. Твердые вещества были выделены, как указано выше (см. Таблицу 36). Любые образцы, которые оставались в виде растворов, были открыты и выпарены, а любые твердые вещества были проанализированы с помощью метода ВЭЖХ.

[0386] **Пример 6.** Эксперименты по осаждению в ацетоне/ТГФ (97:3)

[0387] Кислота/сокомпонент (1,05 экв.), ТГФ (100 мкл) и Соединение 1 (1 экв.) в ацетоне (0,02M, 4 мл) добавляли в каждый сосуд для ВЭЖХ, и смеси были перемешаны и нагреты при 50°C в течение примерно 1 часа. Им давали остыть и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16–18 часов. Если образовывался осадок, твердые вещества были выделены с помощью центрифугирования, растворитель был декантирован, и твердые вещества были высушены с помощью фильтровальной бумаги перед анализом с помощью ВЭЖХ. Растворы, которые образовывались в реакциях открывали и выпаривали до около 1,5 мл. Твердые вещества были выделены, как указано выше (см. Таблицу 36). Любые образцы, которые оставались в виде растворов, были открыты и выпарены, а любые твердые вещества были проанализированы с помощью метода ВЭЖХ.

[0388] **Пример 7.** Эксперименты с суспензией с использованием 0,5 экв. кислоты

[0389] Кислота (0,5 экв.) была загружена в сосуд, и добавлено 100 мкл ТГФ . Суспензию Соединения 1 добавляли в ацетон (4 мл, 10 мг/мл), и суспензии перемешивали. Сосуды оставляли открытыми, чтобы позволить растворителю испариться примерно до половины объема для увеличения выхода продукта. Суспензии перемешивали при температуре окружающей среды в течение 5 дней, затем их центрифугировали и растворители были декантированы. Твердые вещества были высушены полосками фильтровальной бумаги и проанализированы с помощью ВЭЖХ.

[0390] **Пример 8.** Эксперименты проводились с использованием жидких кислот

[0391] Соединение 1 (около 40 мг) загружали в ВЭЖХ сосуд и добавляли кислоту (1 моль экв.), ацетонитрил (100–200 мкл), и суспензии перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 часов. Были отобраны образцы суспензий, и твердые вещества анализировали с помощью XRPD

[0392] **Пример 9.** Обработка паст ультразвуком

[0393] Кислотный раствор (1 экв.) добавляли в сосуд и выпаривали досуха. Сульфоновые кислоты, жидкие сокомпоненты, и 4–гидроксibenзойная кислота, были добавлены непосредственно в сосуд. Соединение 1 (около 40 мг, 1 экв.) и 200 мкл растворителя (ацетонитрил или ацетонитрил/H₂O (87:13)) были добавлены, и смесь обрабатывали ультразвуком с 30% интенсивностью с использованием ультразвукового процессора Cole–Parmer 130 W (3×30 сек). Все твердые вещества, извлеченные из этих экспериментов, были проанализированы с помощью XRPD.

[0394] **Пример 10.** Эксперименты со стрессом, вызванным повышенной влажностью

[0395] Соли Соединения 1 были точно взвешены в отдельных сосудах. Сосуды

были помещены незакрытыми в сосуд, содержащий насыщенный раствор хлорида натрия при 40°C (75% относительная влажность). Соли хранили в течение 5–7 дней до визуального осмотра на предмет расплывания. Сосуды были повторно взвешены для оценки % прибавления/потери веса, и твердые вещества были проанализированы с помощью XRPD.

[0396] **Пример 11.** Эксперименты десольватации

[0397] Эксперименты проводились путем нагревания материала до температуры чуть выше температуры десольватации на TG/DTA и выдерживания материала при этой температуре в течение 15 минут до завершения десольватации. Образцы были проанализированы с помощью XRPD.

[0398] **Пример 12.** При определении растворимости с помощью ВЭЖХ около 5 мг каждой соли добавляли в сосуд с дистиллированной водой (1 мл). Они были перемешаны при температуре окружающей среды (около 25°C) в течение 24 часов. Растворы выделяли фильтрованием через 0,2 мкм PTFE фильтр и анализировали с помощью ВЭЖХ на концентрацию. pH растворов проверяли с помощью pH бумаги.

[0399] **Пример 13.** Получение пирувата Соединения 1 (Форма 14)

С затравкой:

[0400] Соединение 1 (1000 мг) и ацетон (80 мл) были добавлены в колбу и перемешивали при 35°C до образования бледно-белой суспензии (почти все Соединение 1 было растворено). Раствор пировиноградной кислоты (184 мг, 1,05 экв) в ТГФ (10 мл) был добавлен. Его промывали дополнительно с помощью 5 мл ТГФ. Образовался прозрачный раствор, который перемешивали при температуре окружающей среды. Его затравливали материалом Формы 14 и оставляли перемешиваться в течение 18 часов. Получившуюся в результате суспензию выпаривали до около 40 мл и оставляли перемешиваться в течение дополнительных 18 часов, чтобы максимизировать выход. Твердые вещества собирали с помощью фильтрации и сушили на агломерате в течение примерно 30 минут, получая на выходе продукт в виде белого твердого вещества (671 мг, 57% выход).

Без затравки:

[0401] Соединение 1 (100 мг), ацетон/ТГФ (97:3, 2 мл), и пировиноградную кислоту (23,4 мкл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение примерно 96 часов. Твердые вещества были собраны с помощью центрифужной фильтрации и проанализированы методом XRPD.

[0402] XRPD анализ показал, что соль была кристаллической (ФИГ. 53А). Поляризованная световая микроскопия подтвердила кристалличность с некоторой агрегацией или агломерацией.

[0403] Термограмму DSC пирувата Соединения 1 регистрировали при 10°C/минуту. Тепловое событие с пиковой температурой при 183°C скорее всего связано с расплавом соли (ФИГ. 53В). Возникший материал разлагался непосредственно после расплава. Термический анализ (TG/DTA) (ФИГ. 53С) показал небольшую потерю веса около 1,7% между 30 и 140°C, вероятно по причине остаточной влаги/растворителя, что

свидетельствует о том, что пируват Соединения 1 является безводной формой. Широкая эндотерма наблюдалась при наступлении 157°C с соответствующей потерей веса около 11,4%, что соответствует около 0,85 молей пировиноградной кислоты. Предполагается, что при плавлении материала пировиноградная кислота пропадает, а материал разлагается.

[0404] Гигроскопичность и сорбционные свойства пирувата Соединения 1 определяли с использованием Динамической Сорбции Пары (DVS). Образец высушивали при RH 0% до проведения цикла сорбции и десорбции. Изотерма (ФИГ. 53D) показала, что общее увеличение веса, наблюдаемое между RH 0% и RH 80% составляло 0,10% мас./мас., что указывает на то, что образец является не гигроскопичным в соответствии с Европейской Фармакопейной классификацией и менее гигроскопичным, чем обе формы (S)–малата Соединения 1 (около 0,4% мас./мас.). Между кривыми сорбции и десорбции значительного гистерезиса не наблюдалось. XRPD анализ (ФИГ. 53E) образца после DVS показал, что материал остался без изменений.

[0405] ИК–спектр с Фурье–преобразованием, полученный для материала показан на ФИГ. 53F и было показано, что он соответствует структуре материала со всеми ожидаемыми присутствующими функциональными группами. ¹H ЯМР спектр пирувата Соединения 1 соответствовал структуре и подтвердил соотношение пиков API и пиков кислоты, равное 1:1 (ФИГ. 53G).

[0406] 1:1 соль пирувата Соединения 1 представляло собой высококристаллический, негигроскопичный, безводный материал с температурой пика плавления при 183°C и растворимостью в воде около 0,133 мг/мл (pH около 3). По сравнению с малатной солью Соединения 1 соль пирувата Соединения 1 имеет более низкую молекулярную массу (что может привести к более высокой загрузке лекарственного средства по сравнению с малатной солью Соединения 1), более высокую растворимость, более низкое аспектовое соотношение, и на сегодняшний день наблюдается только одна физическая форма. Улучшенная морфология частиц/аспектовое соотношение могут привести к улучшению фильтруемости и свойств текучести по сравнению с малатной солью Соединения 1. Пируват хорошо переносимый *in vivo* так как является естественным человеческим метаболитом.

[0407] **Пример 14.** Получение глутарата Соединения 1 (Форма 20)

С затравкой:

[0408] Соединение 1 (1000 мг), ацетонитрил (10 мл), и глутаровая кислота (275 мг, 1.05 экв) были добавлены в стеклянный сосуд и нагреты до 50°C. Смесь была затравлена глутаратом Соединения 1 и перемешана в течение 30 минут при 50°C. Смесь была очень вязкой, поэтому дополнительно добавляли 3 мл ацетонитрила, перемешивали в течение 3 часов, охлаждали до температуры окружающей среды, и перемешивали дополнительно в течение 16–20 часов. Образец был удален из смеси, и твердые вещества выделяли центрифужной фильтрацией для проверки завершения реакции. Образцы были проанализированы с помощью анализа XRPD.

[0409] Остаток материала выделяли с помощью фильтрации и промывали ацетонитрилом (1 мл). Твердые вещества были высушены на воздухе в воронке фильтра. (Выход: 1,145 г, 91%)

Без затравки:

[0410] Соединение 1 (100 мг), ацетонитрил (1.5 мл), и глутаровая кислота (27,62 мг) были загружены в сосуд и нагреты до 50°C в течение 1 часа. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 96 ч. Все время эксперимент оставался в виде суспензии. Твердые вещества были собраны с помощью центрифужной фильтрации и проанализированы XRPD.

[0411] XRPD анализ (ФИГ. 54А) показал, что соль была очень кристаллической. Оптическая микроскопия подтвердила кристалличность солей, показывая двойное лучепреломление частиц неправильной формы.

[0412] Термограмма DSC, полученная для глутарата Соединения 1, показана на ФИГ. 54В. Термограмма показала одну эндотерму при достижении около 176°C, которая была приписана расплаву. Термический анализ с помощью TG/DTA (ФИГ. 54С) показал небольшую потерю веса около 0,5% между 30 и 160°C, вероятно по причине остаточной влаги/растворителя, что свидетельствует о том, что глутарат Соединения 1 является безводной формой. Эндотерма наблюдалась при достижении 175°C, с соответствующей потерей веса 0,5%.

[0413] Гигроскопичность и сорбционные свойства глутарата Соединения 1 определяли с использованием Динамической Сорбции Пара (DVS). Образец высушивали при RH 0% до проведения цикла сорбции и десорбции. Изотерма (ФИГ. 54D) показала, что общее увеличение веса, наблюдаемое между RH 0% и RH 80% составляло 0,08% мас./мас., что указывает на то, что образец является не гигроскопичным в соответствии с Европейской Фармакопейной классификацией и менее гигроскопичным, чем обе формы (S)-малата Соединения 1 (около 0,4% мас./мас.). Низкий прирост веса был отражен в слегка зашумленных данных. Между кривыми сорбции и десорбции значительного гистерезиса не наблюдалось. XRPD анализ (ФИГ. 54E) образца после DVS показал, что материал остался без изменений.

[0414] ИК-спектр с Фурье-преобразованием, полученный для материала показан на ФИГ. 54F и было показано, что он соответствует структуре материала со всеми ожидаемыми присутствующими функциональными группами. ¹H ЯМР спектроскопия (ФИГ. 54G) показала, что материал соответствует структуре (API:кислота, 1:1).

[0415] 1:1 соль глутарата Соединения 1 представляла собой высококристаллический, негигроскопичный, безводный материал с температурой пика плавления при 178°C и растворимостью в воде около 0,016 мг/мл (pH около 3). По сравнению с малатной солью Соединения 1, соль глутарата Соединения 1 имеет более низкую гигроскопичность, более низкое аспектовое соотношение, и на сегодняшний день наблюдается только одна физическая форма. Улучшенная морфология частиц/аспектовое соотношение могут привести к улучшению фильтруемости и свойств текучести по

сравнению с малатной солью Соединения 1. Глутарат хорошо переносится *in vivo*, так как является естественным человеческим метаболитом.

[0416] **Пример 15.** Получение моногидрата изетионата Соединения 1 (Форма 27)

[0417] 0,07 М изетионовой кислоты раствора в воде (8,5 мл, 1,2 мол. экв.) было добавлено в стеклянный сосуд, и вода была выпарена под потоком N_2 . Соединение 1 (250 мг) и 2,5 мл ацетона/ТГФ (97:3) были добавлены. Смесь нагревали при температуре 50°C в течение 30 минут. Эксперимент медленно охлаждали до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 96 ч. Образец был удален из смеси, и твердые вещества выделяли центрифужной фильтрацией и анализировали с помощью анализа XRPD. XRPD анализ подтвердил чистый материал Формы 27. Остаток материала выделяли фильтрацией и промывали ацетоном/ТГФ (97:3) (около 1 мл), и твердые вещества сушили на воздухе в фильтровальной воронке в течение 30 минут (приблизительный выход 215 мг, 68%).

[0418] XRPD анализ (ФИГ. 55A) показал, что соль была кристаллической. Оптическая микроскопия подтвердила кристалличность солей, показывая двойное лучепреломление частиц игольчатой формы, которые легко агрегируют.

[0419] Термограмма DSC, полученная для изетионата Соединения 1 показана на ФИГ. 55B и показывает два эндотермических события, состоящих из первого теплового события с пиковой температурой около 80°C и второго теплового события с пиковой температурой около 203°C. TG/DTA след (ФИГ. 55C) также показывает две эндотермы, первая эндотерма возникает при достижении около 49°C и имеет связанную потерю веса 3%, что соответствует 1 молярному эквиваленту воды. Второе эндотермическое событие при достижении около 199°C связано с плавлением материала.

[0420] Гигроскопичность и сорбционные свойства моногидрата изетионата Соединения 1 определяли с использованием Динамической Сорбции Пары (DVS). Образец высушивали при RH 0% до проведения цикла сорбции и десорбции. Изотерма (ФИГ. 55D) показала плато содержания воды между 10 и 50% RH при около 3,0±0.1% мас./мас. (1 мол. экв.). При RH выше 50% наблюдалось увеличение гигроскопичности. Увеличение общего веса, наблюдаемое между RH 20% и RH 80% составило около 2,4% мас./мас., что означает, что гидратированная форма является гигроскопичной. Между кривыми сорбции и десорбции значительного гистерезиса не наблюдалось. XRPD анализ (ФИГ. 55E) образца после DVS показал, что материал остался без изменений.

[0421] ИК-спектр с Фурье-преобразованием, полученный для материала показан на ФИГ. 55F и было показано, что он соответствует структуре материала со всеми ожидаемыми присутствующими функциональными группами. 1H ЯМР спектр изетионата Соединения 1 соответствовал структуре и подтвердил соотношение пиков API и пиков кислоты, равное 1:1 (ФИГ. 55G.)

[0422] 1:1 моногидрата изетионат Соединения 1 представляло собой кристаллический материал с пиковой температурой плавления безводной формы при 203°C. Растворимость в воде была 0,195 мг/мл (рН около 2). По сравнению с малатной солью Соединения 1, соль моногидрата изетионата Соединения 1 имеет гораздо более

высокую растворимость.

[0423] **Пример 16.** (Эксперимент с формой кристаллизации) Температурная цикличность в ацетоне/воде (97:3, об/об)

[0424] Соль Соединения 1 (около 30 мг) была взвешена в ВЭЖХ сосуде, и добавлено 1 мл ацетона/воды (97:3, об/об). Суспензию перемешивали при 400 оборотах в минуту и подвергали 15 циклам следующего: 1) нагревание от 23°C до 53°C при 0,5°C/минут, и 2) охлаждение от 53°C до 23°C при 0,2°C/минуту. Образцы были центрифугированы, растворители были декантированы, и твердые вещества были высушены полосками фильтровальной бумаги перед анализом XRPD и оптической микроскопией.

[0425] **Пример 17.** (Эксперимент с формой кристаллизации) Диффузия паров

[0426] Ацетон/ТГФ (50:50) были добавлены в 100 мкл аликвотах к соли Соединения 1 пока почти не был достигнуто растворение. Суспензия была отфильтрована через 0,2 мкм фильтр в ВЭЖХ сосуд, и ее поместили в стеклянный сосуд, содержащий гептан. В случае глутарата Соединения 1, затравки соли глутарата были добавлены в раствор. Растворы оставляли стоять при температуре окружающей среды до тех пор, пока не наблюдалось достаточное количество твердых веществ (3–6 дней). Образцы были центрифугированы, растворители были декантированы, и твердые вещества были высушены полосками фильтровальной бумаги перед анализом XRPD и оптической микроскопией. Соль Соединения 1 (около 20 мг) была добавлена в ВЭЖХ сосуд, и твердое вещество растворяли в 200 мкл ТГФ/H₂O (80:20). Сосуд помещали без крышки в стеклянный сосуд, содержащий ацетон. Твердые вещества собирали путем декантации растворителя и сушкой твердых веществ полосками фильтровальной бумаги. XRPD анализ и оптическая микроскопия проводились на твердых веществах.

[0427] **Пример 18.** (Эксперимент с формой кристаллизации) Медленное испарение из ацетона/ТГФ

[0428] Соли Соединения 1 (около 20 мг) растворяли в 1 мл ацетона/ТГФ (50:50). Сосуд покрывали перфорированной алюминиевой фольгой и оставляли испаряться при температуре окружающей среды. Образцы были проанализированы с помощью XRPD и оптической микроскопии.

[0429] **Пример 19.** (Эксперимент с формой кристаллизации) Суспензия в хлороформе

[0430] Пируват или глутарат Соединения 1 (около 20 мг) суспендировали в CDCl₃ (200–500 мкл) при 50°C в течение 24 часов. Для изетионата твердые вещества не присутствовали, а раствор охлаждали до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 6 дней. Твердые вещества собирали с помощью центрифугирования и декантации растворителя, и твердые вещества были высушены полосками фильтровальной бумаги. XRPD анализ и оптическая микроскопия проводились на твердых веществах.

[0431] **Пример 20.** (Эксперимент с формой кристаллизации) Суспензия в EtOH

[0432] Пируват или изетионат Соединения 1 (около 20 мг) суспендировали в EtOH (500 мкл) при 50°C в течение 24 часов, а твердые вещества были собраны центрифугированием и декантацией растворителя. Твердые вещества были высушены полосками фильтровальной бумаги. XRPD анализ и оптическая микроскопия проводились на твердых веществах. Глутарат Соединения 1 (около 20 мг) и EtOH (1 мл) были добавлены в сосуд. Был получен дисраствор. Сосуд был покрыт перфорированной алюминиевой фольгой и растворитель испарен. XRPD анализ и оптическая микроскопия проводились на твердых веществах.

[0433] **Пример 21.** Скрининг соли/сокрисстала

[0434] **Часть А:** Методики скрининга на основе растворителя

[0435] Эксперименты на основе растворителя проводились в приблизительно 40 мг стеклянных сосудах. Используемые методы подробно описаны в данном описании. Испарение, осаждение, обработка ультразвуком, и суспендирование (при температуре окружающей среды и повышенных температурах) являются хорошими методами для образования соли и были использованы в этом скрине.

[0436] **Часть В:** Эксперименты с суспензией/осаждением

[0437] Эксперименты по осаждению проводились путем смешивания API и кислоты в ТГФ/Н₂О (80:20) или ТГФ/ацетона (97:3) и выделения любых осажденных твердых веществ. Любые образцы, которые оставались в виде растворов, были выпарены, а любые твердые вещества были проанализированы с помощью XRPD. Твердые вещества, которые демонстрировали новые XRPD паттерны дополнительно анализировали с помощью ¹H ЯМР спектроскопии и TG/DTA анализа для подтверждения стехиометрии и содержания растворителя. Таблица 35 показывает результаты от экспериментов с суспензией/осаждением, проводимых в ТГФ/Н₂О (80:20). Пять экспериментов из ТГФ/Н₂О (80:20) дали осадки с уникальными кристаллическими XRPD графиками (Формы 1–5). Остальные эксперименты были выпарены, а любые твердые вещества были проанализированы с помощью ВЭЖХ. В попытке получить больше кристаллического материала твердые вещества повторно суспендировали в ТГФ, ТГФ/EtOH, или EtOH, как описано здесь, с получением Форм 15 и 16.

[0438] Таблица 35. Результаты экспериментов по осаждению в ТГФ/Н₂О (80:20)

Кислота/сокомпонент	Ррт сформирован	Испар.	XRPD (Образовавшиеся твердые вещества)	Суспензия	XRPD После суспензии
аскорбиновый	нет	да	Неупорядоченная Форма I	–	–
бензолсульфоновая	нет	да	неупорядоченный	ТГФ при 50°C	Форма 15

лимонный	да	нет	Форма 1	–	–
этансульфоновая	нет	да	неупорядоченный	ТГФ при 50°C	раствор
гликолевый	нет	да	Неупорядоченная Форма I	–	–
молочный (L)	нет	да	Форма I	–	–
малоновый	да	да	Форма 2	–	–
метансульфоновая	нет	да	очень неупорядоченный	ТГФ при 50°C	Форма 16
п-толуолсульфоновый	нет	да	неупорядоченный	ТГФ при 50°C	неупорядоченный
пироглутаминовый (L)	нет	да	неупорядоченный	ТГФ при 50°C	раствор
янтарный	нет	да	неупорядоченный		раствор
серный	да	нет	Форма 5	–	–
4-гидроксибензойный	да	нет	Форма I+аморфная	–	–
н-ацетилглицин	нет	да	неупорядоченная Форма II	–	–
этан 1,2-дисульфоновый	да	нет	Форма 4	–	–
глюконовый (D)	нет	да	неупорядоченный	ТГФ при 50°C	Форма 26
глюкуроновый (D)	нет	да	неупорядоченный	EtOH/ТГФ при 50°C	раствор
глутаровый	нет	да	неупорядоченный	ТГФ при 50°C	Форма III
изэтиновый	нет	да	Форма I	–	–
2-кетоглутаровый	нет	да	неупорядоченный	EtOH/ТГФ при 50°C	раствор
щавелевый	да	нет	Форма 3	–	–
пировиноградный	нет	да	неупорядоченный	ТГФ при	раствор

			ый	50°C	
эритритол	нет	да	Форма I+эритрит	–	–
лизин (L)	нет	да	Форма I и Форма II	–	–
никотинамид	нет	да	Форма I	–	–
триметамин	нет	да	Форма I, II и триметамин	EtOH при 60°C	раствор
мочевина	нет	да	Форма I	–	–
ксилит	нет	да	Форма I+дополнитель ные пики	EtOH при 60°C	Форма III

[0439] В Таблице 36 приведены результаты экспериментов с осаждением/суспензией, которые проводились в ТГФ/ацетоне (97:3). Твердые вещества извлекали с помощью центрифугирования, декантации растворителей, и сушили с помощью фильтровальной бумаги перед анализом с помощью XRPD. Эксперименты, которые не содержали твердого вещества после 16 часов были выпарены, и твердые вещества были проанализированы с помощью XRPD. Формы 1, 6–14, и 27 были изолированы из этих экспериментов.

[0440] Таблица 36: результаты экспериментов по осаждению в ТГФ/ацетоне (97:3)

Кислота/сокомпонент	Нагрет до 50 °C	Растворенный	Твердые вещества а 16 часов?	Испар.	XRPD	Тип реакции
аскорбиновый	да	да	Нет	да	–	испар.
бензолсульфоновая	да	нет	Да	–	Форма 6	суспензия
лимонный	нет	да	Нет	да	Форма 1	испар.
этансульфоновая	да	нет	Да	–	Форма 8	суспензия
гликолевый	да	да	Нет	да	Форма III	испар.
молочный (L) (1M)	да	да	Нет	да	Форма III	испар.
малоновый	да	нет	Да	–	Форма 8	суспензия

метансульфоновая	да	нет	Да	–	Форма 9	суспензия
п-толуолсульфоно-	да	нет	Да	–	Форма 10	суспензия
пироглутаминовый (L)	да	да	Нет	да	неупорядоченная Форма III	испар.
янтарный	да	да	Нет	да	неупорядоченный Форма III	испар.
серный (1M)	да	нет	Да	–	Форма 11	суспензия
4-гидроксibenзойный	нет	нет	Да	–	Форма III	суспензия
н-ацетилглицин	да	да	слабый ppt	–	Форма III+N-ацетилглицин	pptn.
этан 1,2-дисульфоновый	да	нет	Да	–	Форма 12	суспензия
глюконовый (D)	да	почти	слабый ppt	–	Неупорядоченная Форма III	суспензия
глюкуроновый (D)	да	почти	Да	–	Форма III+глюкуроновый	суспензия
глутаровый	да	да	Нет	да	Форма III	испар.
изэтиновый	да	нет	Да	–	Форма 27	суспензия
2-кетоглутаровый	нет	да	Нет	да	неупорядоченный	испар.
щавелевый	да	нет	Да	–	Форма 13	суспензия

						я
пировиноградный	да	да	Нет	да	Форма 14	испар.
эритритол	да	да	слабый ppt	–	Форма III+эритрит	pptn.
лизин (L)	да	почти	Да	–	Форма III+неупоря доченный	суспензи я
никотинамид	да	да	Нет	да	Форма III	испар.
триметамин	да	да	слабый ppt	–	Форма III	pptn.
мочевина	да	да	Нет	да	Форма III	испар.
ксилит	да	да	слабый ppt	–	Форма III	pptn.

[0441] **Часть С:** Солеобразования с использованием 0,5 молярных эквивалентов сокомпонента

[0442] Солеобразования проводились как подробно указано здесь с использованием 2:1 эквивалентов API:кислоты/сокомпонента. Формы 11 и 12 были изолированы из этих экспериментов. ¹H ЯМР спектроскопия Форм 11 и 12 подтвердила соотношение 2:1 API к кислоте.

[0443] Таблица 37. Результаты скрининга от 2:1 (API:кислота) экспериментов стехиометрии в ТГФ/ацетоне (97:3)

Кислота	Результаты исследования	XRPD
лимонная	суспензия на всех этапах	Форма III+Тип 1
серная (0,5M)	растворяется и осаждается	Форма 11
этан 1,2-дисульфоновый	суспензия на всех этапах	Форма 12
2-кетоглутаровый	суспензия на всех этапах	Форма III+дополнительные пики
щавелевая	суспензия на всех этапах	Форма III+Форма 13
пировиноградная	суспензия на всех этапах	Форма III+дополнительные пики

[0444] **Часть D:** Солеобразование с жидкой кислотой и Соединением 1

[0445] Реакции Соединения 1 в жидкой кислоте в отсутствие растворителя не давали никаких солей. Таким образом, был добавлен ацетонитрил, и смеси суспендировали дополнительно в течение 16 часов. Формы 5, 25, и 26 (сульфат, мезилат и

глюконат) были изолированы из этих реакций.

[0446] Таблица 38: Результаты скрининга от солеобразований с жидкими кислотами

Кислота	Растворитель	Результат	XRPD
этансульфоновая	отсутствует	твердое вещество	Форма III
молочная (L) (1M)	отсутствует	твердое вещество	Форма III+аморфная
метансульфоновая	отсутствует	твердое вещество	Форма III+Тип 9
серная (0,5M)	отсутствует	твердое вещество	аморфный+беспорядочный
глюконовая (D)	отсутствует	твердое вещество	Форма III
пировиноградная	отсутствует	твердое вещество	Форма III+аморфная
этансульфоновая	ацетонитрил	твердое вещество	Тип 18
молочная (L) (1M)	ацетонитрил	твердое вещество	Форма I (PS)
метансульфоновая	ацетонитрил	твердое вещество	Форма 25
серная (0,5M)	ацетонитрил	твердое вещество	Форма 5
глюконовый (D)	ацетонитрил	твердое вещество	Форма 26
пировиноградная	ацетонитрил	твердое вещество	Форма 14 (PS) + дополнительные пики

[0447] **Часть Е: Соникация**

[0448] Таблица 39 показывает результаты солеобразования при обработке ультразвуком. Формы 6, 9, 10, 12, 14, 17, 18, 19, 20, 21, 22 и 26 были выделены из этих экспериментов.

[0449] Таблица 39. Скрининг результатов экспериментов по обработке ультразвуком

Кислота	Растворитель	XRPD
----------------	---------------------	-------------

аскорбиновая	CH ₃ CN	Форма III+аскорбиновая кислота
	CH ₃ CN/H ₂ O (87:13)	Форма III+аморфная
бензолсульфоновая	CH ₃ CN	Форма 6
	CH ₃ CN/H ₂ O (87:13)	Форма 6+дополнительные пики
лимонная	CH ₃ CN	Неупорядоченная форма III+Форма 1 (небольшое количество)
	CH ₃ CN/H ₂ O (87:13)	Форма 1 неупорядоченная
этансульфоновая	CH ₃ CN	Форма 18
	CH ₃ CN/H ₂ O (87:13)	сильно беспорядочный
гликолевый	CH ₃ CN	Форма III
	CH ₃ CN/H ₂ O (87:13)	Форма III
молочная (L) (1M)	CH ₃ CN	Форма III
	CH ₃ CN/H ₂ O (87:13)	Форма III
малоновая	CH ₃ CN	Форма III (PS) + новые пики
	CH ₃ CN/H ₂ O (87:13)	Форма III (слабая)
метансульфоновая	CH ₃ CN	Форма 9
	CH ₃ CN/H ₂ O (87:13)	слабая
п-толуолсульфоновый	CH ₃ CN	Форма 10
	CH ₃ CN/H ₂ O (87:13)	Форма 22
пироглутаминовый (L)	CH ₃ CN	Форма III
	CH ₃ CN/H ₂ O (87:13)	Форма III (слабая)
янтарная	CH ₃ CN	Форма 17
	CH ₃ CN/H ₂ O (87:13)	Форма III
серная (0,5M)	CH ₃ CN	Форма 21
	CH ₃ CN/H ₂ O (87:13)	неупорядоченный
4-гидроксibenзойный	CH ₃ CN	Форма III+дополнительные пики
	CH ₃ CN/H ₂ O (87:13)	Форма III+дополнительные пики
н-ацетилглицин	CH ₃ CN	Форма III+N-ацетилглицин
	CH ₃ CN/H ₂ O (87:13)	Форма III
этан 1,2-дисульфоновый	CH ₃ CN	Форма 12
	CH ₃ CN/H ₂ O (87:13)	Форма 12
глюконовый (D)	CH ₃ CN	Форма 26
	CH ₃ CN/H ₂ O (87:13)	аморфный
глюкуроновая (D)	CH ₃ CN	Форма III+глюконовая

	CH ₃ CN/H ₂ O (87:13)	неупорядоченный
глутаровый	CH ₃ CN	Форма 20+Форма III
	CH ₃ CN/H ₂ O (87:13)	Форма 20+Форма III
изэтиновый	CH ₃ CN	Форма 19
	CH ₃ CN/H ₂ O (87:13)	неупорядоченный
2-кетоглутаровый	CH ₃ CN	Форма III
	CH ₃ CN/H ₂ O (87:13)	Форма III
щавелевая	CH ₃ CN	Форма III
	CH ₃ CN/H ₂ O (87:13)	Форма III
пировиноградная	CH ₃ CN	Форма 14
	CH ₃ CN/H ₂ O (87:13)	неупорядоченный
эритритол	CH ₃ CN	Форма III+эритрит
	CH ₃ CN/H ₂ O (87:13)	Форма III
лизин (L)	CH ₃ CN	Форма III
	CH ₃ CN/H ₂ O (87:13)	Форма III
никотинамид	CH ₃ CN	Форма III+никотинамид
	CH ₃ CN/H ₂ O (87:13)	Форма III+никотинамид
триметамин	CH ₃ CN	Форма III+триметамин
	CH ₃ CN/H ₂ O (87:13)	Форма III
мочевина	CH ₃ CN	Форма III
	CH ₃ CN/H ₂ O (87:13)	Форма III
ксилит	CH ₃ CN	Форма III
	CH ₃ CN/H ₂ O (87:13)	Форма III

[0450] **Пример 22.** Эксперименты со стрессом, вызванным повышенной влажностью

[0451] Соли Соединения 1 были подвергнуты стрессу при 40°C/относительной влажности 75% в течение примерно 7 дней и проанализированы с помощью XRPD для определения физической стабильности при повышенной относительной влажности. Изменение веса также было записано (см. Таблицу 40). Формы 1, 2, 6, 9–14, 16, 19, 21, 22, 24 и 27 показали небольшие изменения веса и отсутствие изменения формы с помощью XRPD анализа, что указывает на то, что эти соли относительно устойчивы к высокой относительной влажности. Формы 5, 7, 15, 17, 18, 25 и 26 показали большие изменения веса и/или изменения физической формы после воздействия влажности. Оксалат Соединения 1 (Форма 3) имел потерю веса 43,17%, но без изменения формы с помощью XRPD анализа, предполагая, что соль содержала большое количество поверхностного растворителя и/или воды.

[0452] Таблица 40: результаты экспериментов по определению влажности

Форма	Кислота	% Изменения веса	XRPD
1	лимонная	-0,94	Форма 1
2	малоновая	+1,02	Форма 2
3	щавелевая	-43,17	Форма 3
5	серная (0,5М)	-51,79	неупорядоченный
6	бензолсульфоновая	-1,37	Форма 6
7	этансульфоновая	-0,90	Форма 4
9	метансульфоновая	-0,82	Форма 9
10	п-толуолсульфоновая	-0,09	Форма 10
11	серная (0,5М)	-1,54	Форма 11
12	этан 1,2-дисульфоновый	+0,74	Форма 12
13	щавелевая	-0,41	Форма 13+ПС
14	пировиноградная	-0,98	Форма 14
15	бензолсульфоновая	-22,01	сильно беспорядочный
16	метансульфоновая	+0,85	Форма 16
17	янтарная	-46,46	Форма 23
18	этансульфоновая	+10,35	сильно беспорядочный
19	изэтиновая	+2,02	Форма 19
20	глутаровая	+0,06	Форма 20+Форма III
21	серная (0,5М)	+0,02	Форма 21
22	п-толуолсульфоновая	-0,25	Форма 22
24	малоновая	+0,22	Форма 24
25	метансульфоновая	+6,71	сильно беспорядочный
26	глюконовая (D)	+2,52	сильно беспорядочный
27	изэтиновая	-1,70	Форма 27

[0453] **Пример 23.** Исследования кристаллической формы выбранных солей Соединения 1

[0454] Исследования внутри кристаллической формы проводились в каждой из выбранных солей с использованием множества экспериментов, включая температурную цикличность, диффузию пара, медленное испарение, и эксперименты с суспензией.

[0455] Часть А: Эксперименты с кристаллической формой на пирувате Соединения 1 (Форма 14)

[0456] Пируват Соединения 1 (Форма 14) образуется в результате осаждения

Соединения 1 и пировиноградной кислоты в ТГФ/ацетоне, состоящего из мелких частиц неправильной формы. Попытки увеличить размер частиц были предприняты с помощью температурной цикличности, диффузии пара, суспендирования и медленного испарения. Твердые вещества были проанализированы с помощью XRPD анализа после восстановления. Суспендирование в этаноле давало Соединение 1 (Форма III), а диффузия пара в ацетоне/ТГФ с гептаном давала выход твердых веществ со слабой/аморфной дифрактограммой XRPD. Температурная цикличность в ацетоне/воде увеличила размер частиц. Диффузия паром с использованием ТГФ/воды (80:20) в качестве растворителя и ацетон в качестве антирастворителя давала выход очень больших кристаллов. Суспендирование в хлороформе и испарение из ацетона/ТГФ не вызвали существенных изменений в кристаллической форме.

[0457] Часть В: Эксперименты с кристаллической формой на глутарате Соединения 1 (Форма 20)

[0458] Глутарат Соединения 1 (Форма 20) образуется из суспензии Соединения 1 и глутаровой кислоты в ацетонитриле, состоящем из мелких частиц неправильной формы. Попытки увеличить размер частиц были предприняты с помощью температурной цикличности, диффузии пара, суспендирования и медленного испарения. Твердые вещества оставались в Форме 20, за исключением твердых веществ, выделенных из суспендирования в этаноле, что давало выход материала Формы III. Температурная цикличность в ацетоне/воде (97:3% об/об) значительно увеличила размер частиц и наблюдались крупные блокоподобные частицы (30–50 мкм). При диффузии паров с использованием ацетона/ТГФ (50:50) в качестве растворителя и гептана в качестве антирастворителя образуются более крупные частицы эллиптической формы, которые могут улучшить фильтруемость. Суспендирование в хлороформе, медленное испарение из ацетона/ТГФ, и диффузия пара с использованием ТГФ/Н₂O (80:20) в качестве растворителя и ацетона в качестве антирастворителя не показали значительного изменения в кристаллической форме.

[0459] Часть С: Эксперименты с кристаллической формой на моногидрате изетионата Соединения 1 (Форма 27)

[0460] Изетионат Соединения 1 (Форма 27) выделен из суспензии Соединения 1 и изетионовой кислоты в ацетоне/ТГФ, состоящей из иглоподобных частиц. Попытки увеличить размер частиц были предприняты с помощью температурной цикличности, диффузии пара, суспендирования и медленного испарения. Твердые вещества были проанализированы с помощью XRPD анализа после восстановления. Материал Формы 27 был извлечен только из двух экспериментов: температурная цикличность в ацетоне/воде и диффузия пара в ТГФ/воде с ацетоном. Температурная цикличность слегка увеличила размер игл и также дала несколько крупных блокоподобных частиц. Диффузия пара из ТГФ/водного (80:20) растворителя с использованием ацетона в качестве антирастворителя приводит к образованию более длинных иглоподобных частиц, что может вызвать трудности при фильтрации. Новый график наблюдался при суспендировании в EtOH, и ¹H

ЯМР показывает, что это сольват этанола соли. При диффузии паров с использованием ацетона/ТГФ (50:50) в качестве растворителя и гептана в качестве антирастворителя образуются твердые частицы с новым XRPD паттерном. ¹H ЯМР спектроскопия показала, что материал будет связан со свободным основанием. Медленное испарение из ацетона/ТГФ (50:50) давало твердые вещества Формы III.

ДРУГИЕ ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Вышеизложенное описание было раскрыто более подробно с помощью иллюстрации и примера в целях ясности и понимания. Изобретение было описано со ссылкой на различные конкретные и предпочтительные варианты осуществления и методики. Однако следует понимать, что могут быть сделаны многие изменения и модификации, оставаясь в пределах сущности и объема изобретения. Для специалиста в данной области техники будет очевидно, что изменения и модификации могут быть осуществлены в рамках объема прилагаемой формулы изобретения. Следовательно, следует понимать, что приведенное выше описание предназначено для иллюстрации, а не для ограничения. Следовательно, объем изобретения должен быть определен не со ссылкой на вышеприведенное описание, а вместо этого должен быть определен со ссылкой на следующую прилагаемую формулу изобретения вместе с полным объемом эквивалентов, на которые имеет право такая формула изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Кристаллические твердые соли $N-\{4-[(6,7\text{-диметоксихинолин-4-ил)окси}]фенил\}-N'-(4\text{-фторфенил})$ циклопропан-1,1-дикарбоксамида (Соединение 1), где соли выбраны из группы, состоящей из:

$N-\{4-[(6,7\text{-диметоксихинолин-4-ил)окси}]фенил\}-N'-(4\text{-фторфенил})$ циклопропан-1,1-дикарбоксамида (Соединение 1) • пирувата;

$N-\{4-[(6,7\text{-диметоксихинолин-4-ил)окси}]фенил\}-N'-(4\text{-фторфенил})$ циклопропан-1,1-дикарбоксамида (Соединение 1) • глутарата; и

$N-\{4-[(6,7\text{-диметоксихинолин-4-ил)окси}]фенил\}-N'-(4\text{-фторфенил})$ циклопропан-1,1-дикарбоксамида (Соединение 1) • изетионата моногидрата.

2. Кристаллическое твердое вещество $N-\{4-[(6,7\text{-диметоксихинолин-4-ил)окси}]фенил\}-N'-(4\text{-фторфенил})$ циклопропан-1,1-дикарбоксамида (Соединение 1) • пируват по п. 1, отличающееся Формой 14, в которой кристаллическое твердое вещество содержит Соединение 1 и пируват в молярном соотношении 1:1.

3. Кристаллическое твердое вещество Соединения 1 • пируват, отличающееся Формой 14, в соответствии с п. 2, в котором Форма 14 отличается одним или более пиками на XRPD графике, выбранными из группы, состоящей из 7,84, 8,81, 11,58, 15,67, 16,30, 16,55, 17,67, 17,92, 18,00, 18,20, 18,62, 19,66, 20,54, 20,75, 23,84, 26,35 и 26,42 градусов по шкале 2-тета.

4. Кристаллическое твердое вещество Соединения 1 • пируват, отличающееся Формой 14, в соответствии с п. 2 или п. 3, в котором Форма 14 отличается пиками при 8,81, 11,58, 17,67, 18,00, 23,84 и 26,35 градусах по шкале 2-тета в спектре рентгеновской порошковой дифрактометрии.

5. Кристаллическое твердое вещество Соединения 1 • пируват, отличающееся Формой 14, в соответствии с любым из пп. 2-4, в котором Форма 14 отличается XRPD графиком в соответствии с ФИГ. 5.

6. Кристаллическое твердое вещество Соединения 1 • пируват, отличающееся Формой 14, в соответствии с п. 2, в котором Форма 14 отличается тепловым событием с пиковой температурой около 183°C на термограмме дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), зарегистрированной при 10°C/мин.

7. Кристаллическое твердое вещество Соединения 1 • пируват, отличающееся Формой 14, в соответствии с п. 2, в котором Форма 14 отличается широкой эндотермой при начальной температуре около 157°C с соответствующей потерей веса около 11,4% если измерять с помощью термогравиметрического дифференциального термического анализа (TG/DTA).

8. Кристаллическое твердое вещество Соединения 1 • пируват, отличающееся Формой 14, в соответствии с п. 2, в котором Форма 14 отличается общим приростом веса между относительной влажностью 0% и относительной влажностью 80% около 0,10% мас./мас., если измерять динамической сорбцией пара (DVS).

9. Кристаллическое твердое вещество $N-\{4-[(6,7\text{-диметоксихинолин-4-ил)окси}]фенил\}-N'-(4\text{-фторфенил})$ циклопропан-1,1-дикарбоксамида (Соединение 1) • пируват по п. 1, отличающееся Формой 14, в которой кристаллическое твердое вещество содержит Соединение 1 и пируват в молярном соотношении 1:1.

ил)окси]фенил}-N'-(4-фторфенил) циклопропан-1,1-дикарбоксиамида (Соединение 1) • глутарат по п. 1, отличающееся Формой 20, в котором кристаллическое твердое вещество содержит Соединение 1 и глутарат в молярном соотношении 1:1.

10. Кристаллическое твердое вещество Соединения 1 • глутарат, отличающееся Формой 20, в соответствии с п. 9, в котором Форма 20 отличается одним или более пиками в спектре рентгеновской порошковой дифрактометрии, выбранными из группы, состоящей из 8,06, 11,77, 19,97, 20,21, 22,27, 23,11, 23,17, 25,81, 25,87, 26,00 и 26,06 градусов на шкале 2-тета.

11. Кристаллическое твердое вещество Соединения 1 • глутарат, отличающееся Формой 20, в соответствии с п. 9 или п. 10, в котором Форма 20 отличается пиками при 8,06, 11,77, 20,21, 22,27, 23,11, 25,81, 25,87 и 26,00 градусах на шкале 2-тета на спектре рентгеновской порошковой дифрактометрии.

12. Кристаллическое твердое вещество Соединения 1 • глутарат, отличающееся Формой 20, в соответствии с любым из пп. 9–11, в котором Форма 20 отличается XRPD графиком в соответствии с ФИГ. 7.

13. Кристаллическое твердое вещество Соединения 1 • глутарат, отличающееся Формой 20, в соответствии с п. 9, в котором Форма 20 отличается термальным событием с пиковой температурой около 176°C на термограмме дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), зарегистрированной при 10°C/мин.

14. Кристаллическое твердое вещество Соединения 1 • глутарат, отличающееся Формой 20, в соответствии с п. 9, в котором Форма 20 отличается эндотермом при начальной температуре около 175°C, с соответствующей потерей веса около 0,5% как измерено с помощью термогравиметрического дифференциального термического анализа (TG/DTA).

15. Кристаллическое твердое вещество Соединения 1 • глутарат, отличающееся Формой 20, в соответствии с п. 9, в котором Форма 20 отличается общим приростом веса между относительной влажностью 0% и относительной влажностью 80% около 0,08% мас./мас., если измерять с помощью динамической сорбции пара (DVS).

16. Кристаллическое твердое вещество N-{4-[(6,7-диметоксихинолин-4-ил)окси]фенил}-N'-(4-фторфенил) циклопропан-1,1-дикарбоксиамида (Соединение 1) • изетионата моногидрат по п. 1, отличающееся Формой 27, в которой кристаллическое твердое вещество содержит Соединение 1 и изетионат в молярном соотношении 1:1.

17. Кристаллическое твердое вещество Соединения 1 • глутарат, отличающееся Формой 27, в соответствии с п. 16, в котором Форма 27 отличается одним или более пиками в спектре рентгеновской порошковой дифрактометрии, выбранными из группы, состоящей из 6,56, 12,39, 12,59, 13,14, 16,57, 17,55, 21,68, 23,66, 24,33, 26,09, 26,53, 26,69 и 27,40 градусов на шкале 2-тета.

18. Кристаллическое твердое вещество Соединения 1 • изетионата моногидрат, отличающееся Формой 27, в соответствии с п. 16 или п. 17, в котором Форма 27 отличается пиками при 12,39, 12,59, 17,55, 21,68, 23,66, 24,33 и 26,09 градусах на шкале 2-

тета в спектре рентгеновской порошковой дифрактометрии.

19. Кристаллическое твердое вещество Соединения 1 • глутарат, отличающееся Формой 27, в соответствии с любым из пп. 16–18, в котором Форма 27 отличается XRPD графиком в соответствии с ФИГ. 9.

20. Кристаллическое твердое вещество Соединения 1 • изетионата моногидрат, отличающееся Формой 27, в соответствии с п. 16, в котором Форма 27 отличается первым термальным событием с пиковой температурой около 80°C и вторым термальным событием с пиковой температурой около 203°C на термограмме дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), зарегистрированной при 10°C/мин.

21. Кристаллическое твердое вещество Соединения 1 • изетионата моногидрат, отличающееся Формой 27, в соответствии с п. 16, в котором Форма 27 отличается первой эндотермой при начальной температуре около 49°C, с соответствующей потерей веса около 3%, и второй эндотермой при начальной температуре около 196°C, без соответствующей потери веса, если измерять с помощью термогравиметрического дифференциального термического анализа (TG/DTA).

22. Кристаллическое твердое вещество Соединения 1 • изетионата моногидрат, отличающееся Формой 27, в соответствии с п. 16, в котором Форма 27 отличается общим увеличением веса между относительной влажностью 20% и относительной влажностью 80% около 2,4% мас./мас., если измерять динамической сорбцией пара (DVS).

23. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество по существу чистой кристаллической твердой формы соли Соединения 1, как указано в любом из пп. 1–22, и фармацевтически приемлемый носитель.

24. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество смеси кристаллических твердых форм соли Соединения 1 по любому из пп. 1–22 и фармацевтически приемлемый носитель.

25. Способ лечения рака, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества кристаллической твердой формы соли Соединения 1 по любому из пп. 1–22.

26. Способ лечения рака, включающий введение субъекту фармацевтической композиции по любому из пп. 23–24.

27. Способ по любому из пп. 25–26, в котором рак выбран из рака щитовидной железы, рака желудка, желудочной карциномы, рака почек, рака печени, карциномы яичника, карциномы шейки матки, рака мочевого пузыря, рака толстой кишки, рака тонкого кишечника, рака головного мозга, рака легких, рака костей, рака предстательной железы, карциномы поджелудочной железы, рака кожи, рака костей, лимфомы, солидных опухолей, болезни Ходжкина, или неходжкинской лимфомы.

28. Способ по п. 27, в котором рак щитовидной железы представляет собой медуллярный рак щитовидной железы.

29. Способ по п. 27, в котором рак почки представляет собой почечноклеточную карциному.

30. Способ по п. 27, в котором рак печени представляет собой гепатоклеточную карциному.

31. Способ по п. 27, в котором рак мозга представляет собой астроцитарную опухоль.

32. Способ по п. 31, в котором астроцитарная опухоль выбрана из глиобластомы, гигантоклеточной глиобластомы и глиосаркомы.

33. Способ по п. 32, в котором глиобластома содержит олигодендроглиальные компоненты.

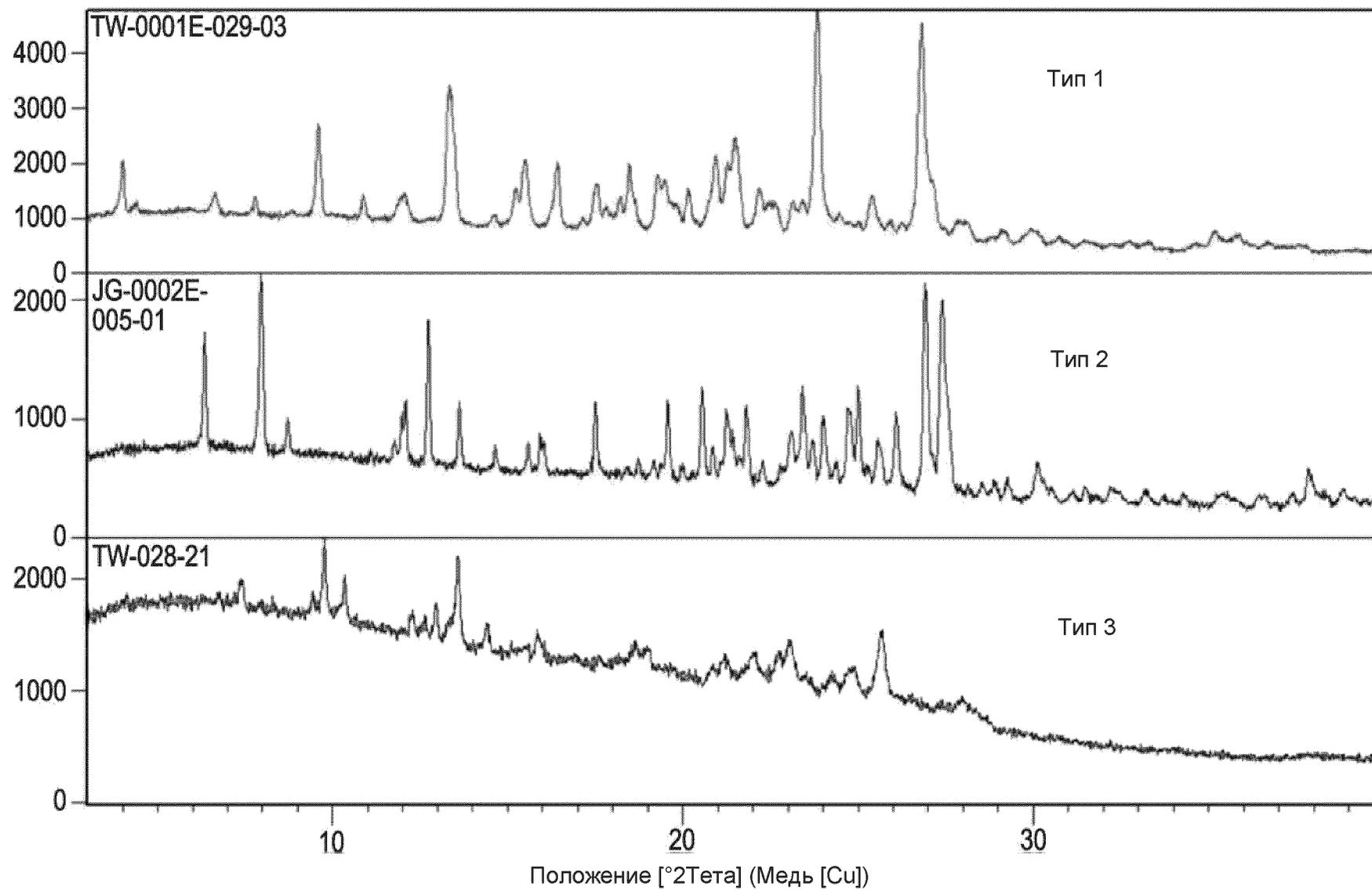
34. Способ по п. 27, в котором рак легких представляет собой немелкоклеточный рак легких.

35. Способ по п. 27, в котором рак предстательной железы представляет собой кастрационно-резистентный рак предстательной железы.

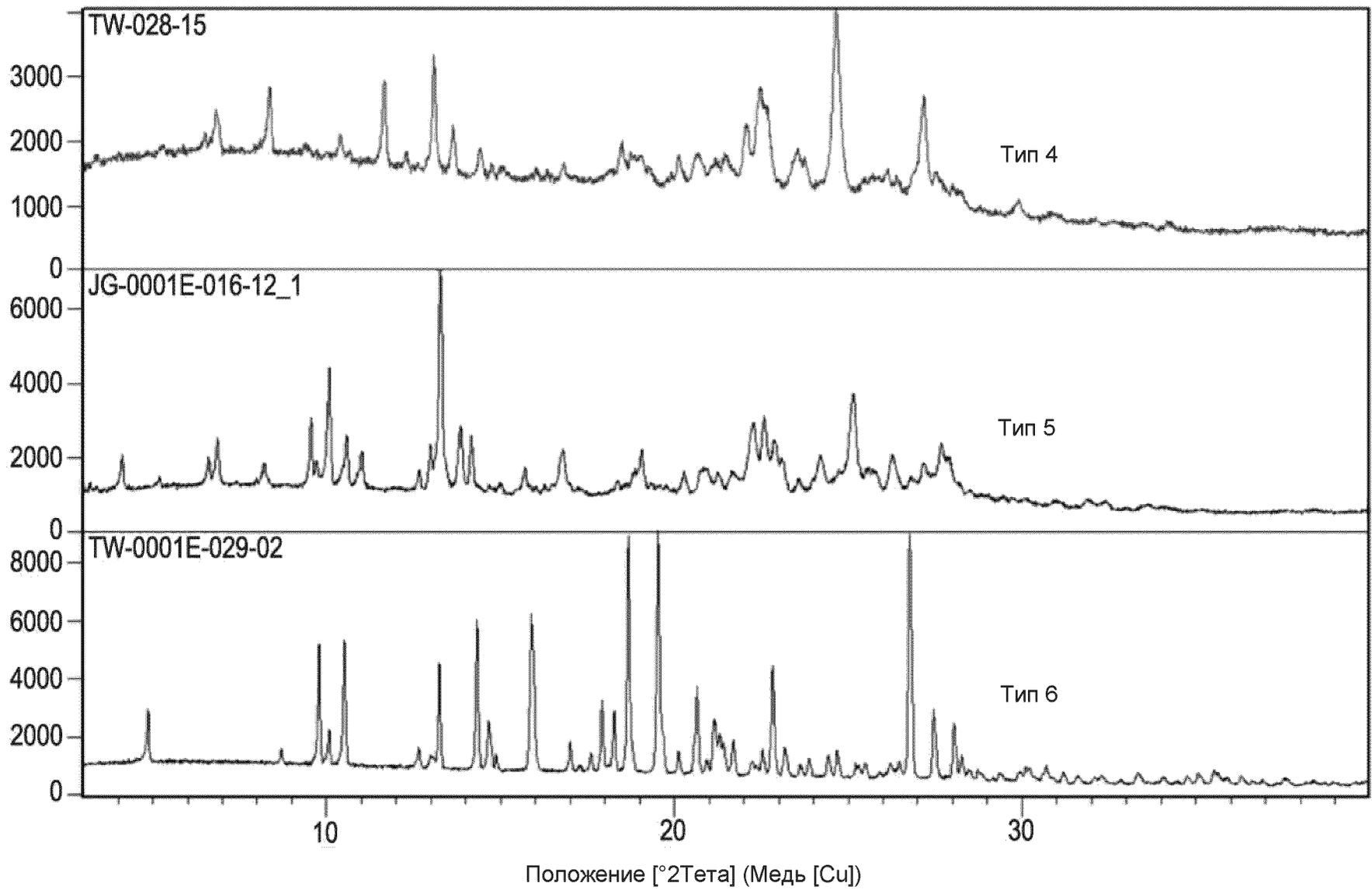
36. Способ лечения заболеваний или расстройств, связанных с неконтролируемой, аномальной и/или нежелательной клеточной активностью вследствие избыточной экспрессии cMET или RET, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одной твердой формы Соединения 1 по любому из пп. 1–22.

37. Способ лечения заболеваний или расстройств, связанных с неконтролируемой, аномальной и/или нежелательной клеточной активностью вследствие избыточной экспрессии cMET или RET, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по любому из пп. 1–22.

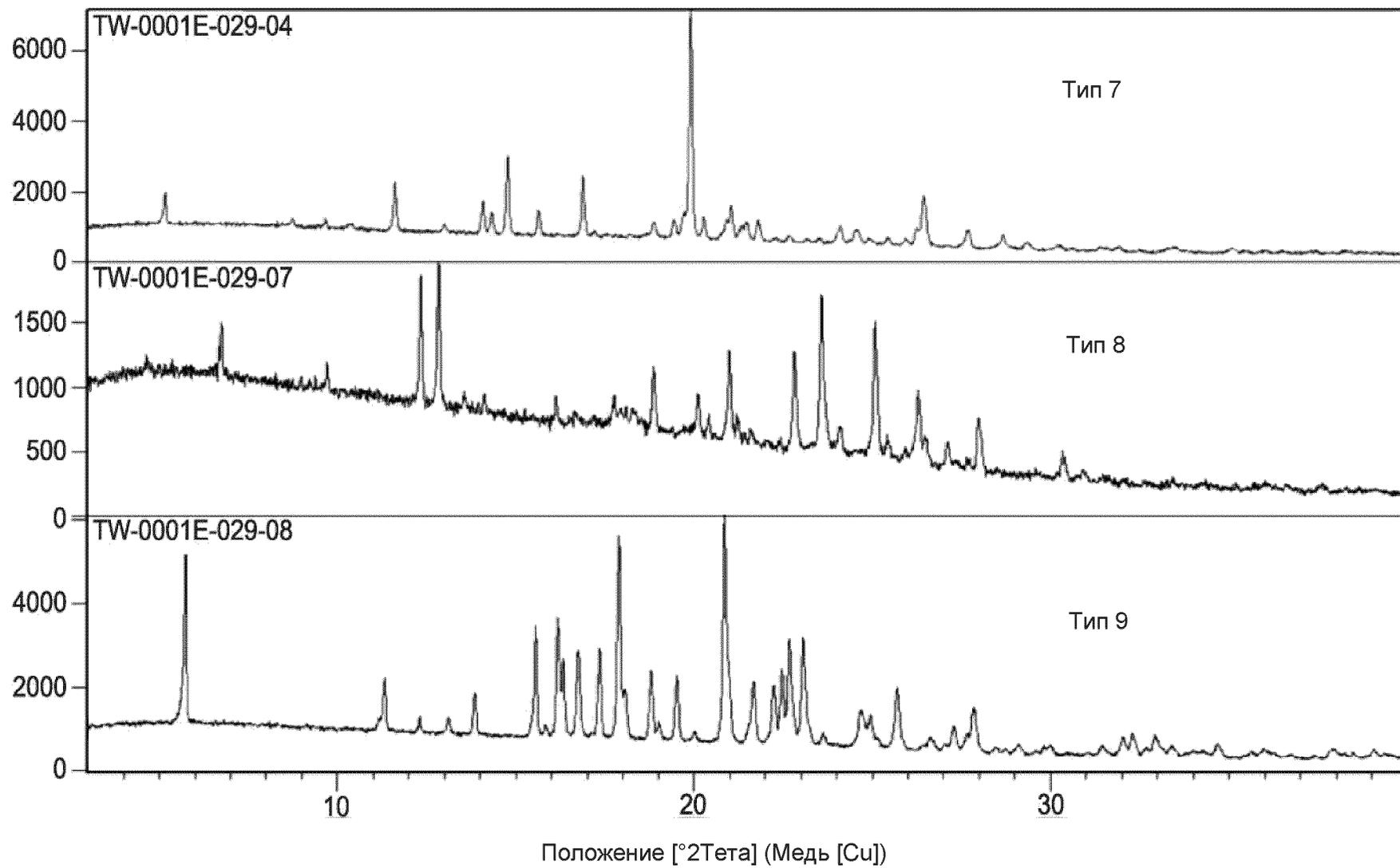
По доверенности



Фиг. 1

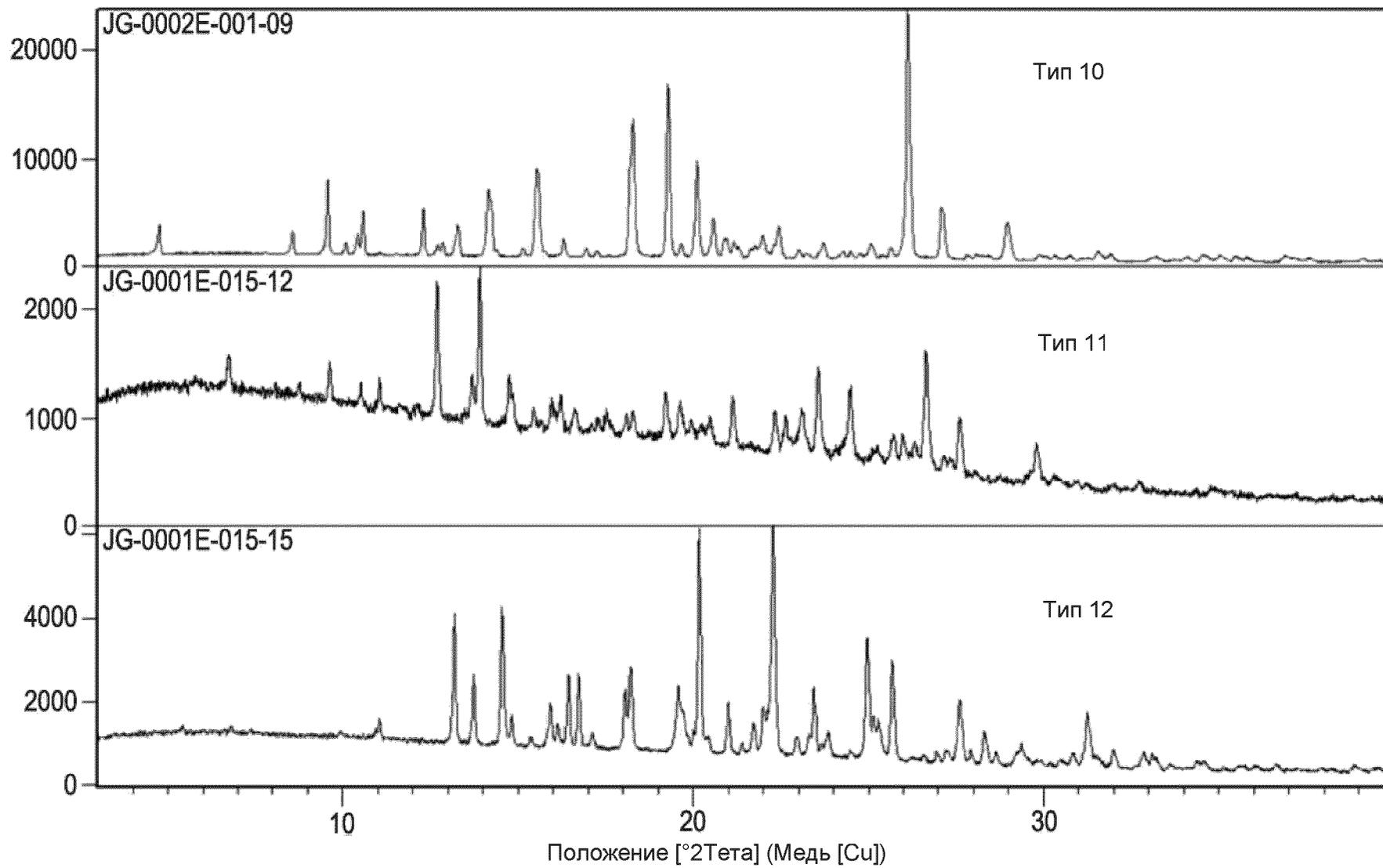


Фиг. 2



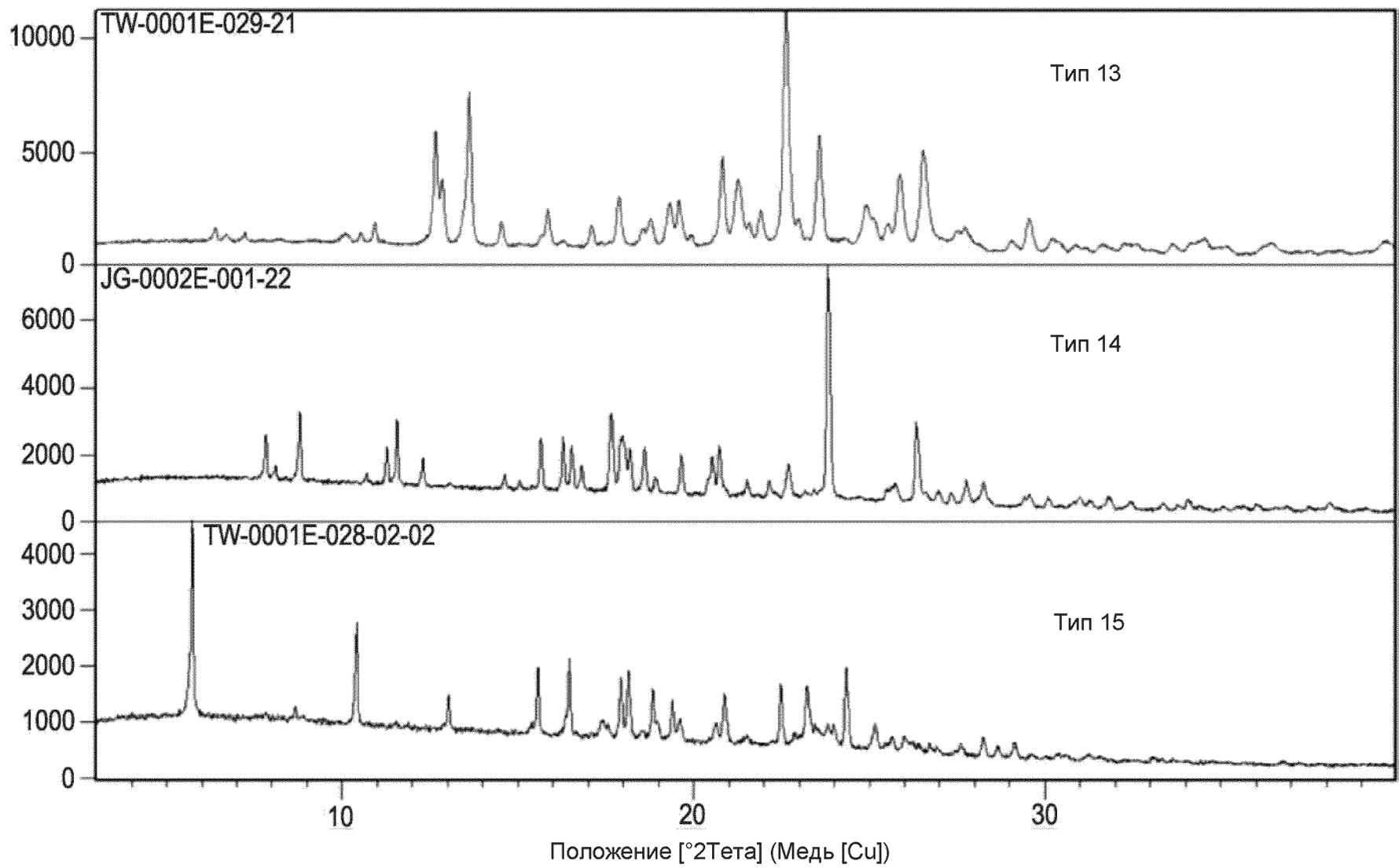
3/67

Фиг. 3



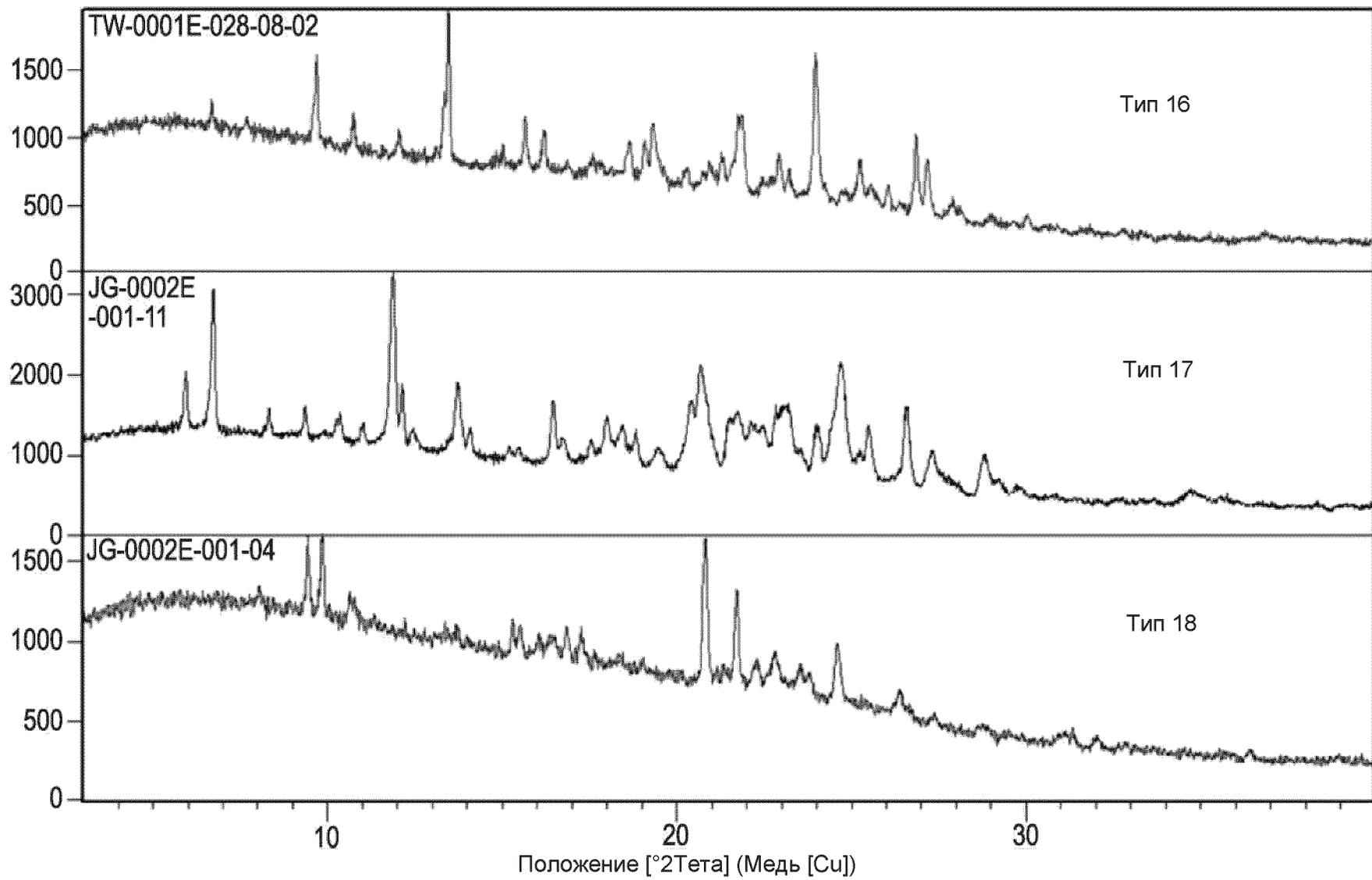
4/67

Фиг. 4

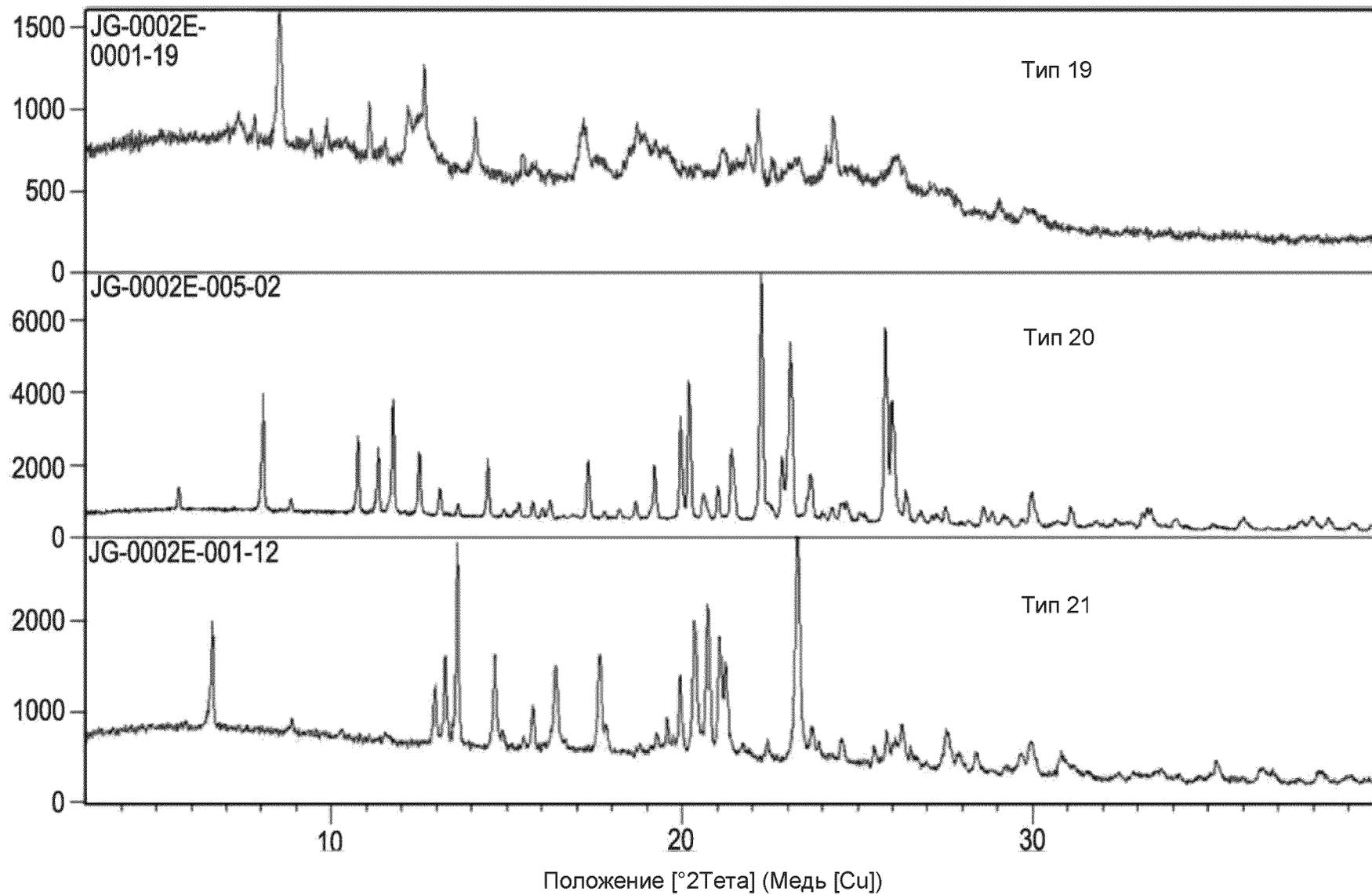


5/67

Фиг. 5

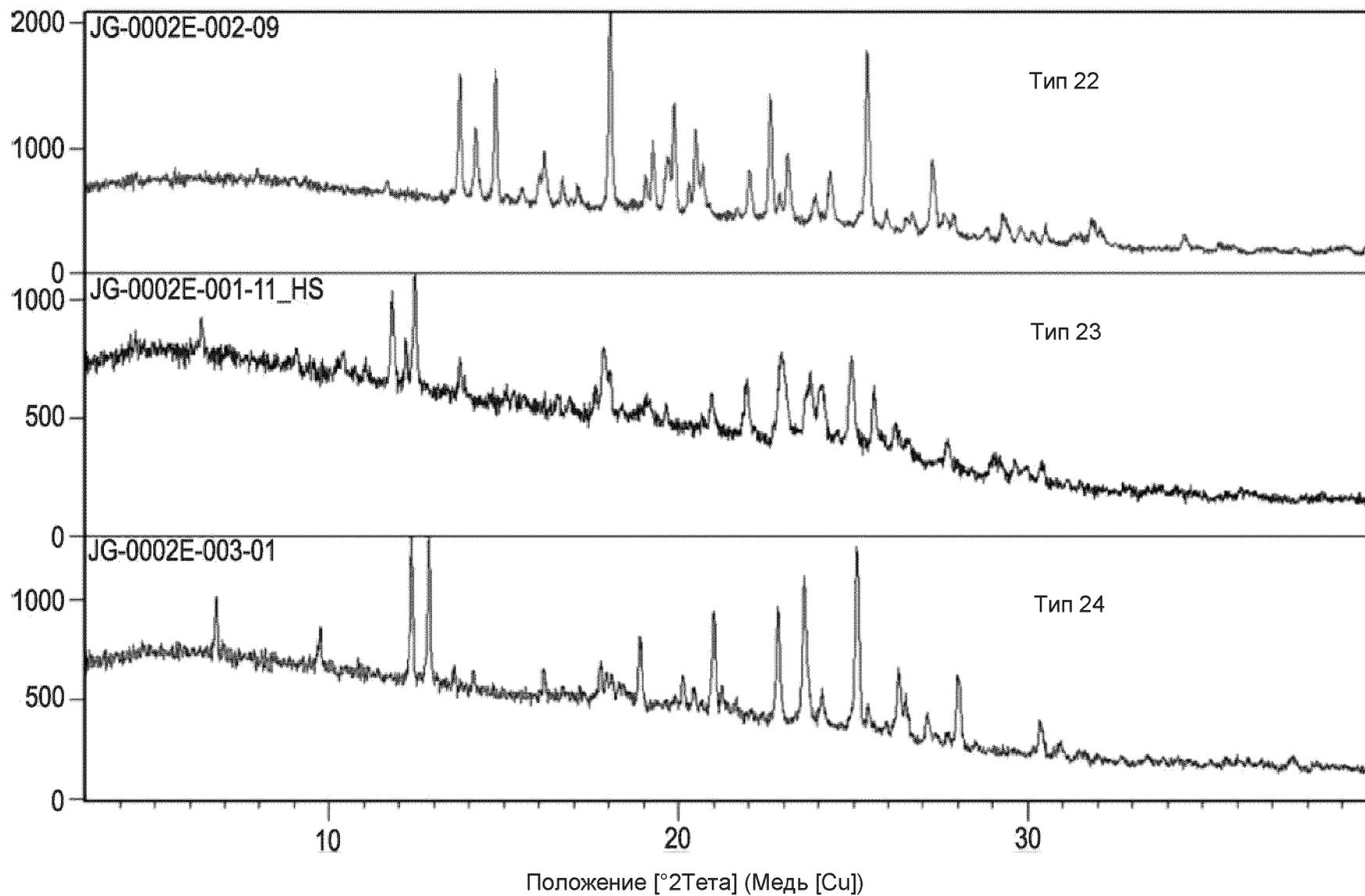


Фиг. 6

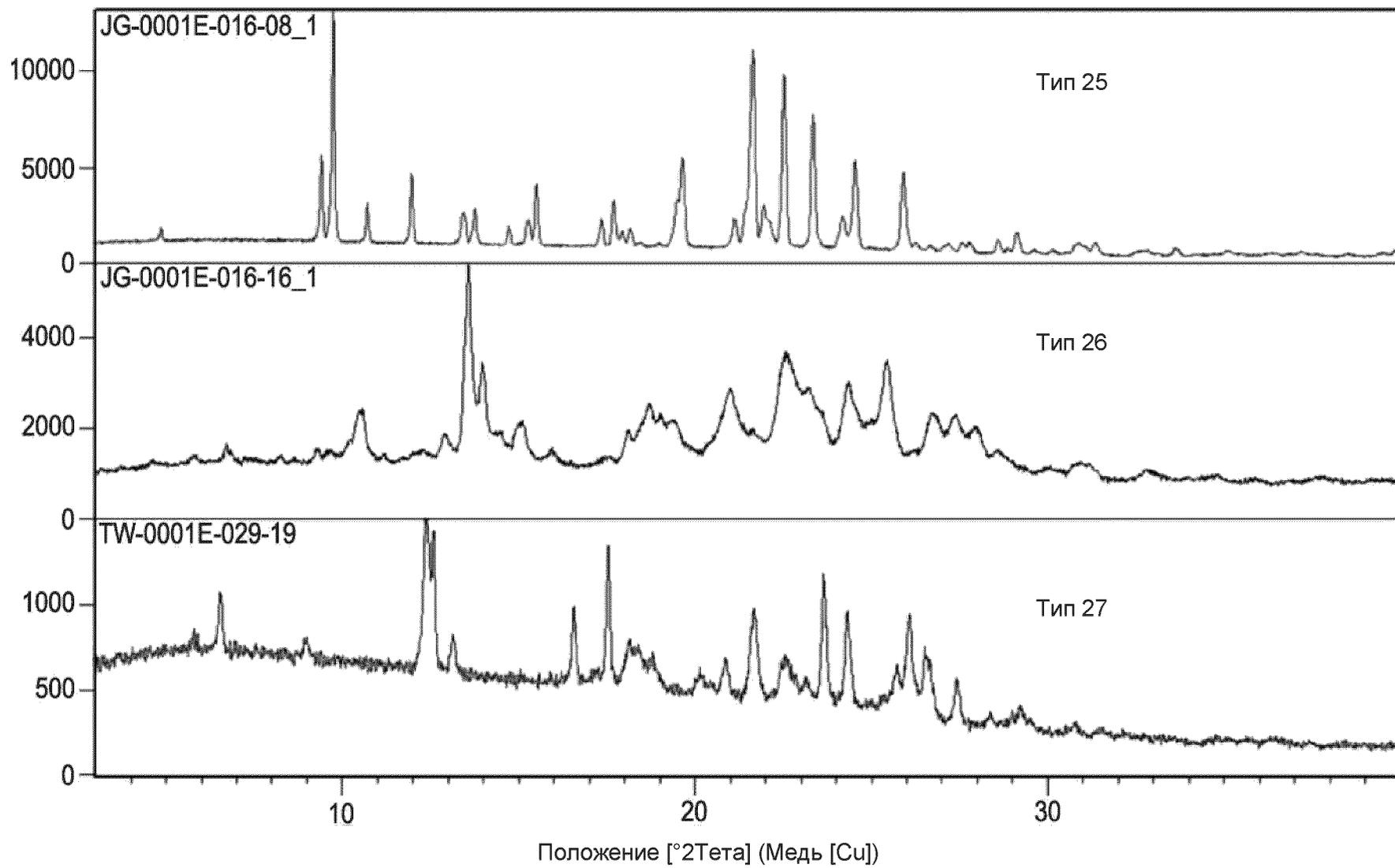


7/67

Фиг. 7

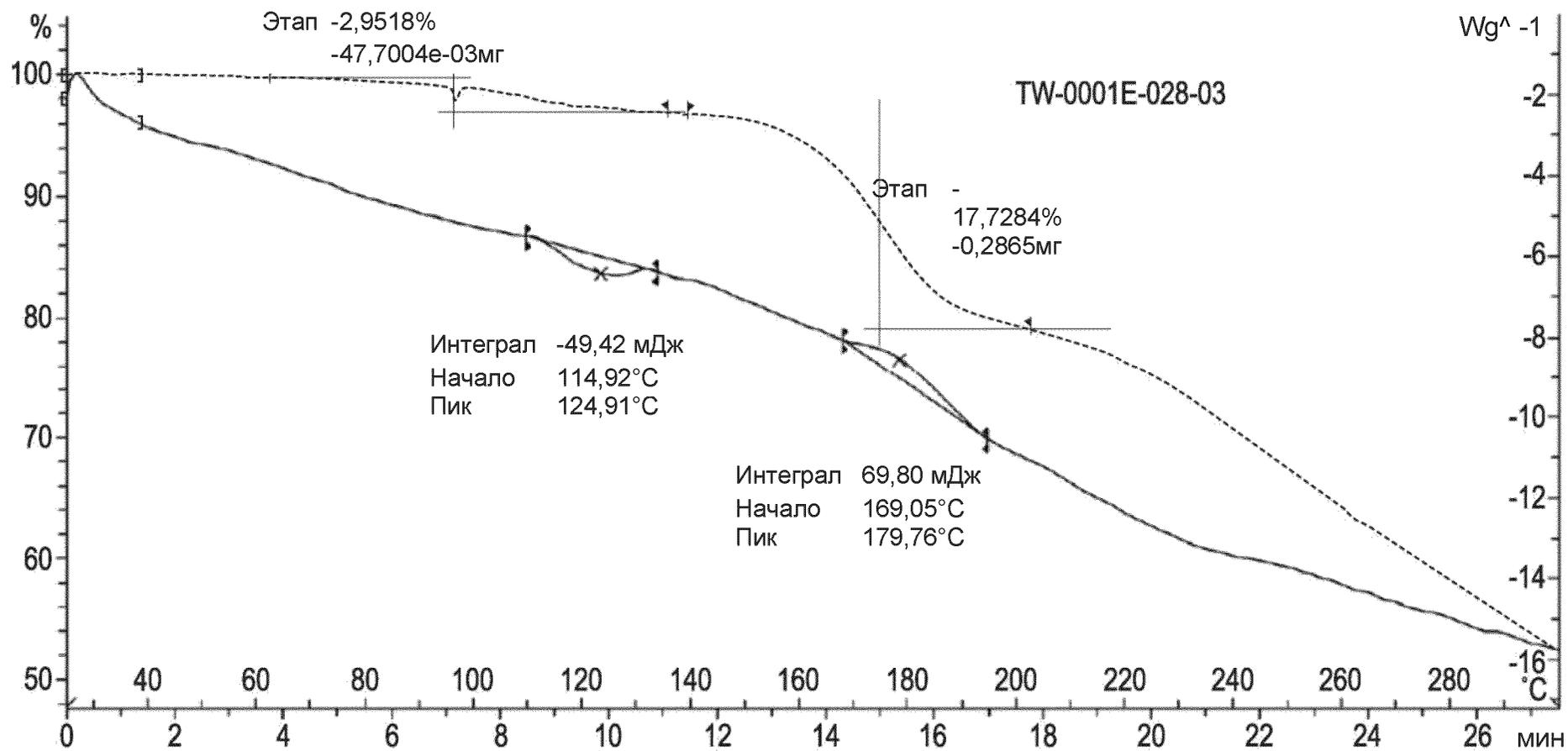


Фиг. 8



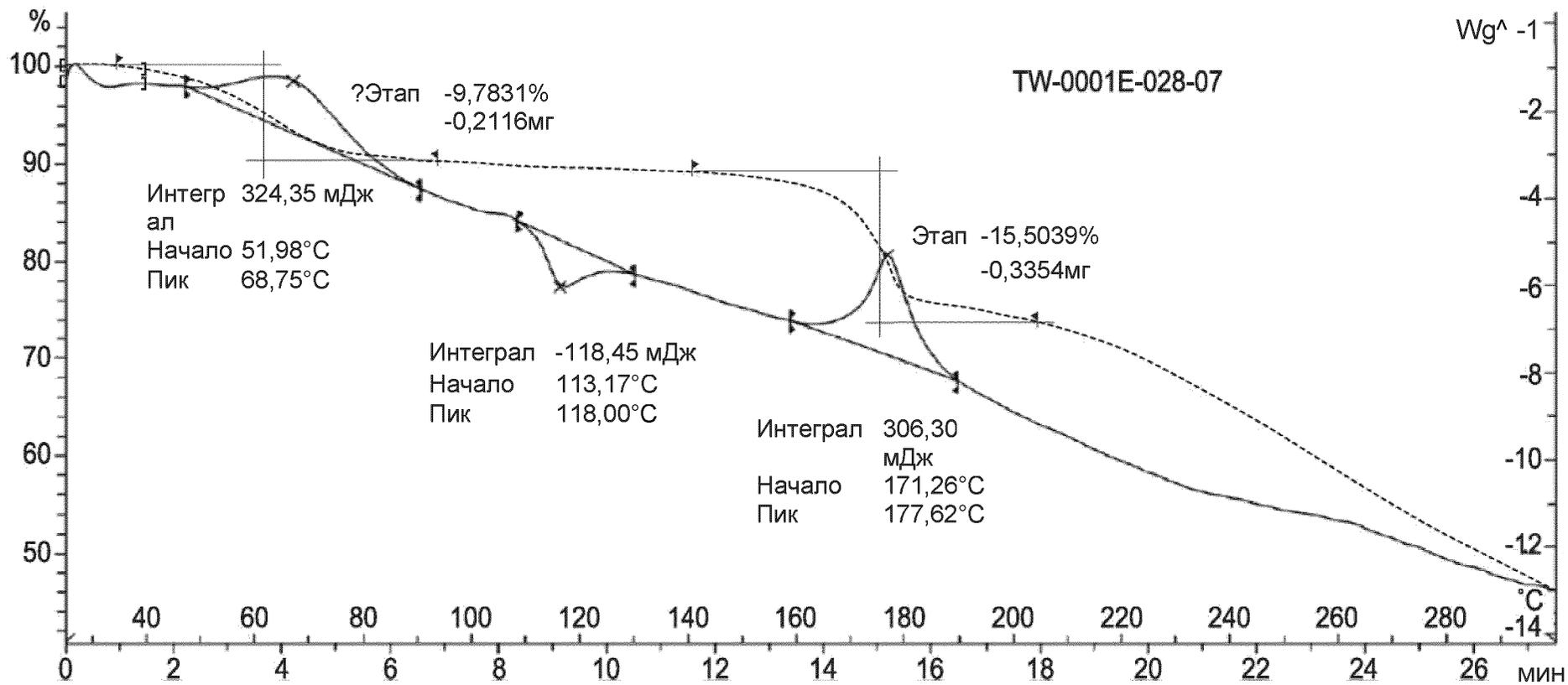
9/67

Фиг. 9



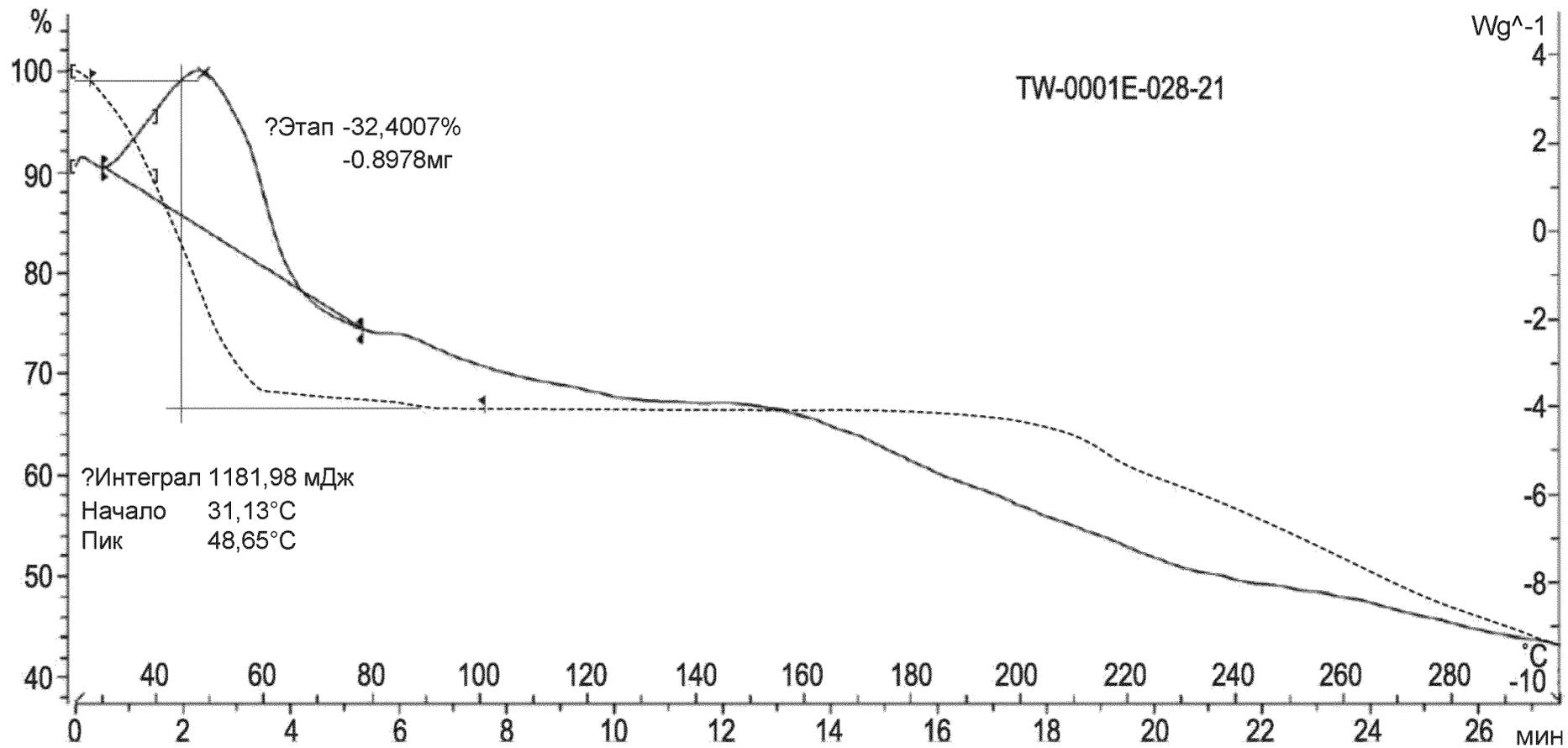
10/67

Фиг. 10



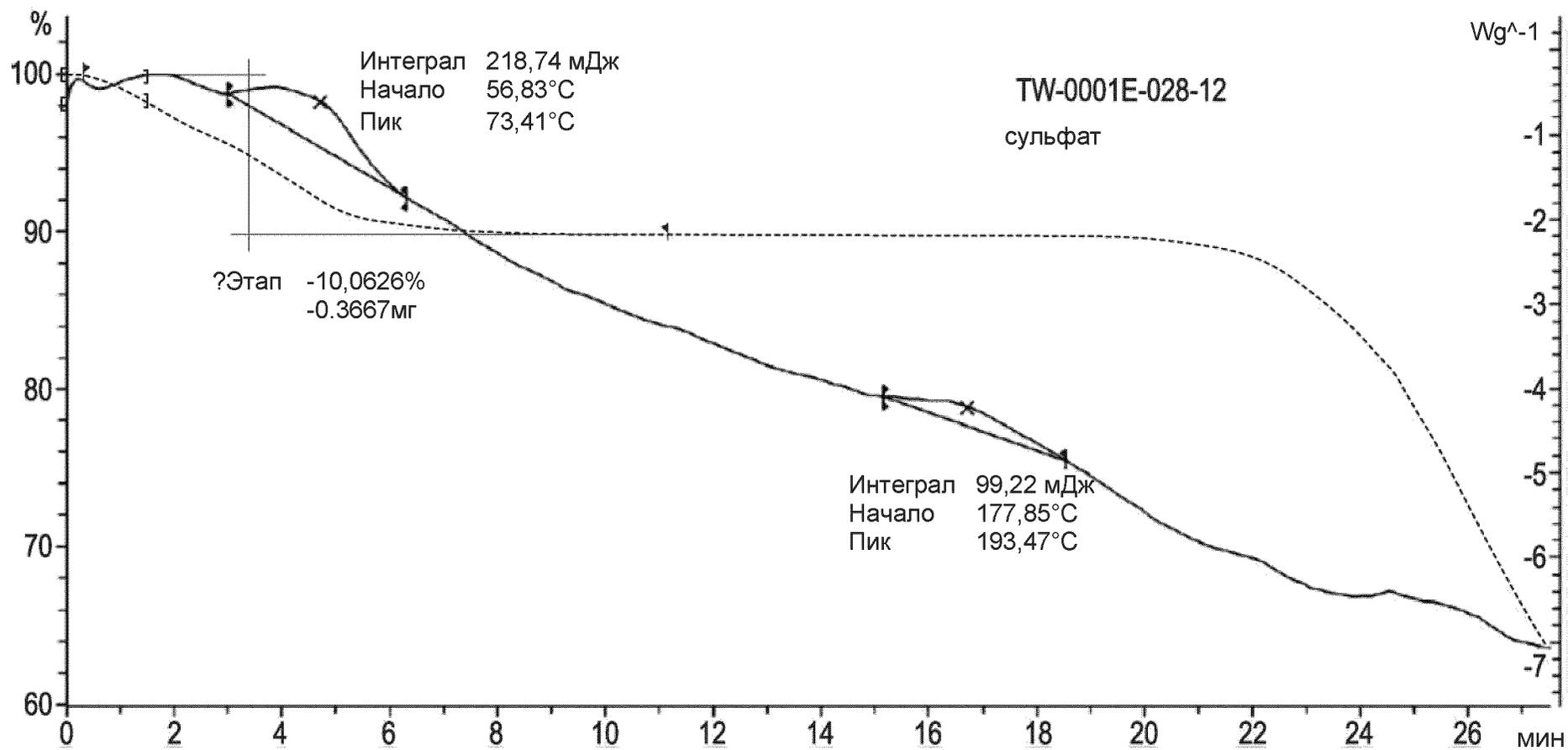
11/67

Фиг. 11

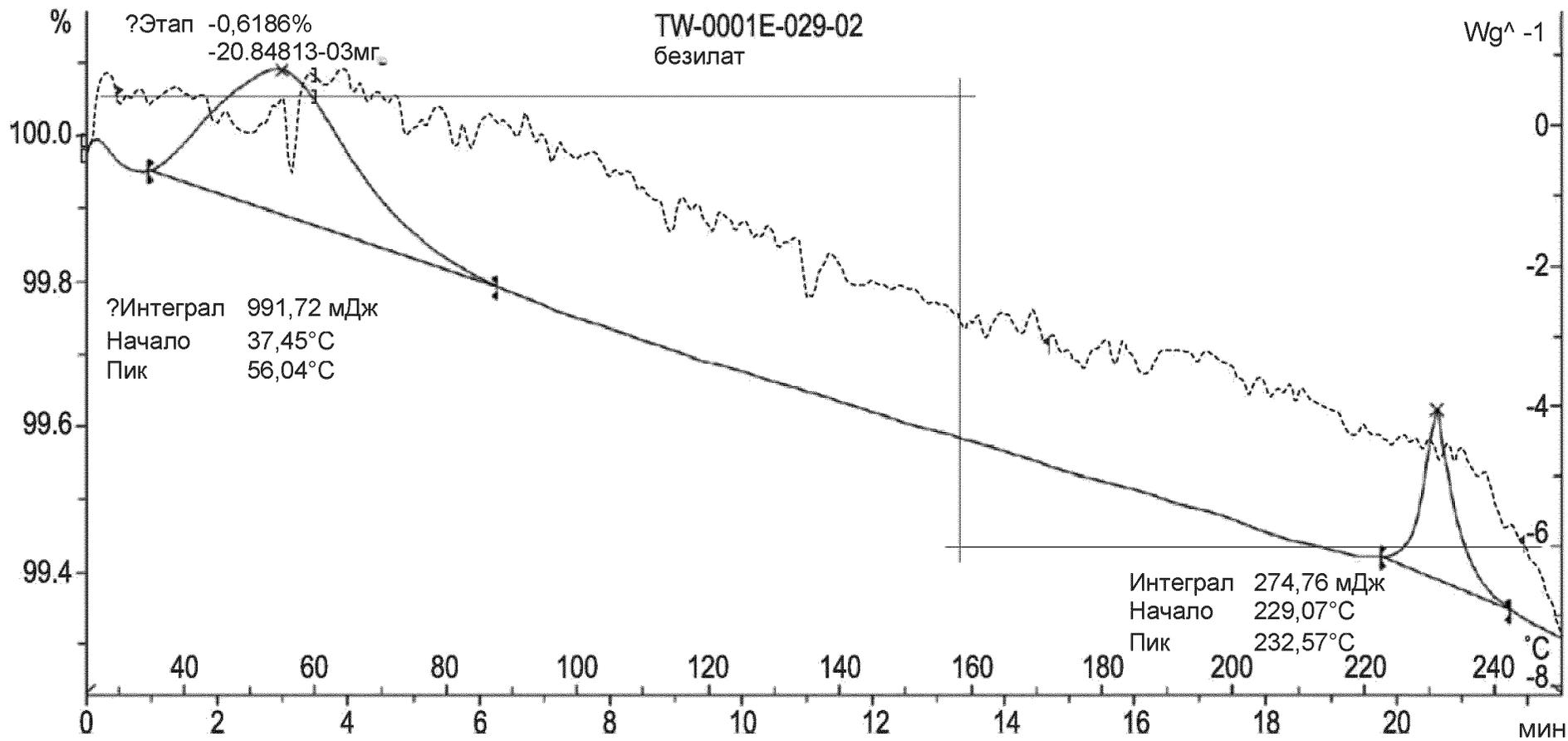


12/67

Фиг. 12

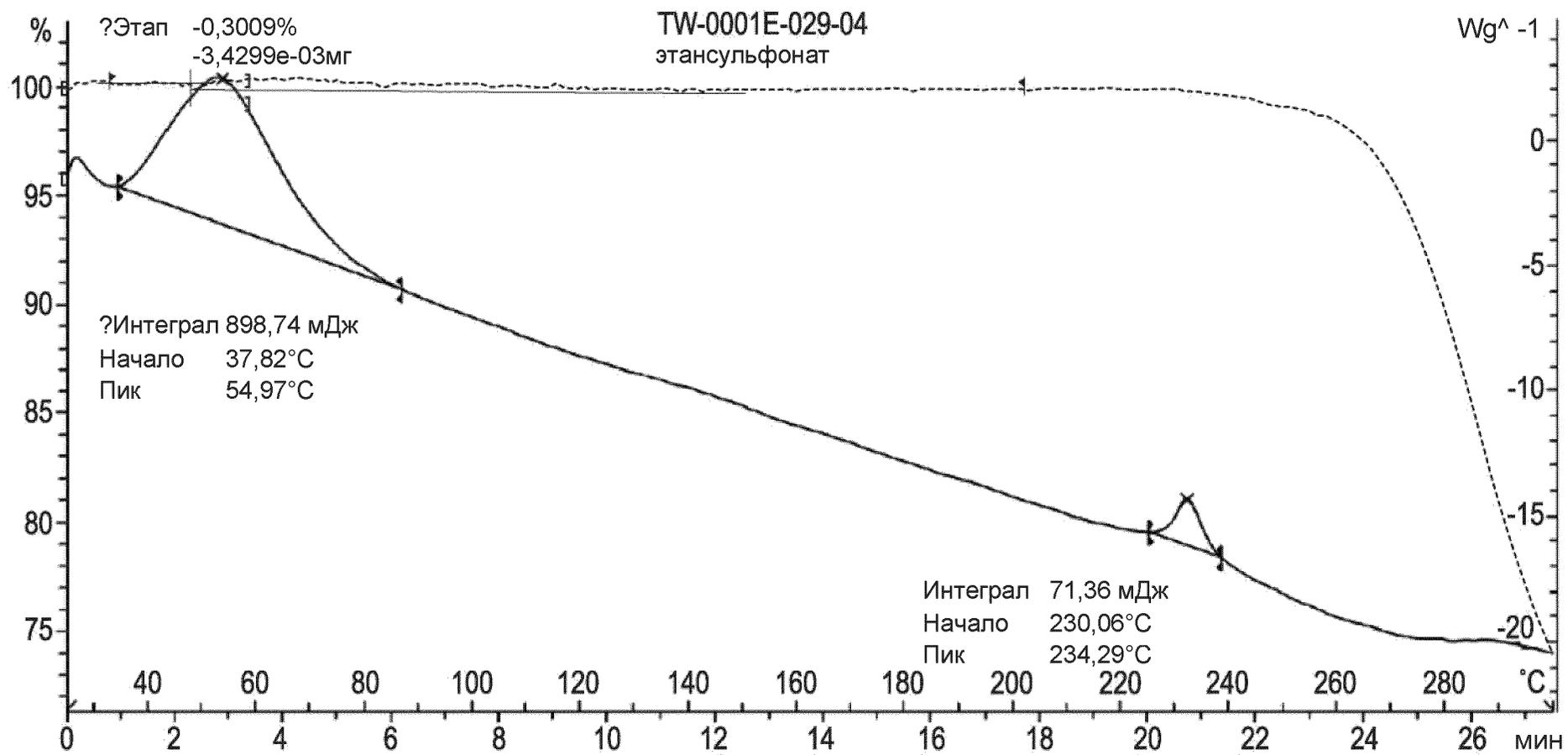


Фиг. 13



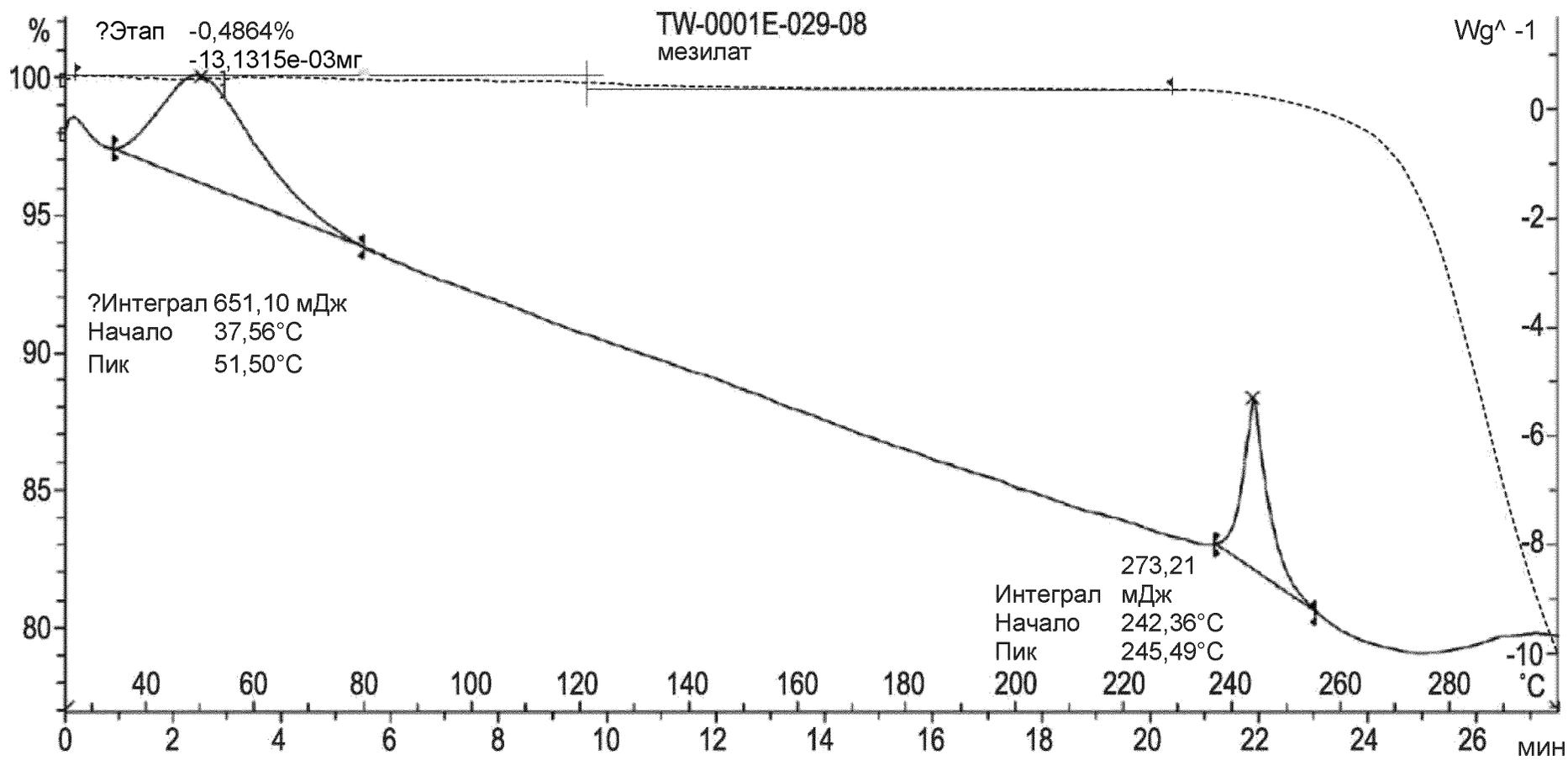
14/67

Фиг. 14



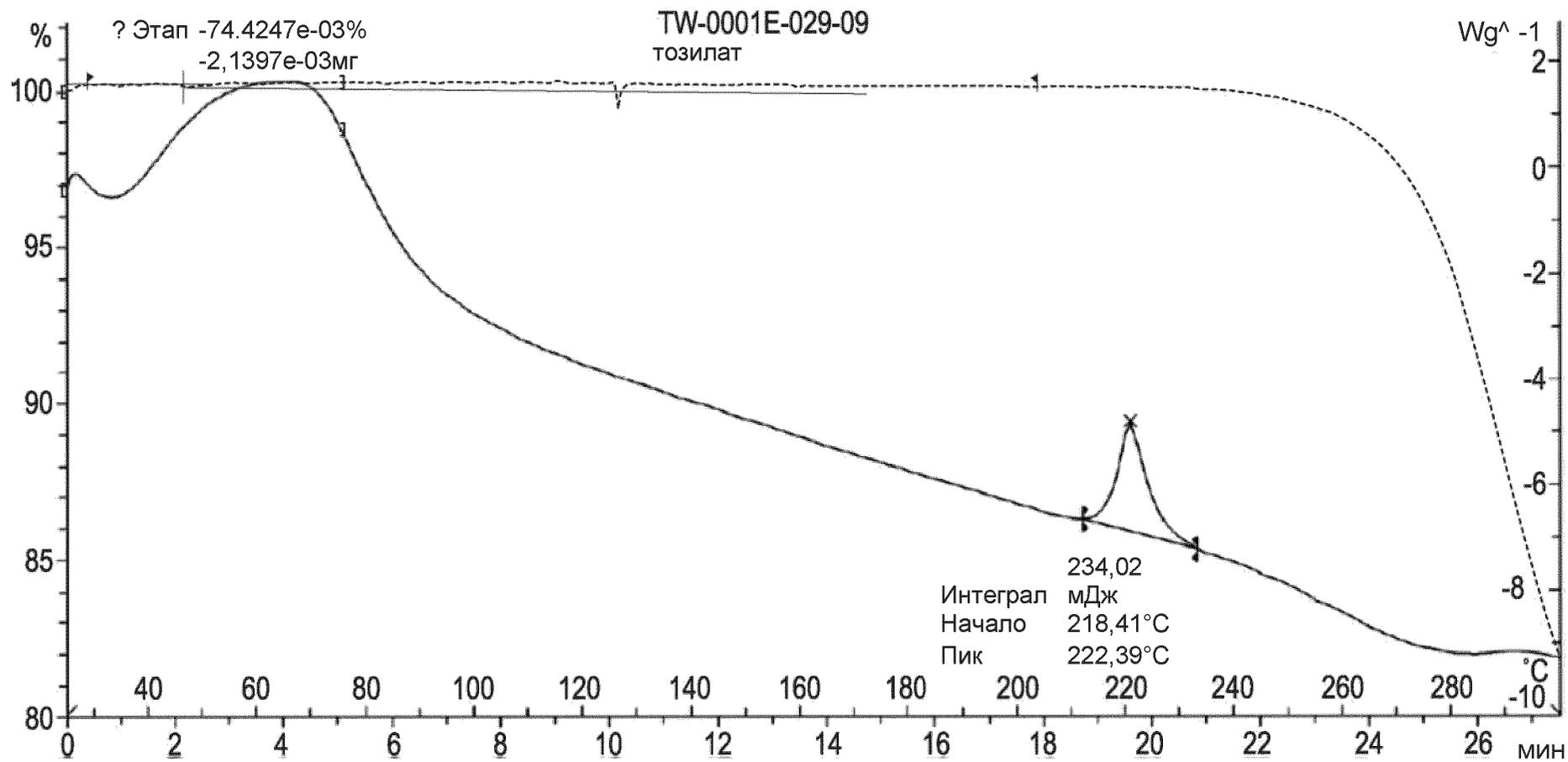
15/67

Фиг. 15



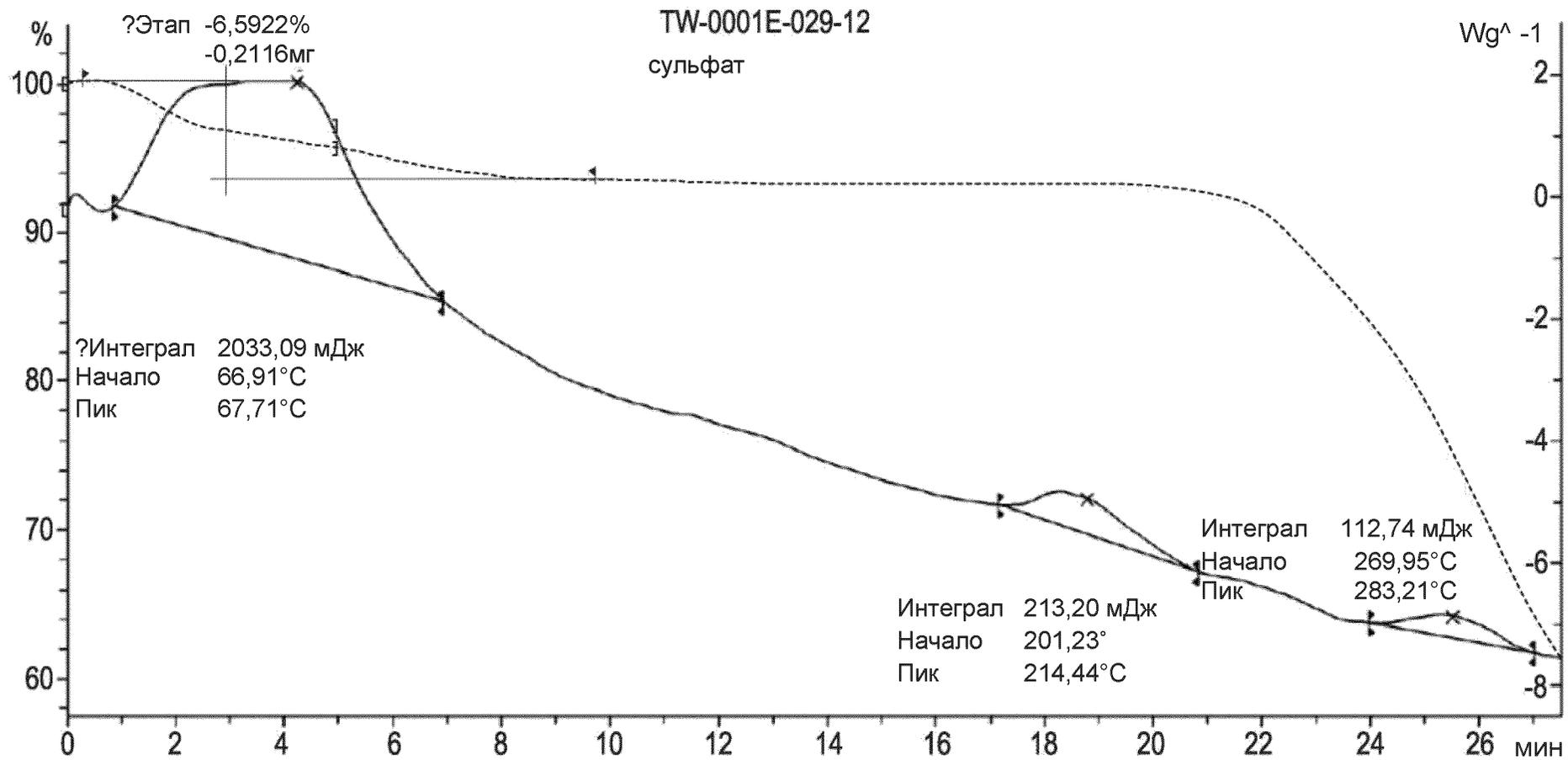
16/67

Фиг. 16

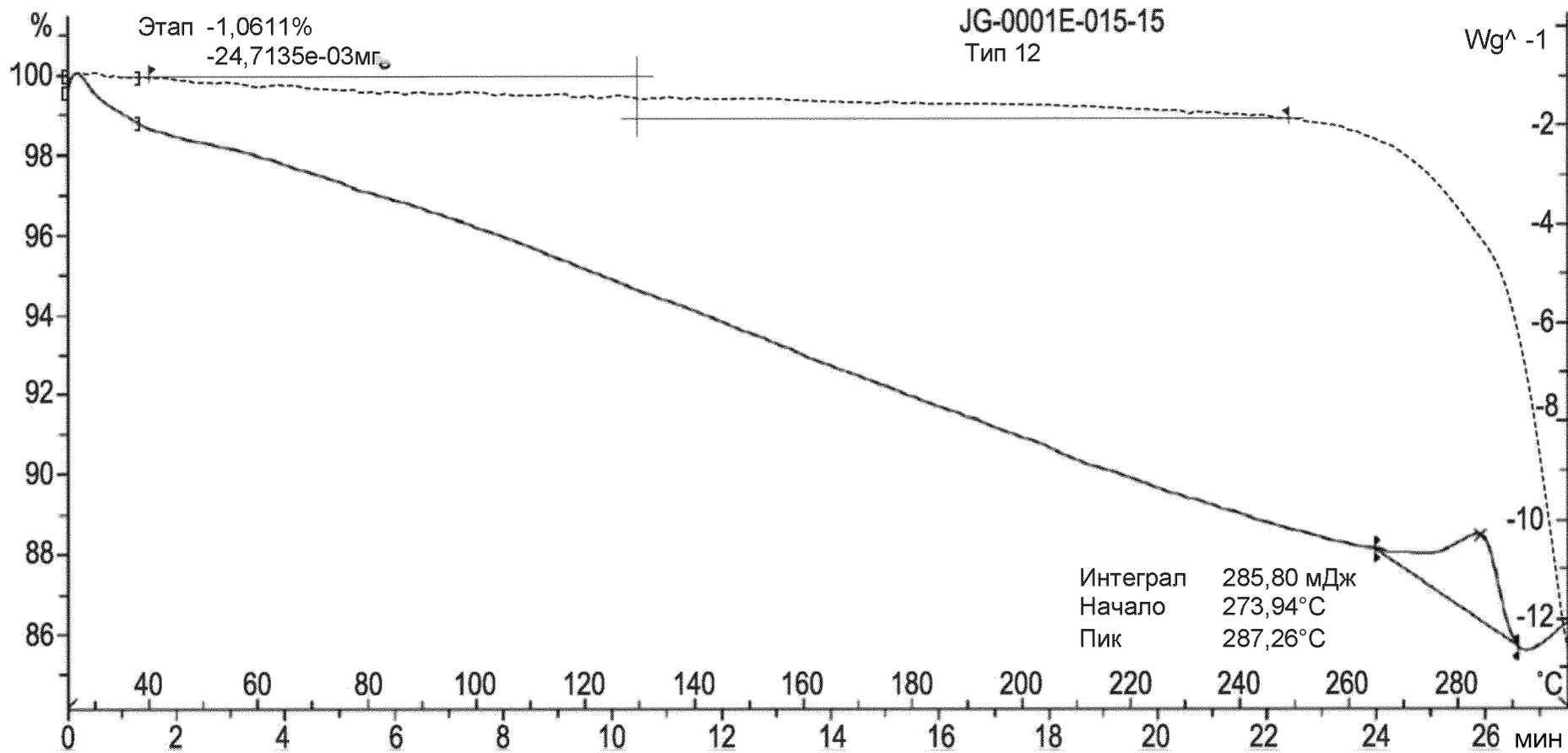


17/67

Фиг. 17

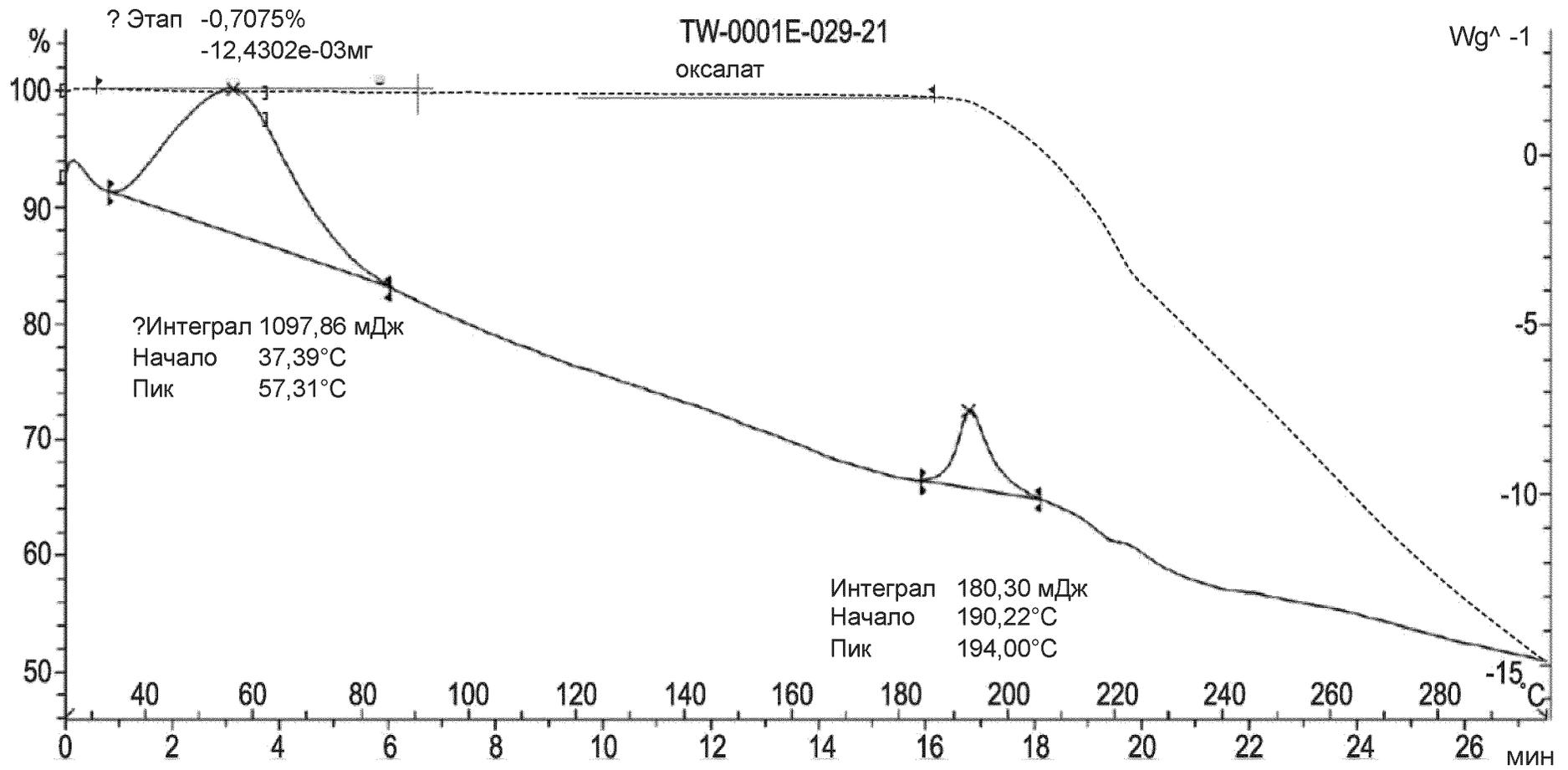


Фиг. 18



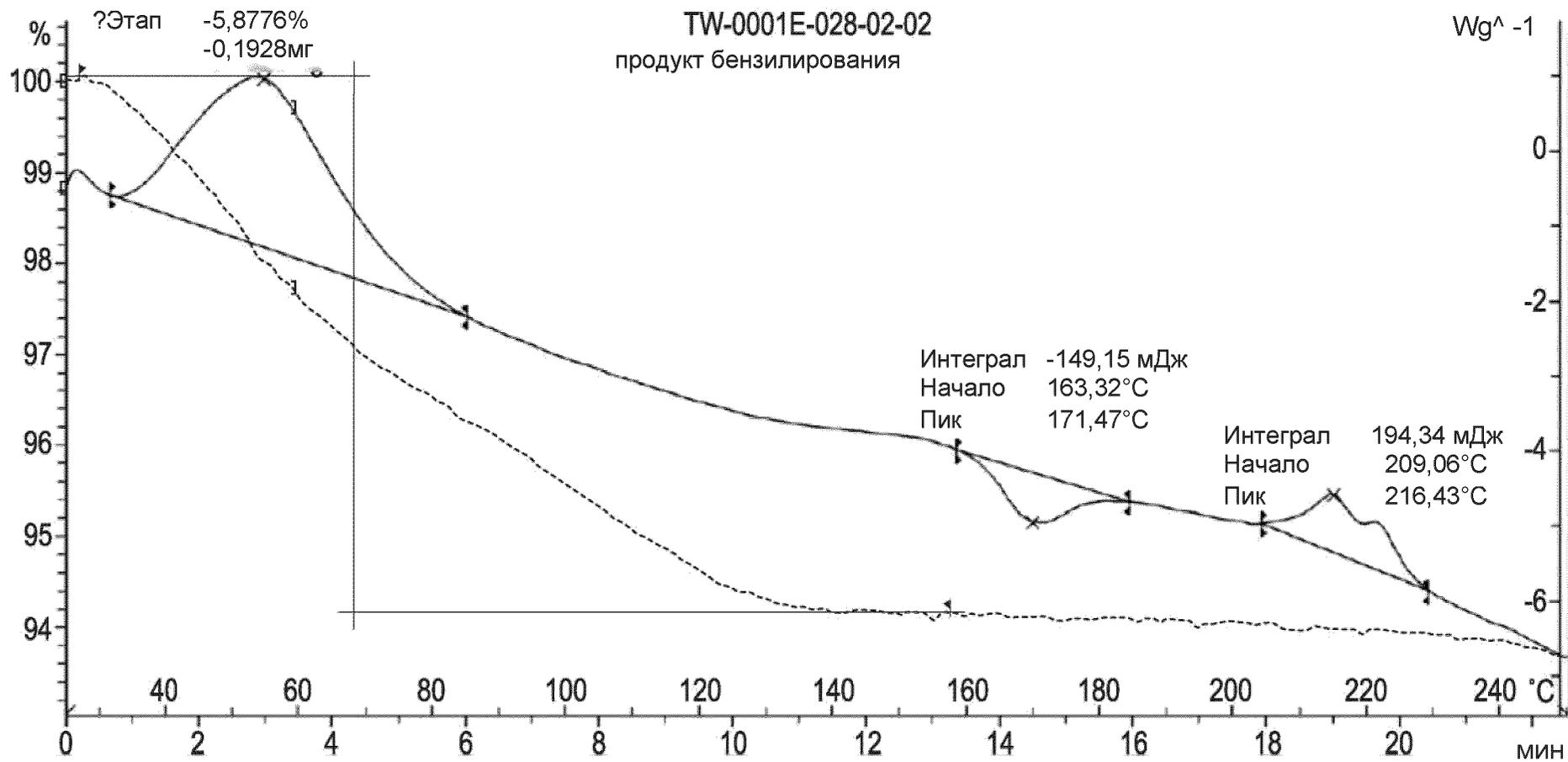
19/67

Фиг. 19



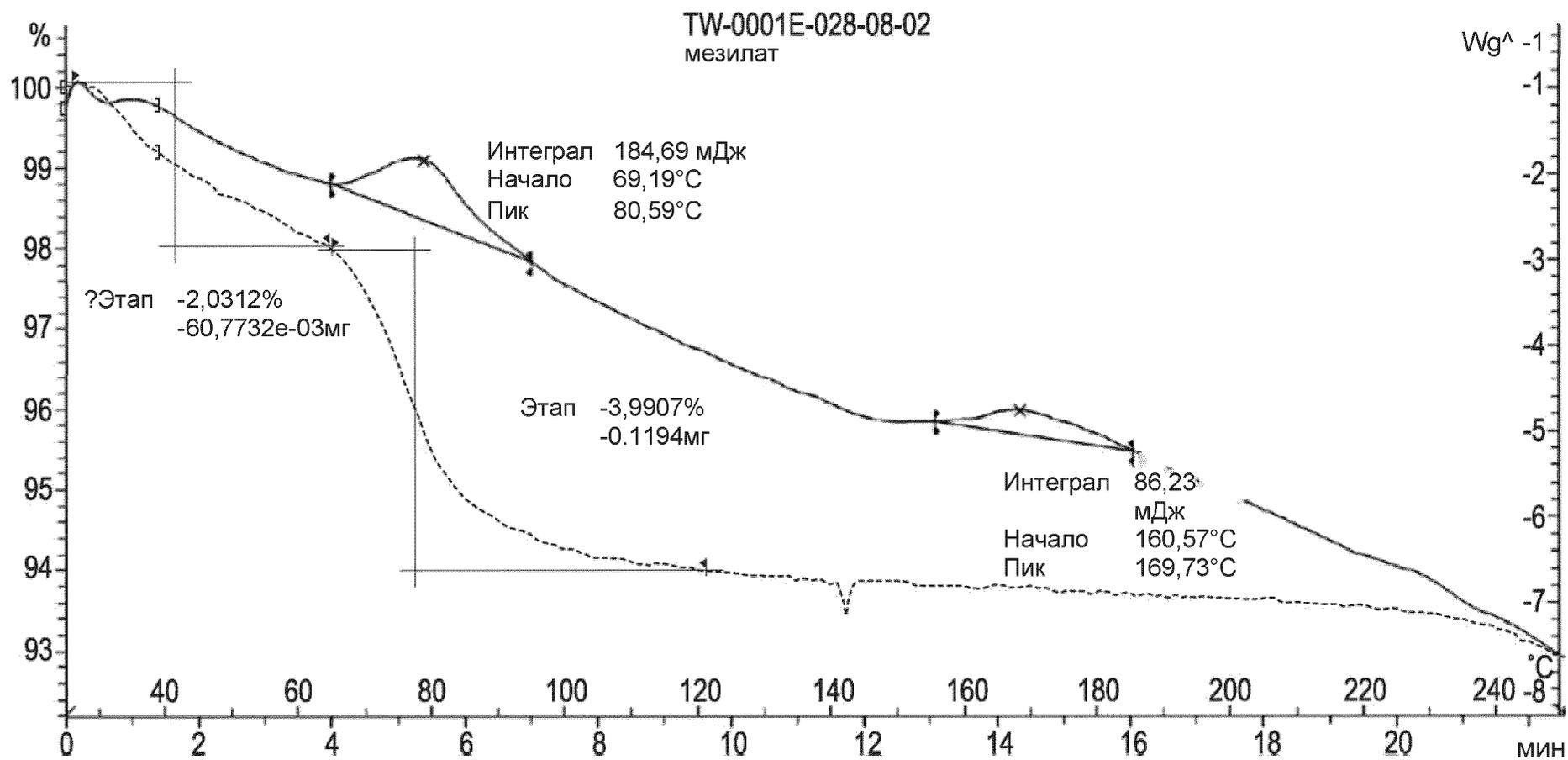
20/67

Фиг. 20

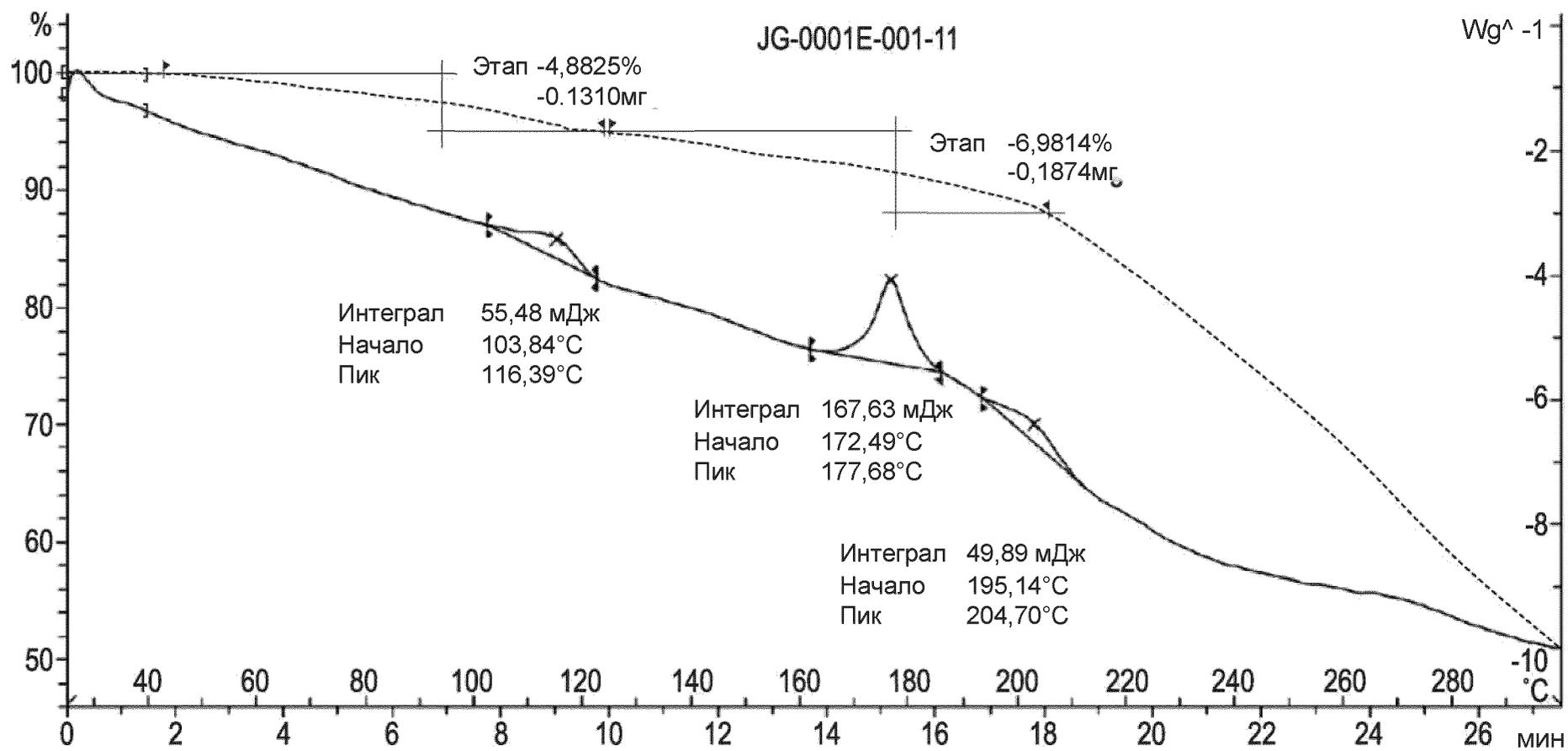


21/67

Фиг. 21

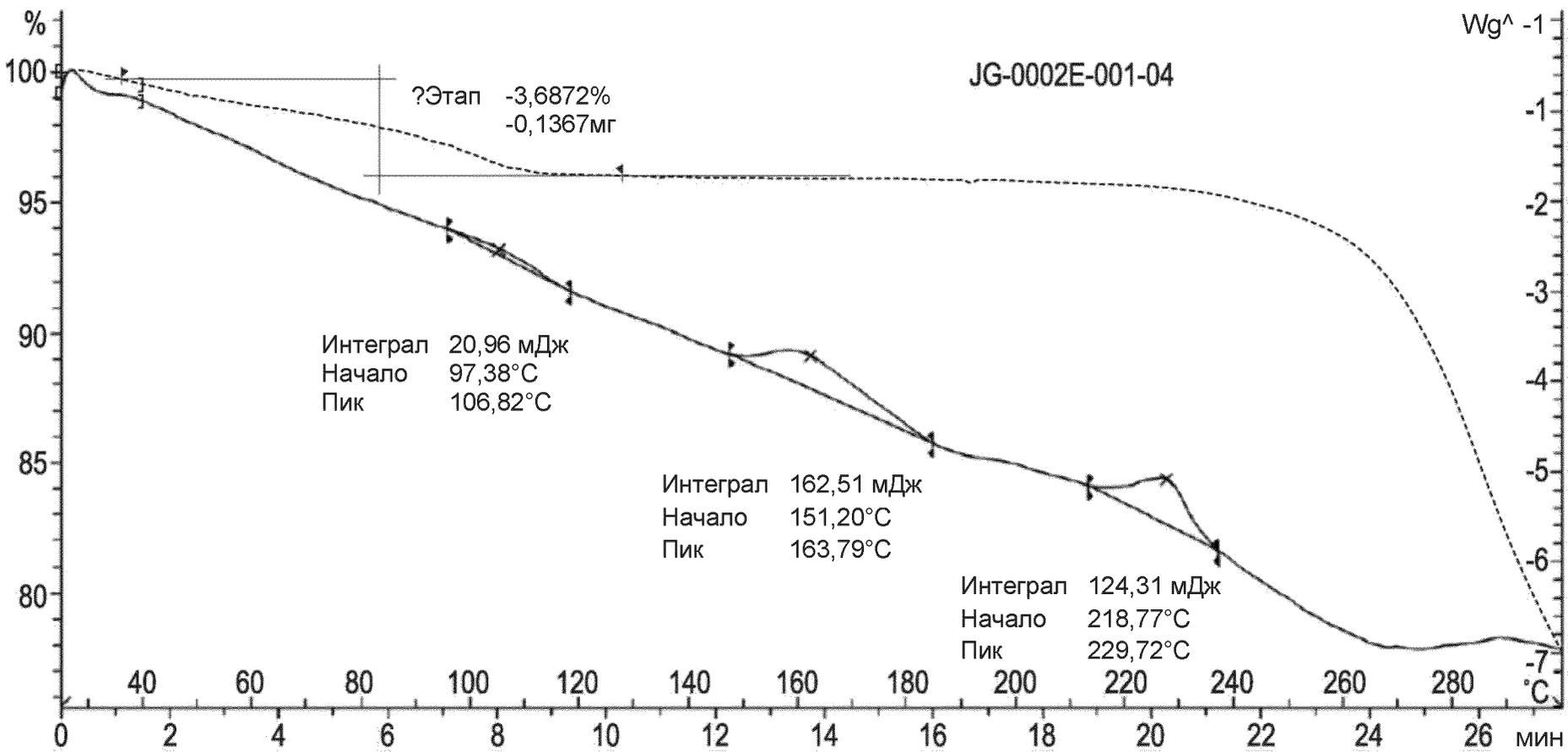


Фиг. 22



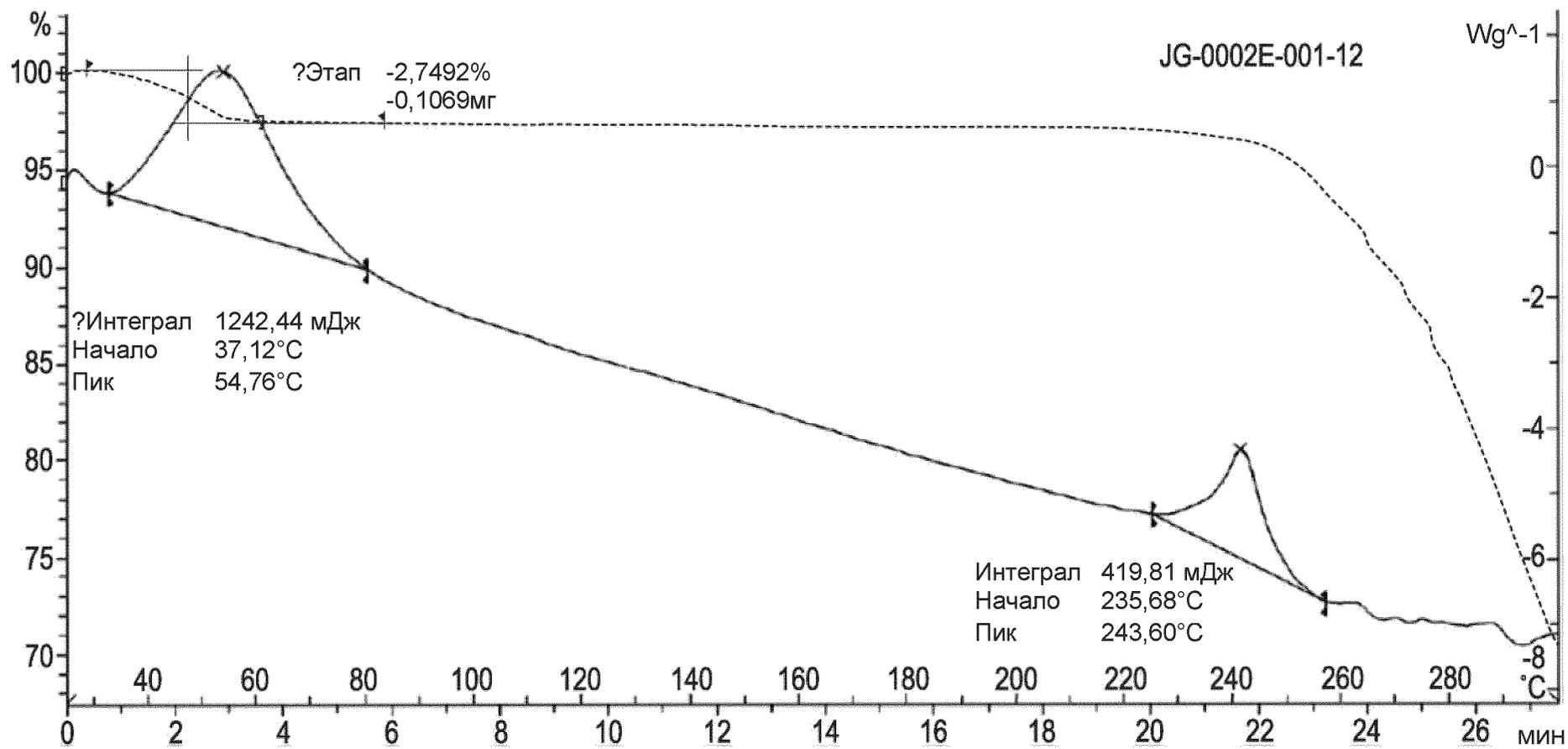
23/67

Фиг. 23

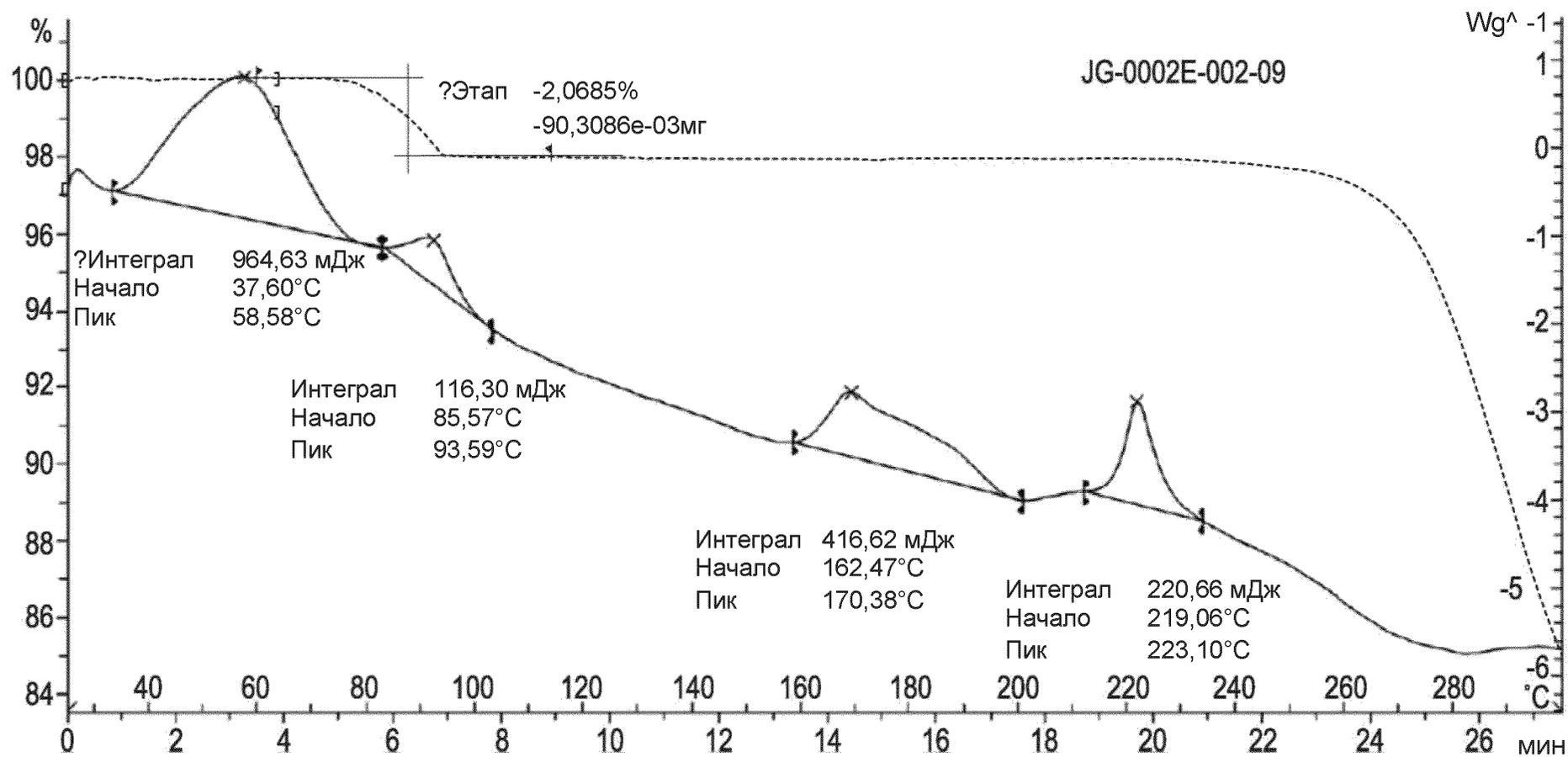


24/67

Фиг. 24

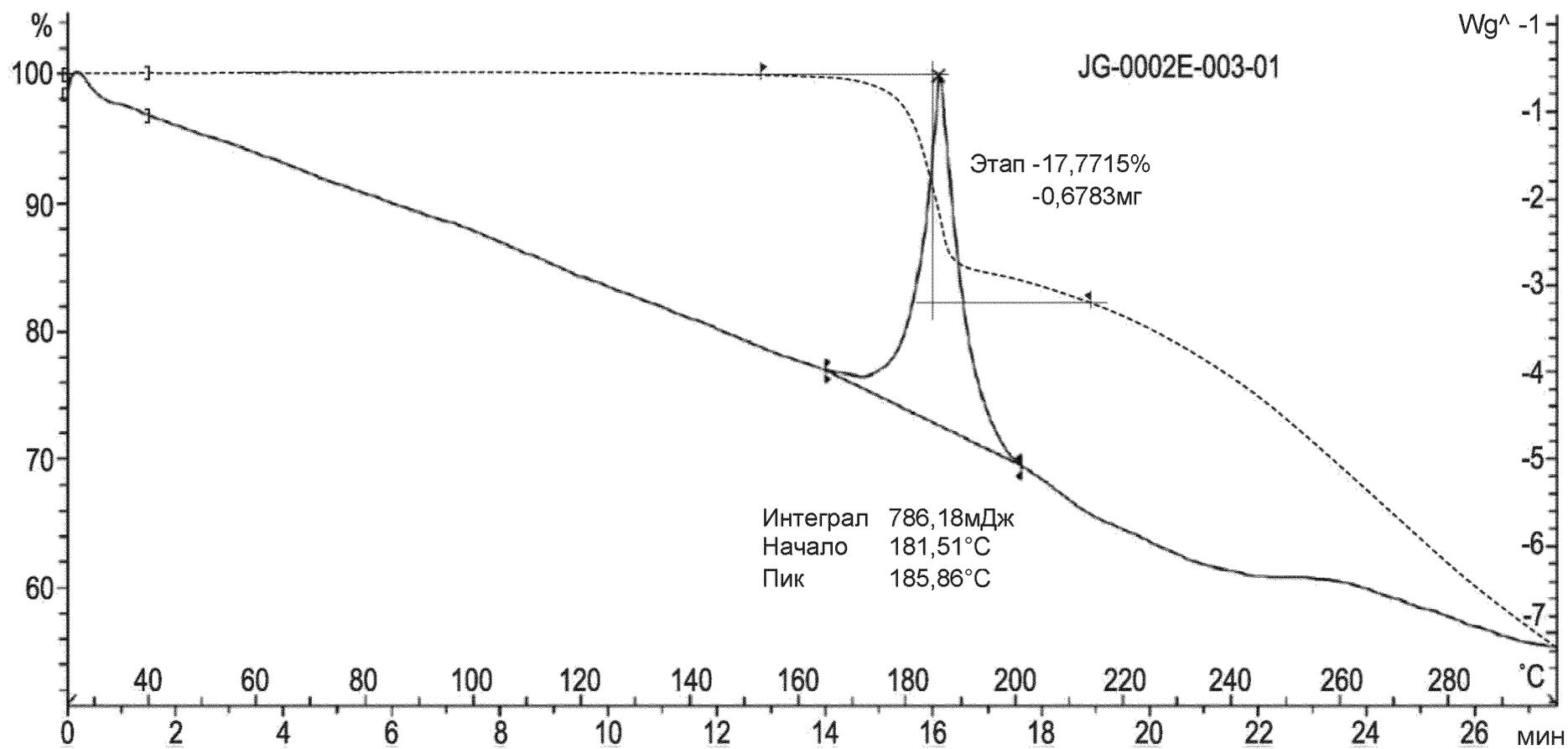


Фиг. 25



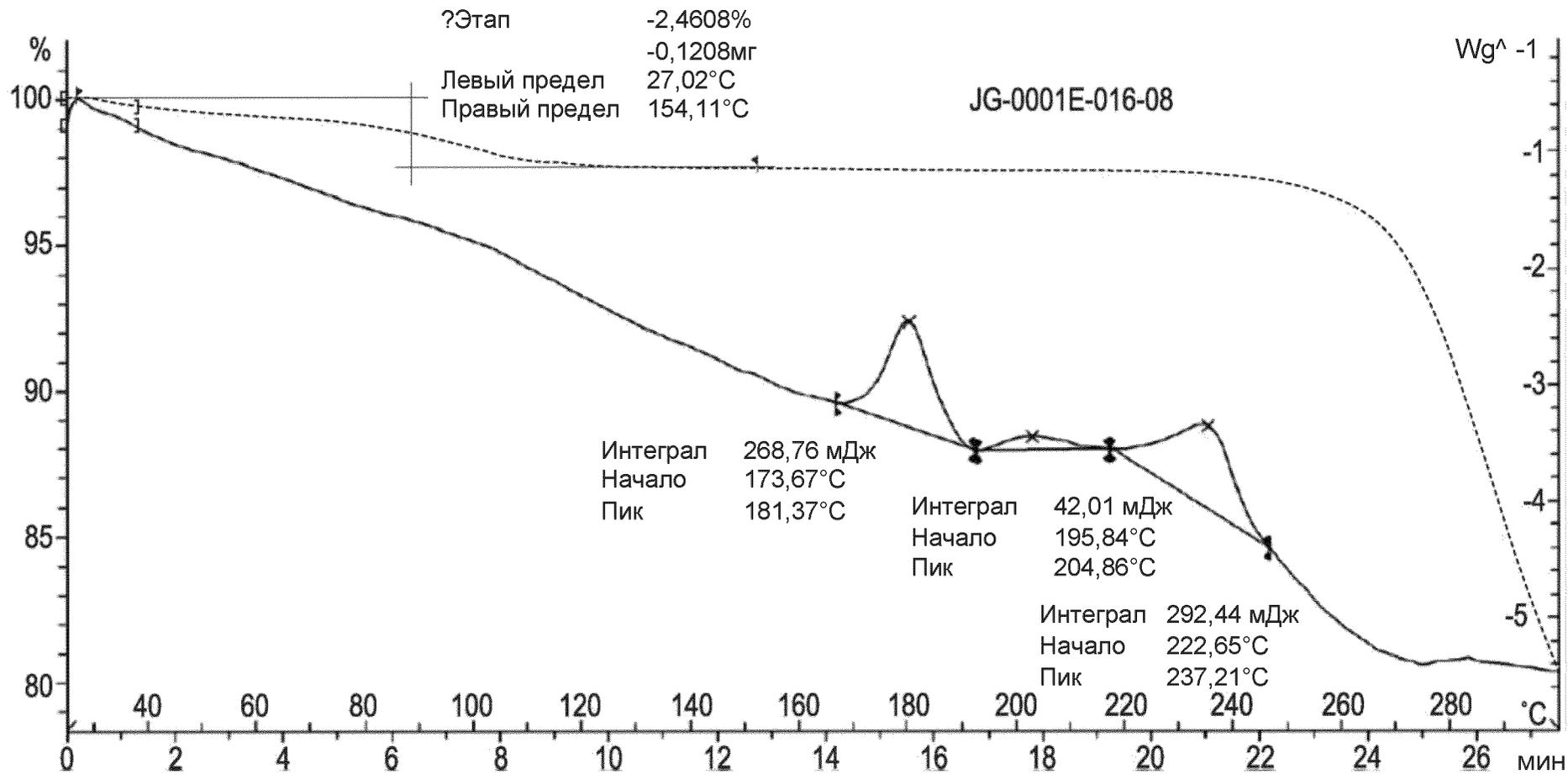
26/67

Фиг. 26



27/67

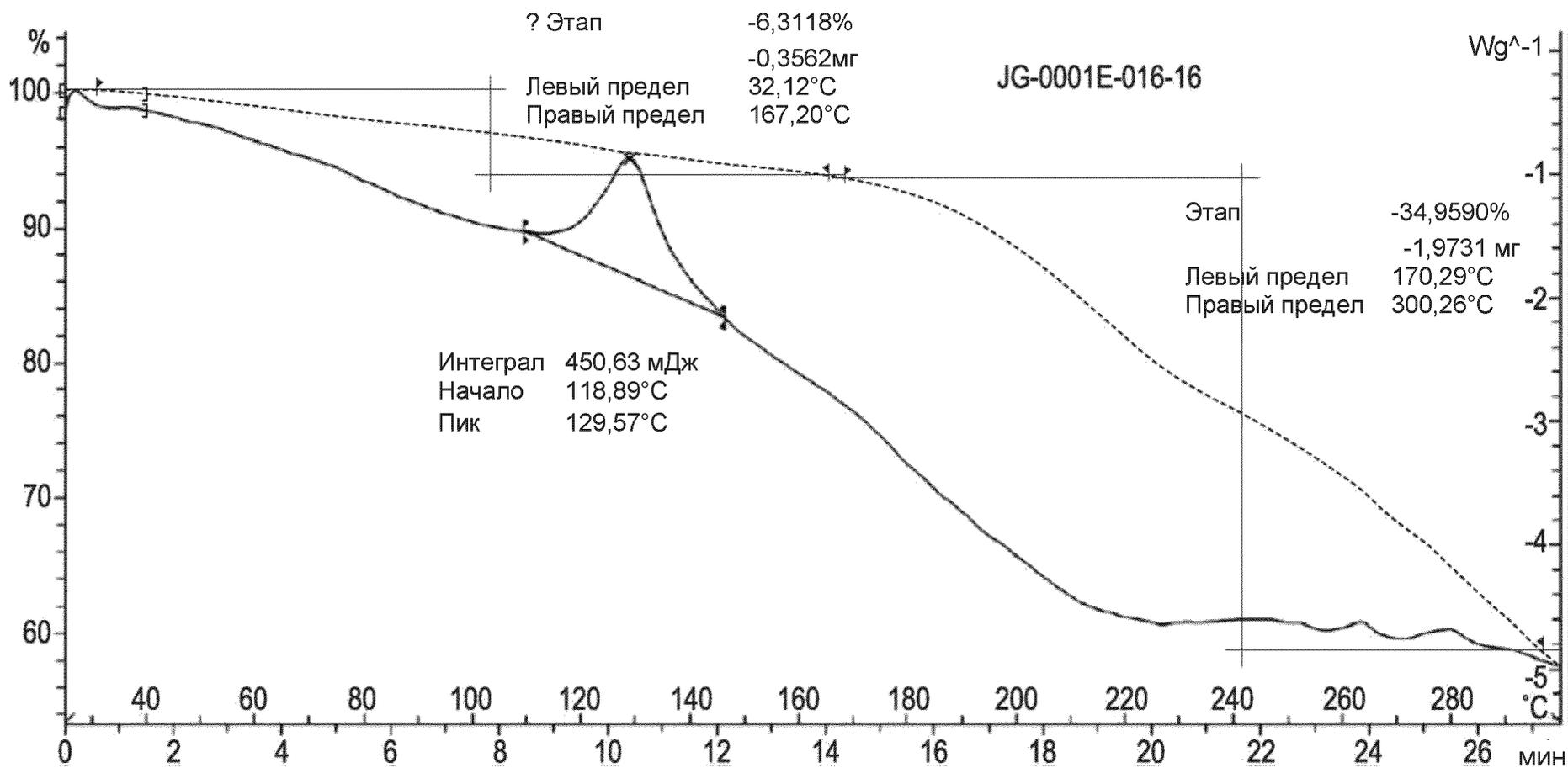
Фиг. 27



28/67

Фиг. 28

29/67



29/67

Фиг. 29

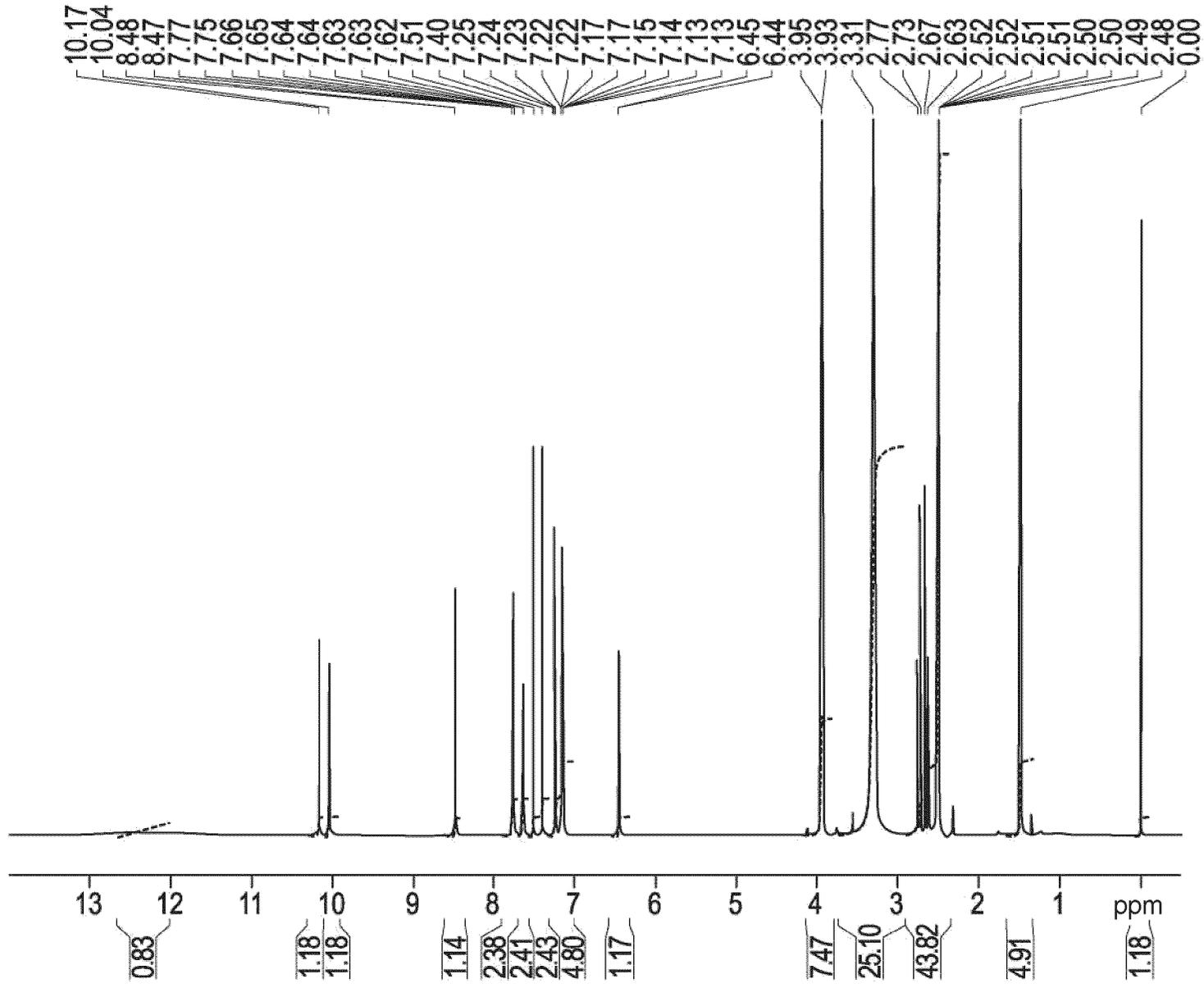
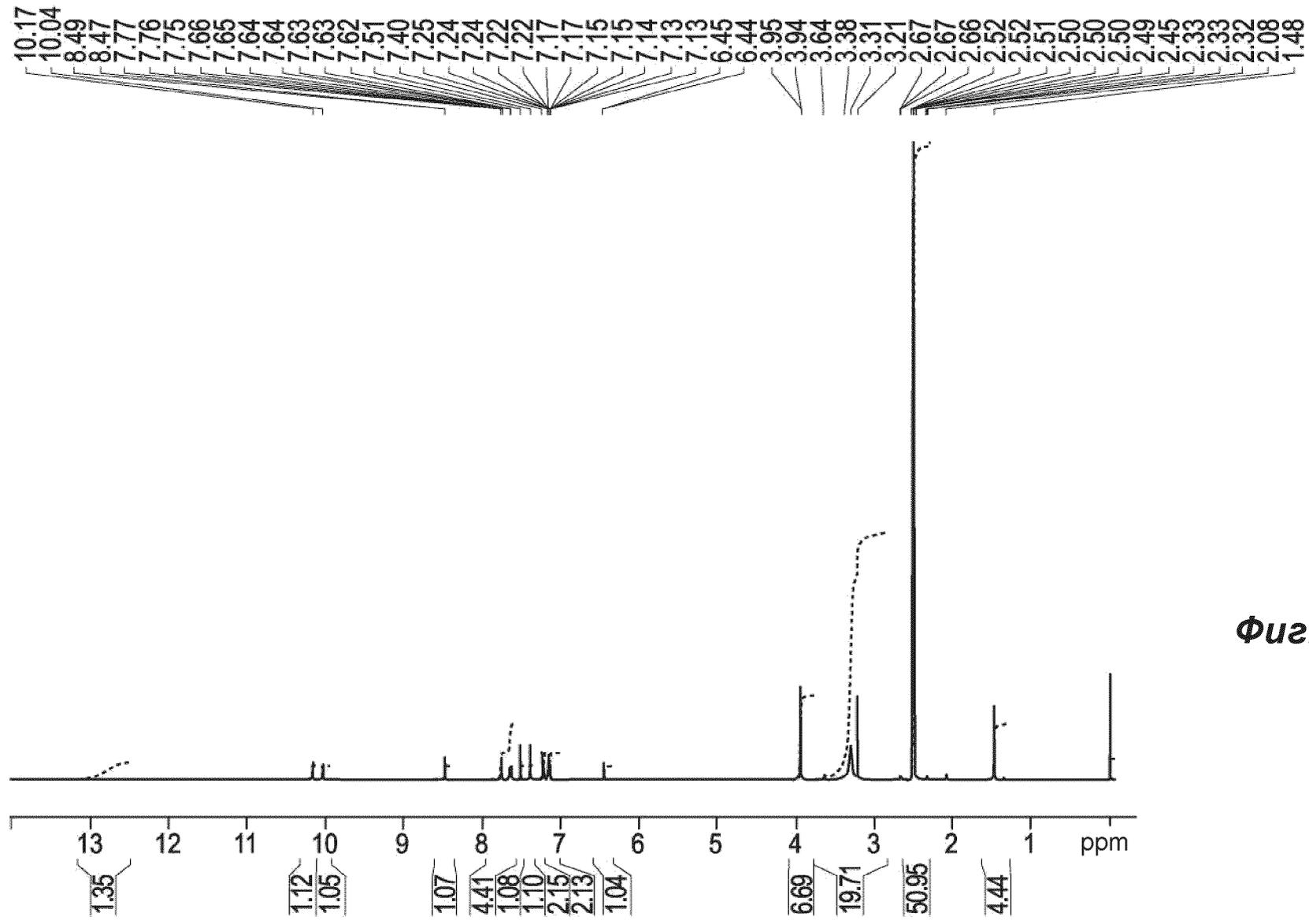


Fig. 30



Фиг. 31

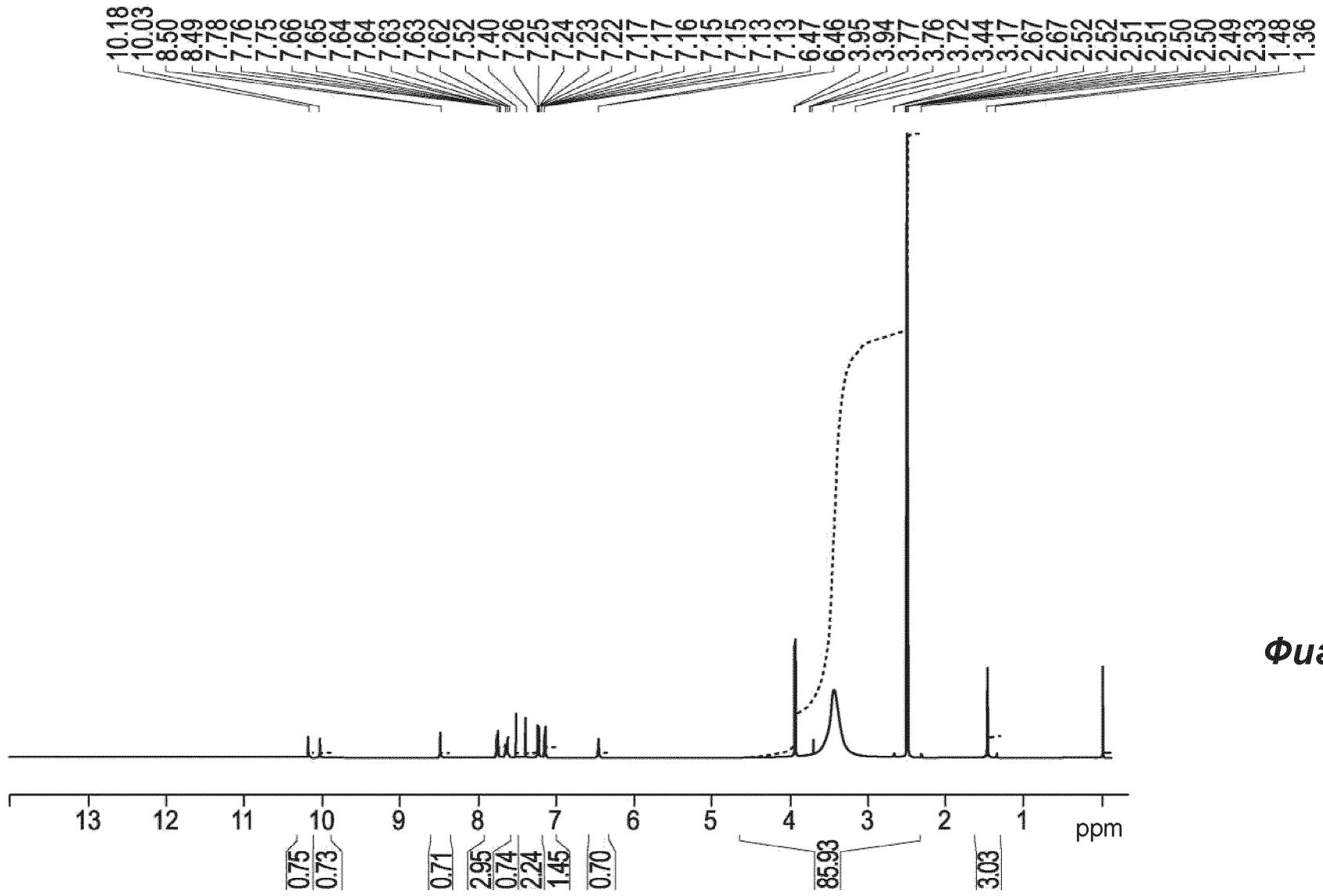


Fig. 32

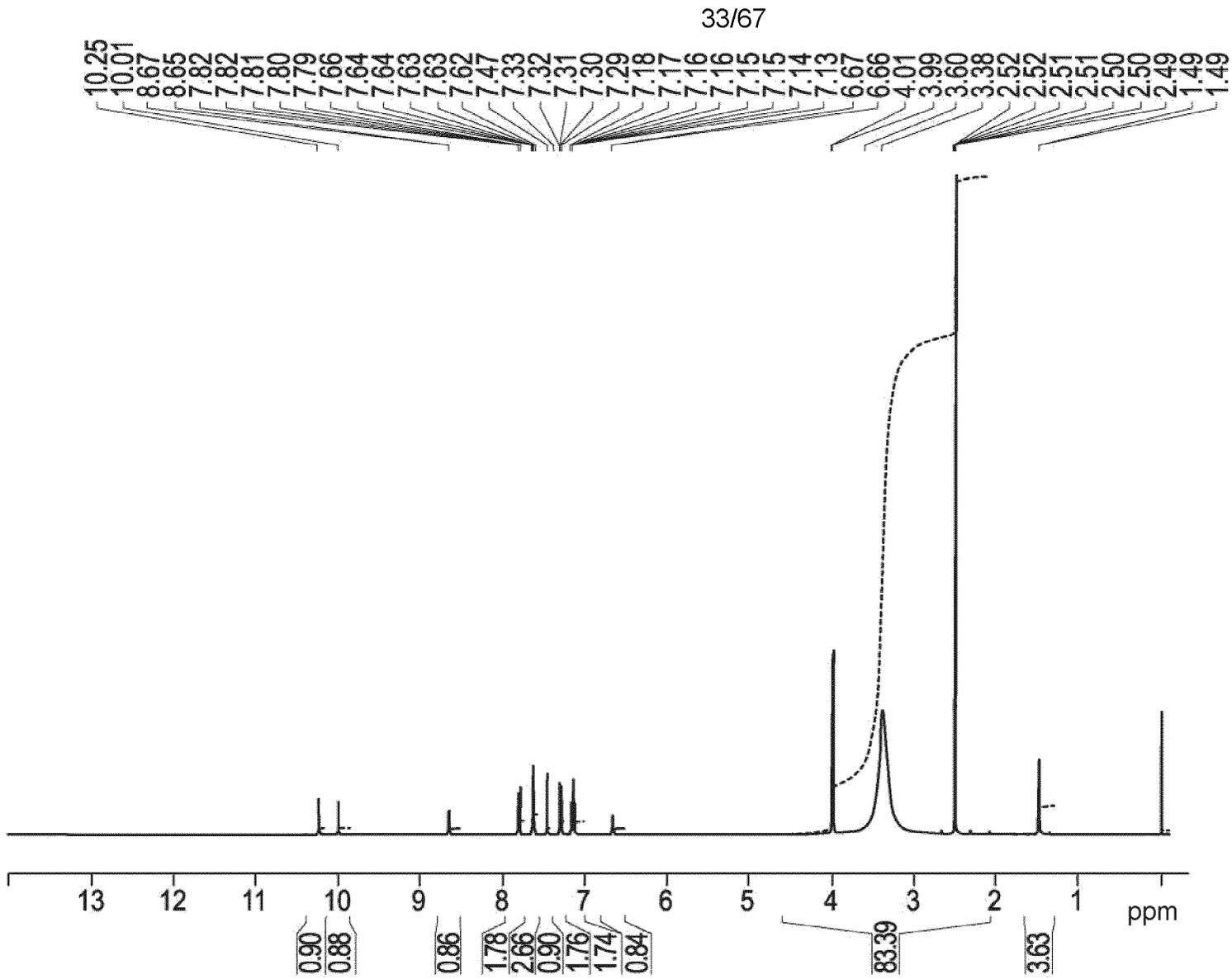


Fig. 33

33/67

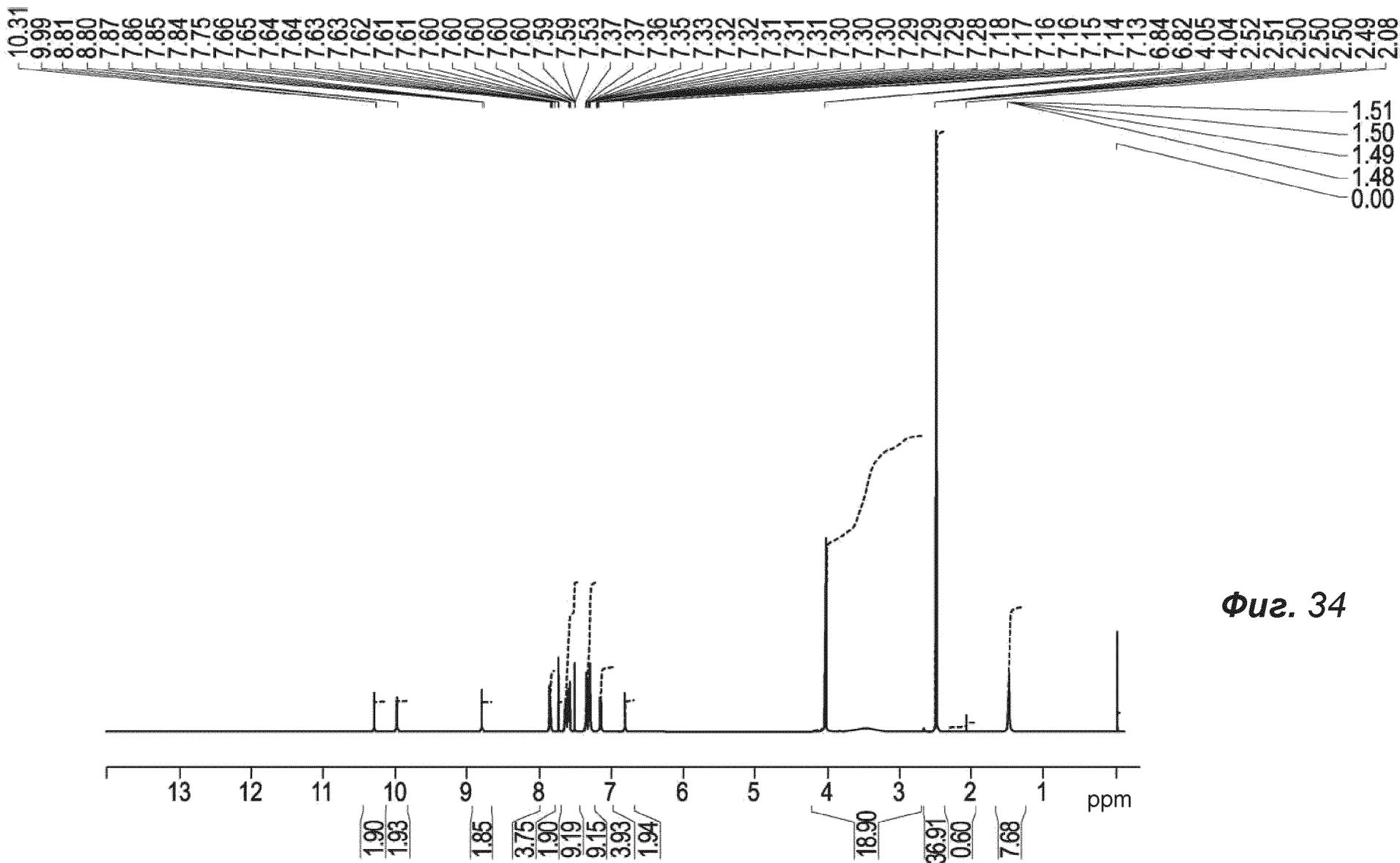


Fig. 34

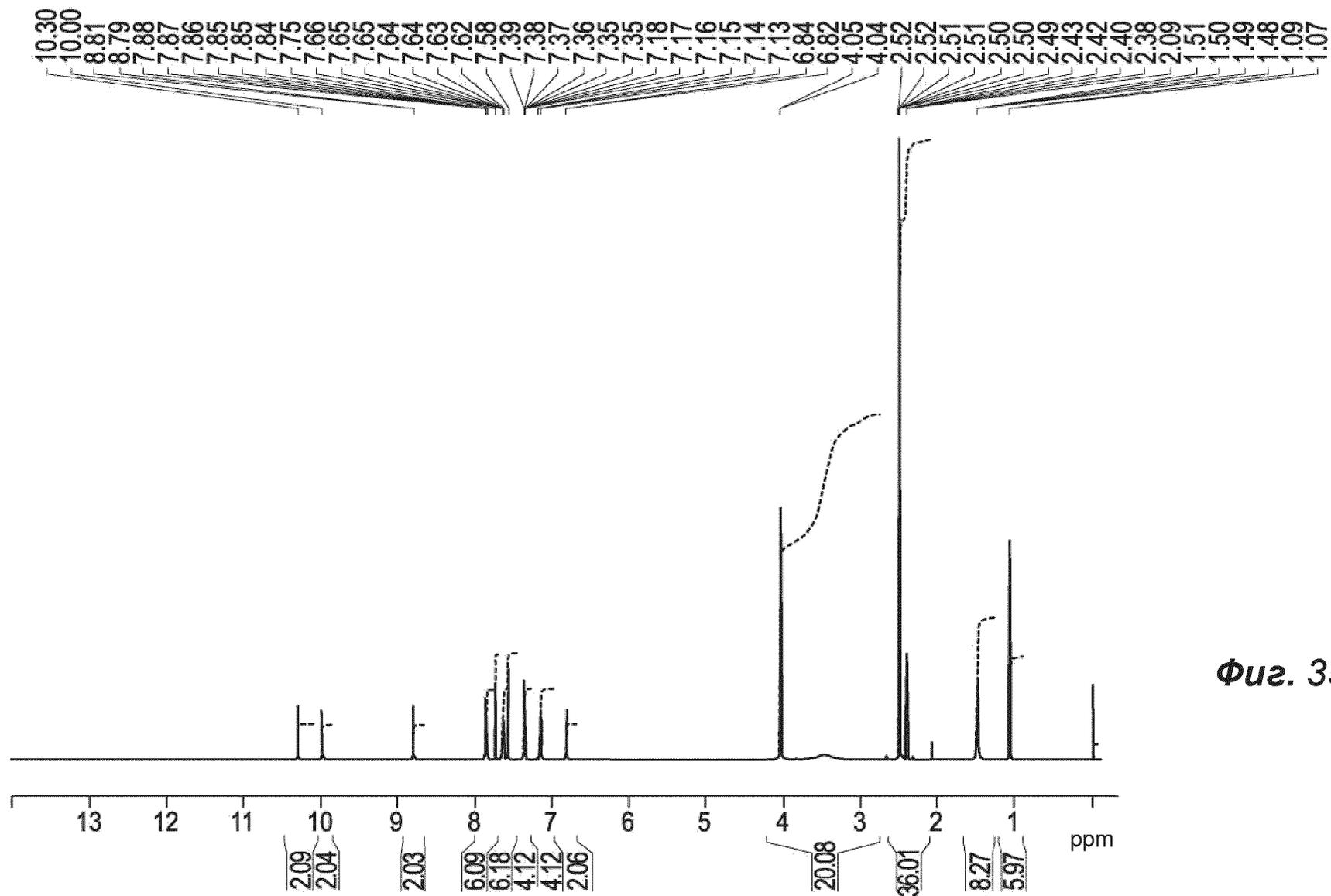


Fig. 35

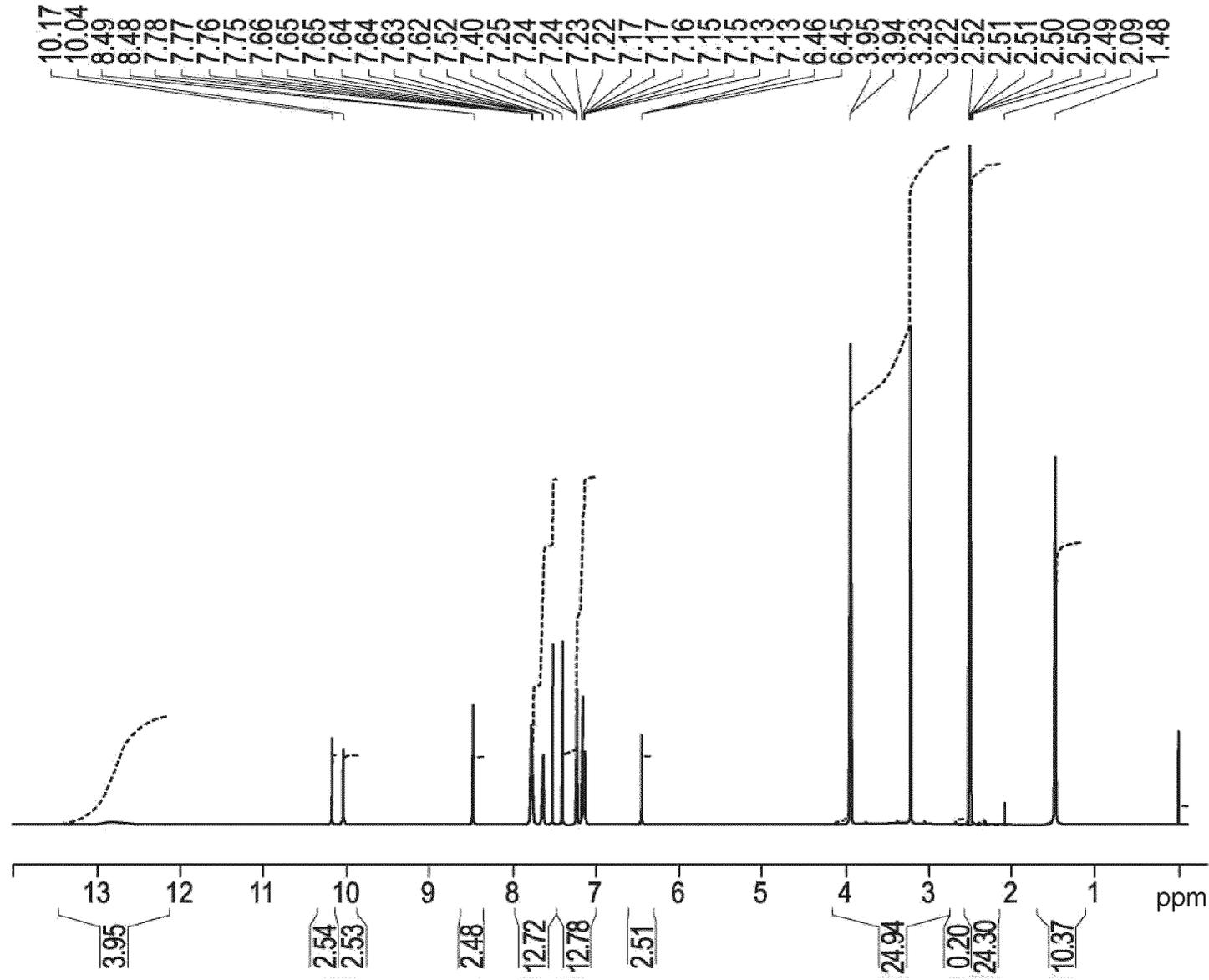


Fig. 36

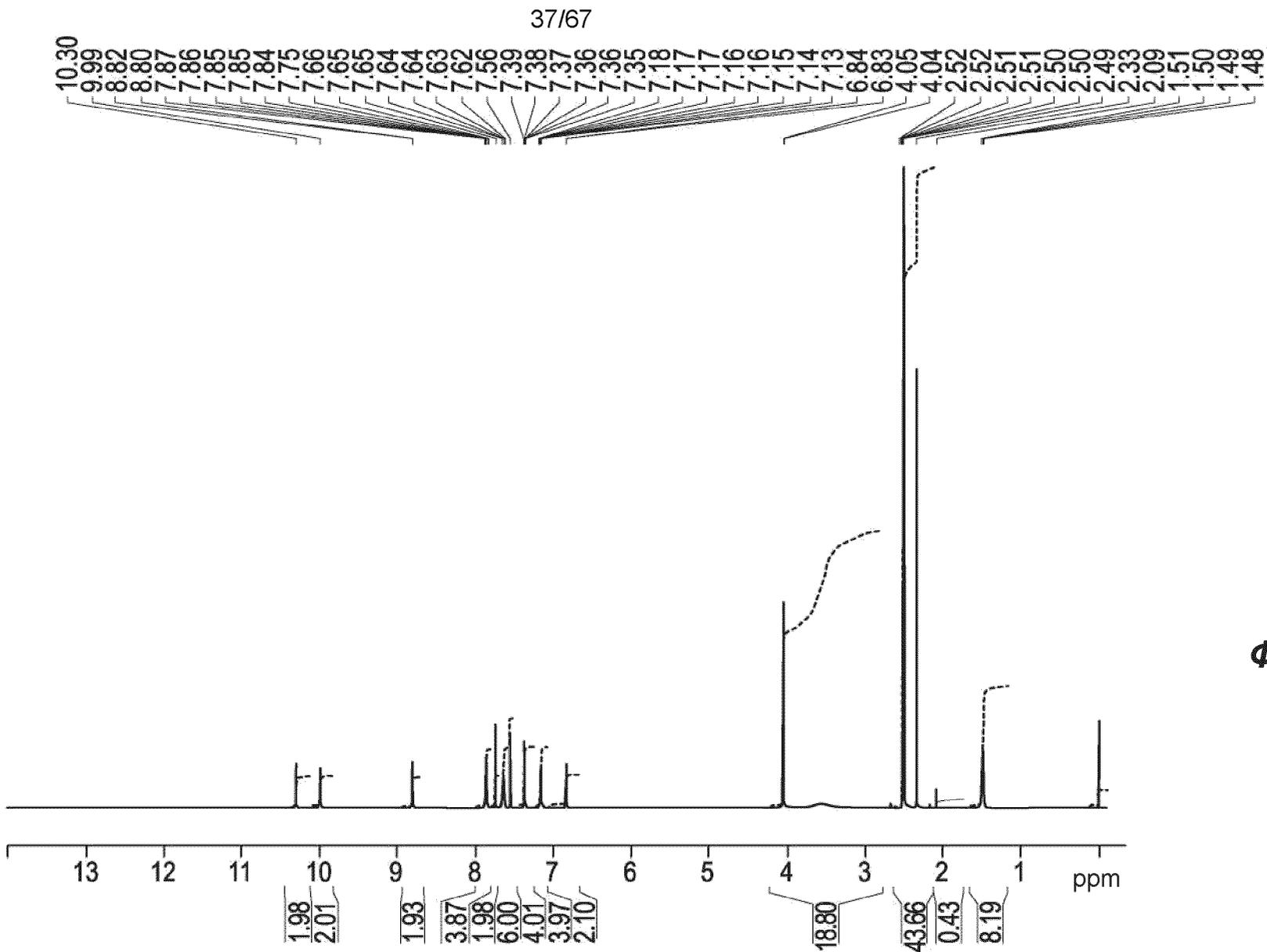


Fig. 37

37167

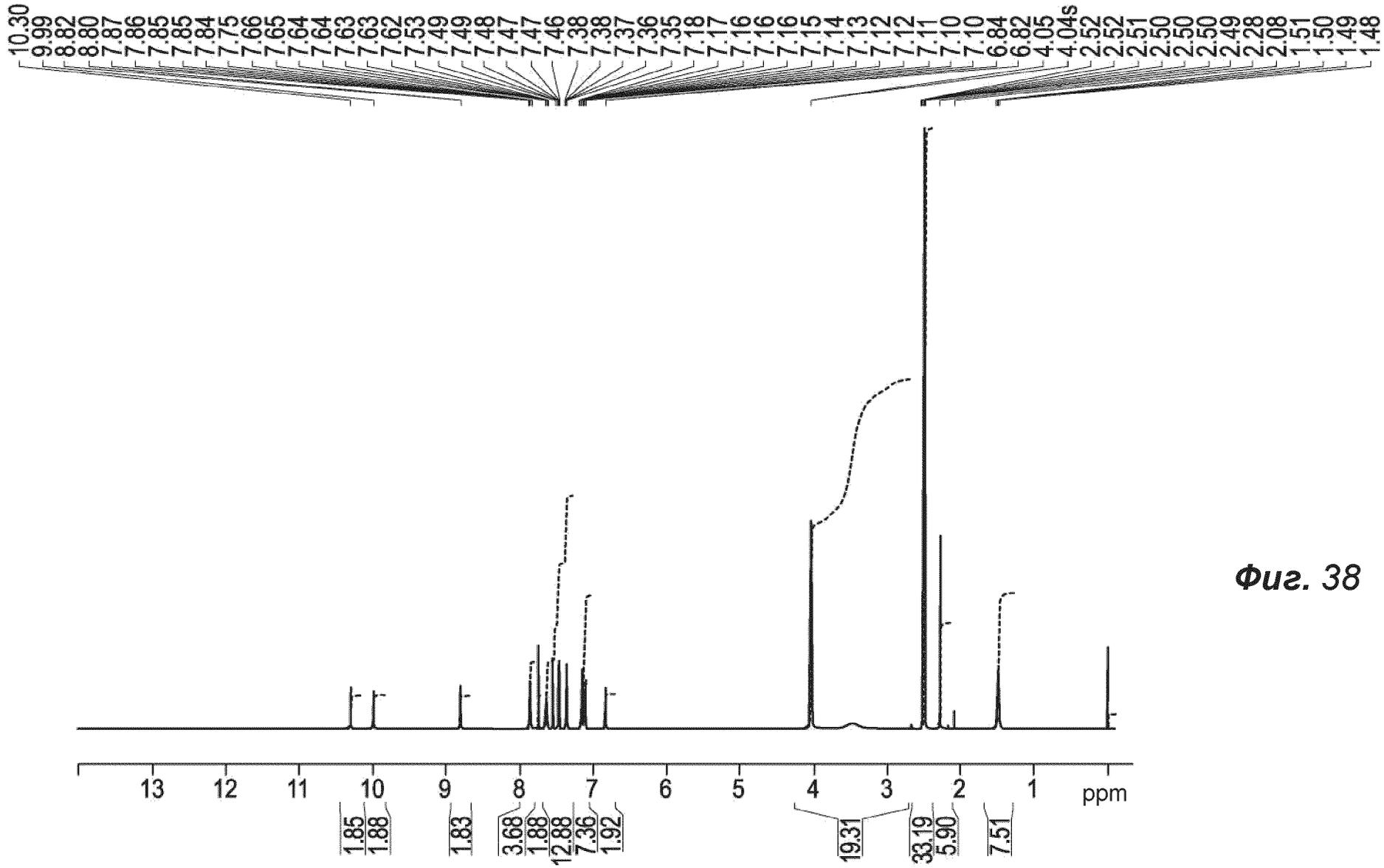


Fig. 38

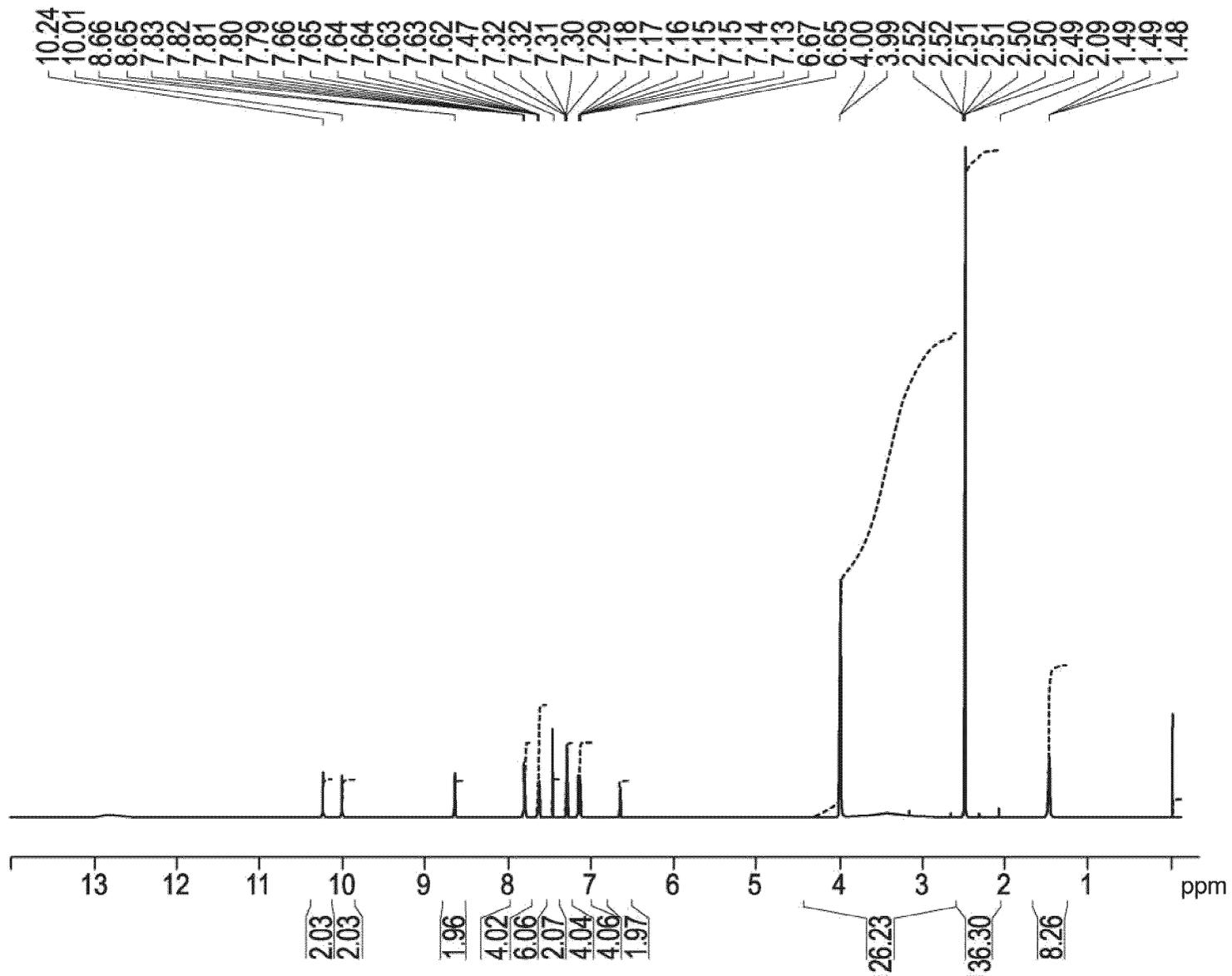


Fig. 39

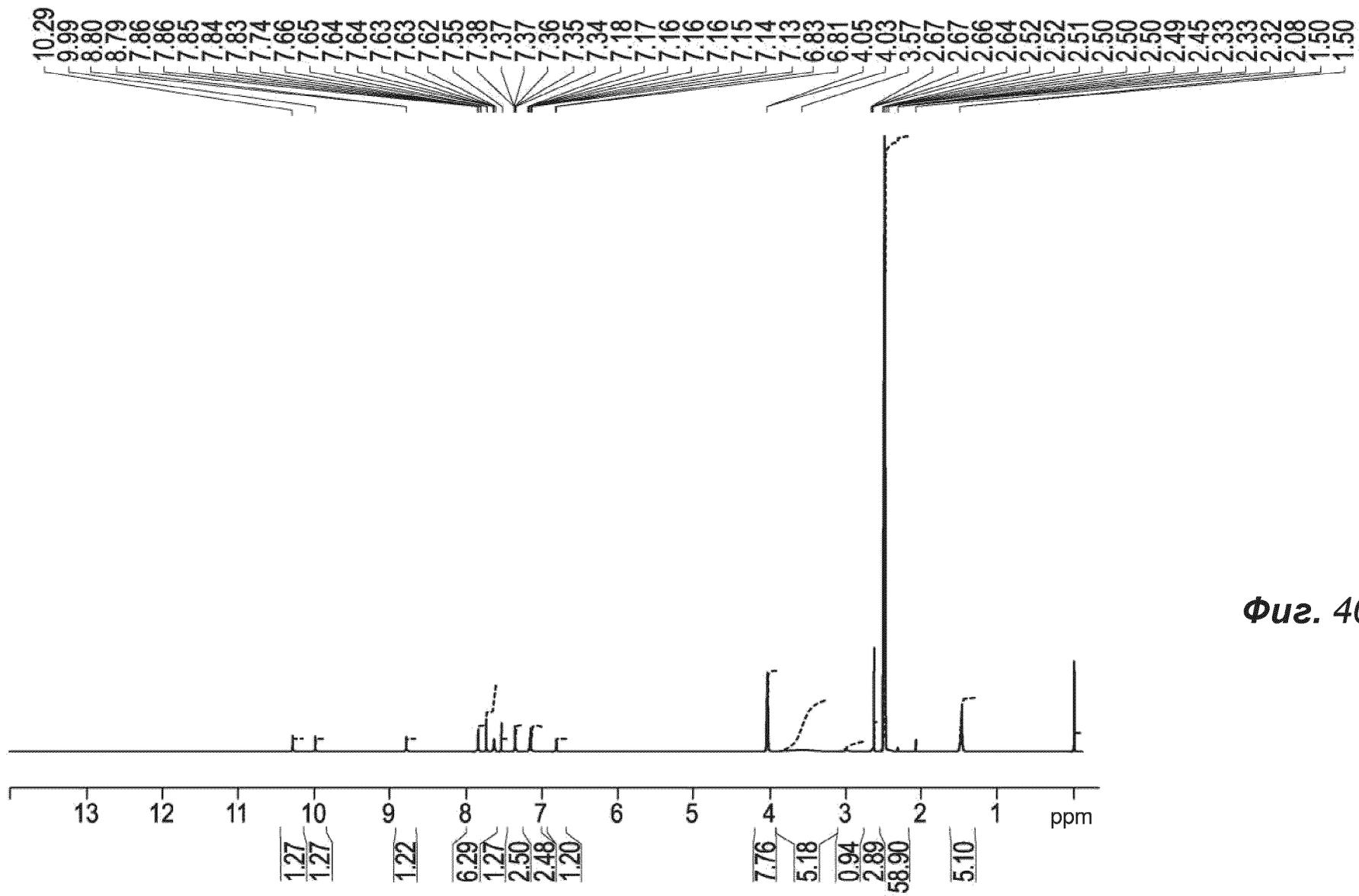


Fig. 40

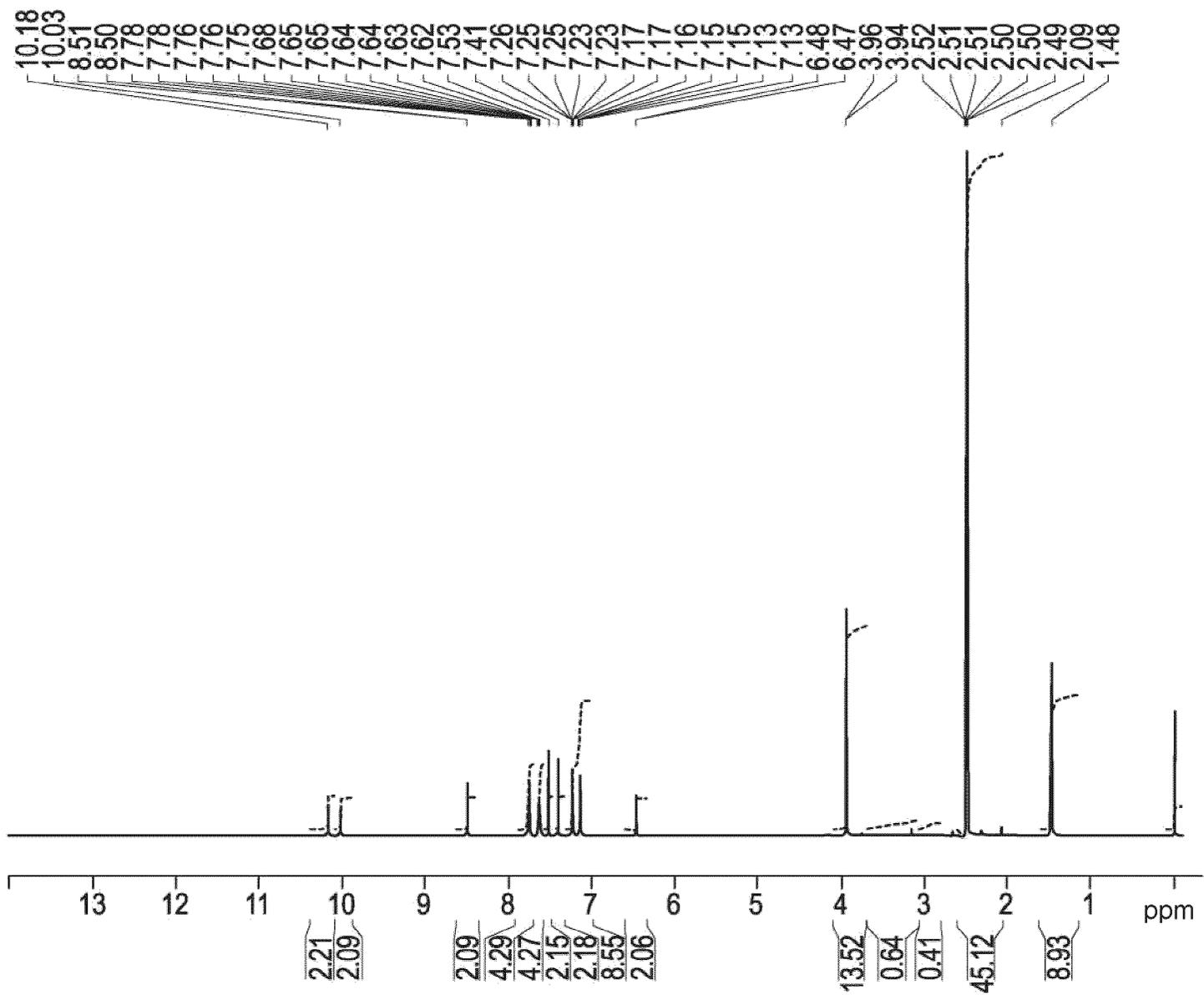


Fig. 41

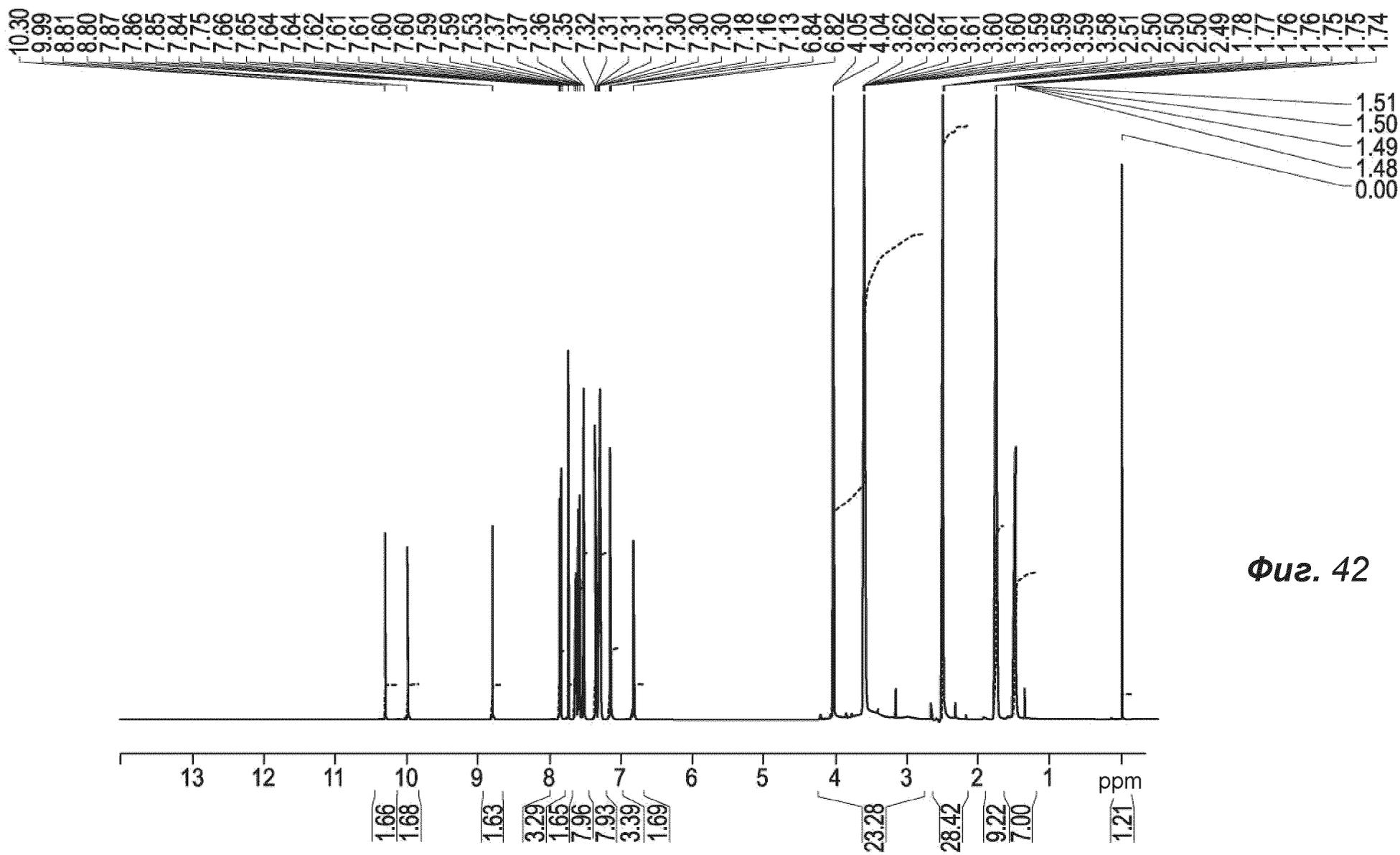


Fig. 42

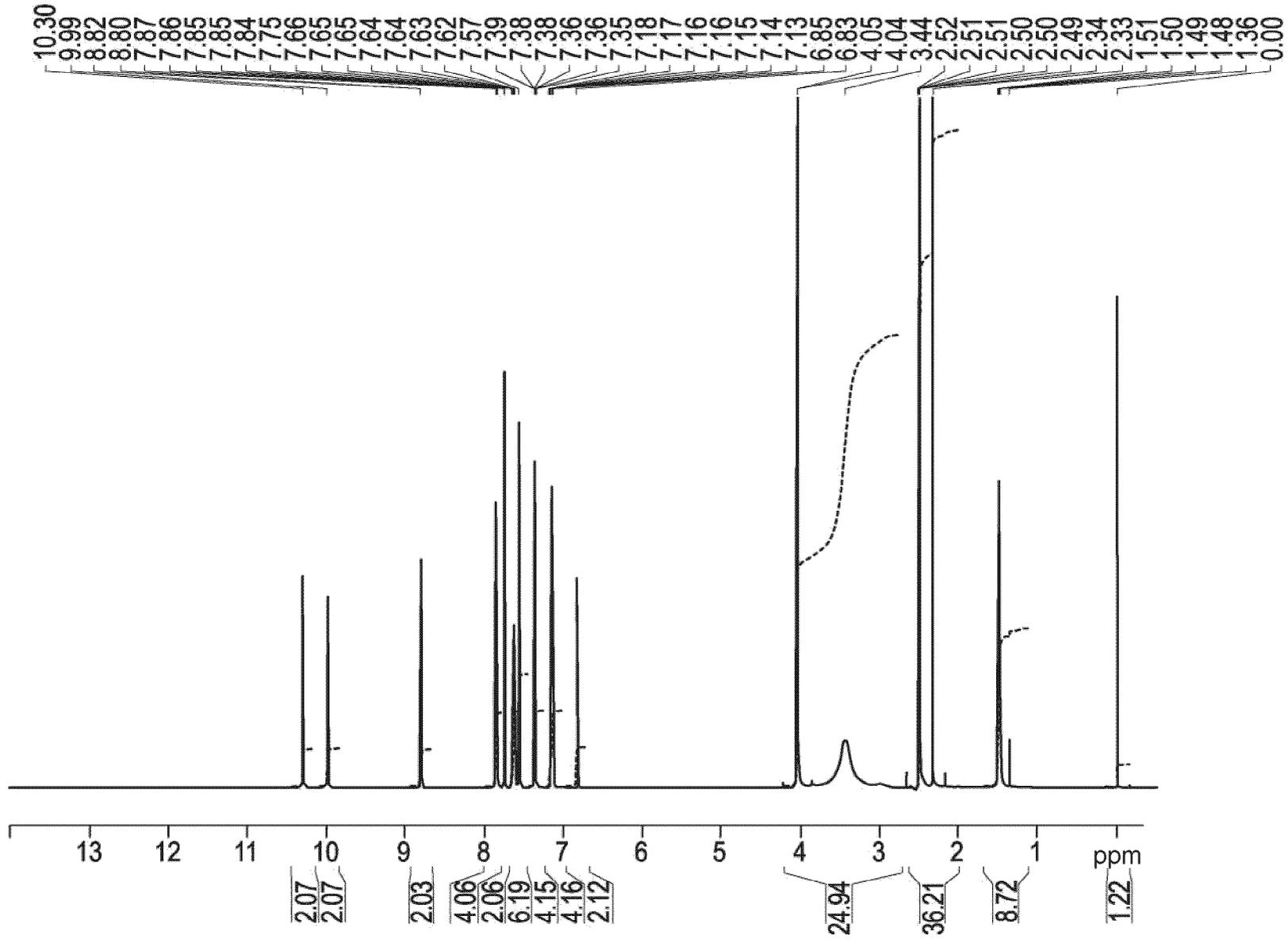


Fig. 43

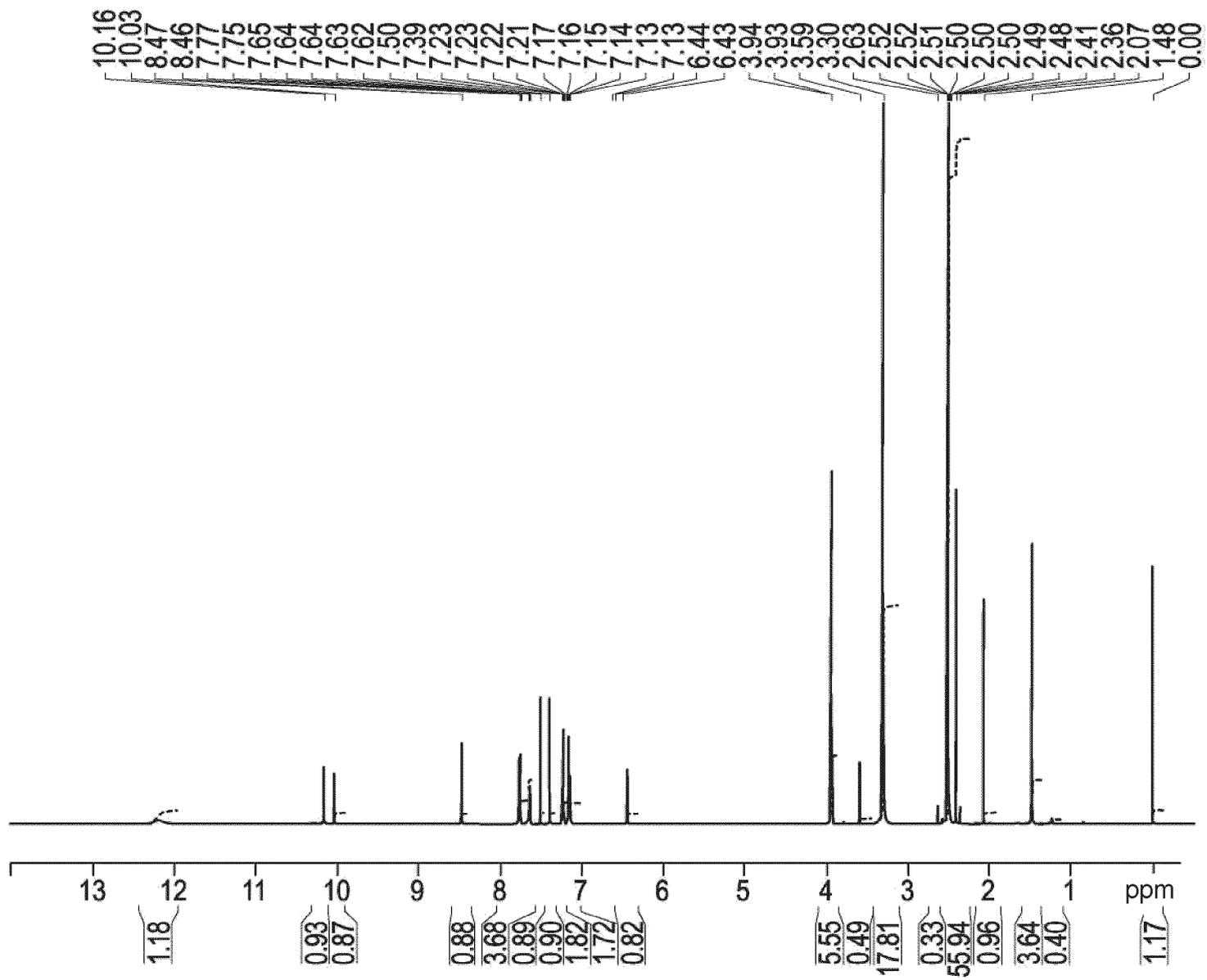
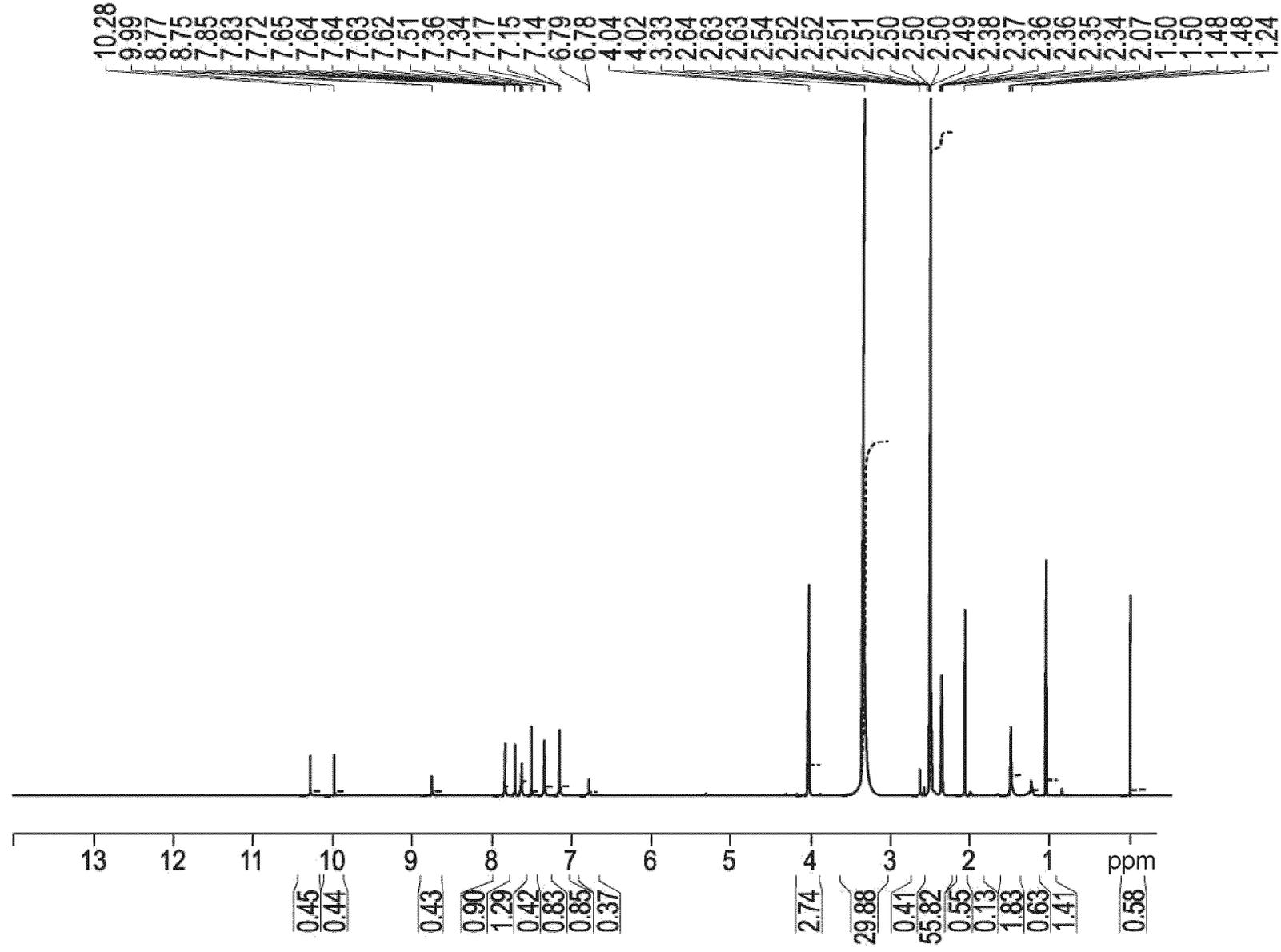
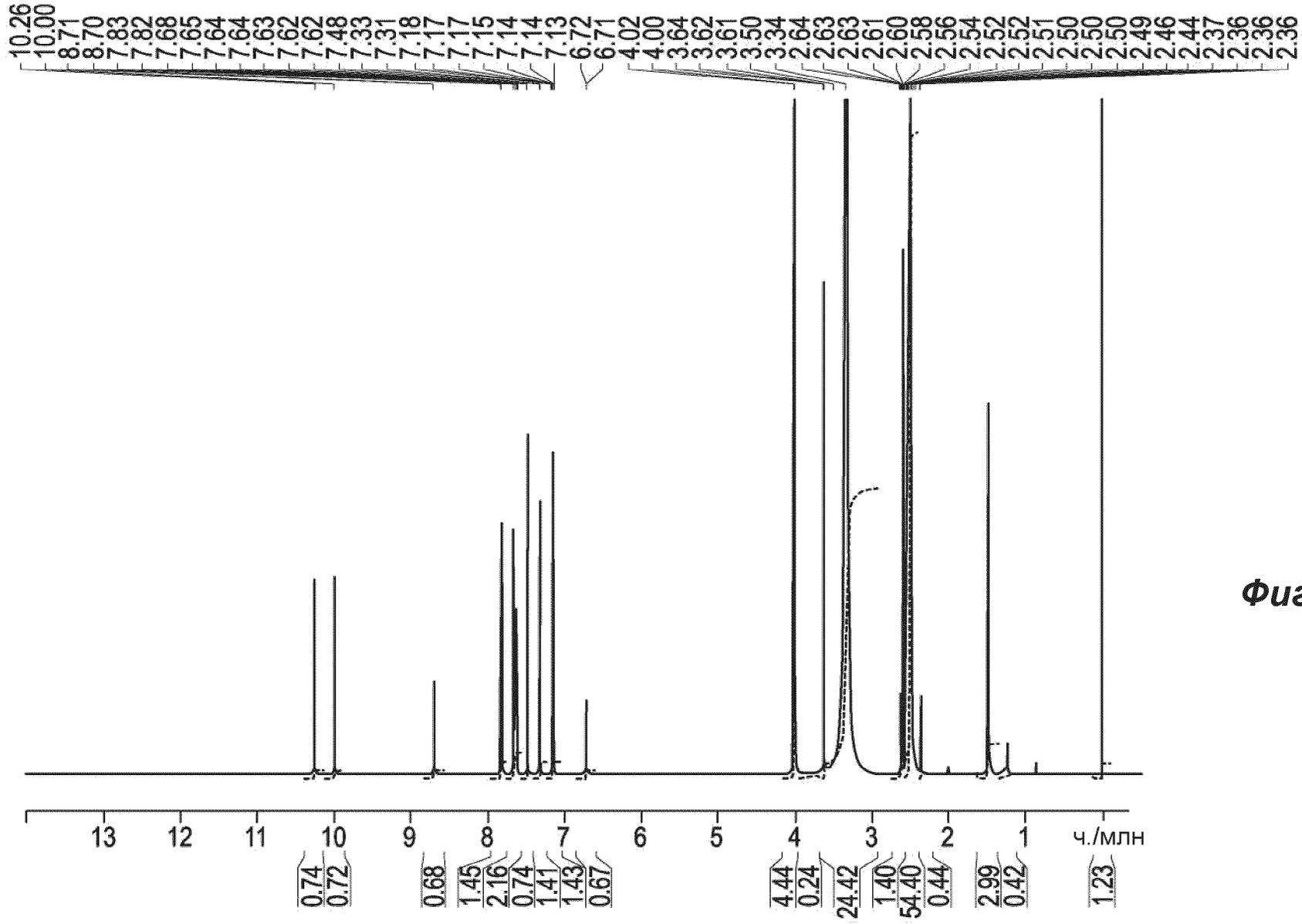
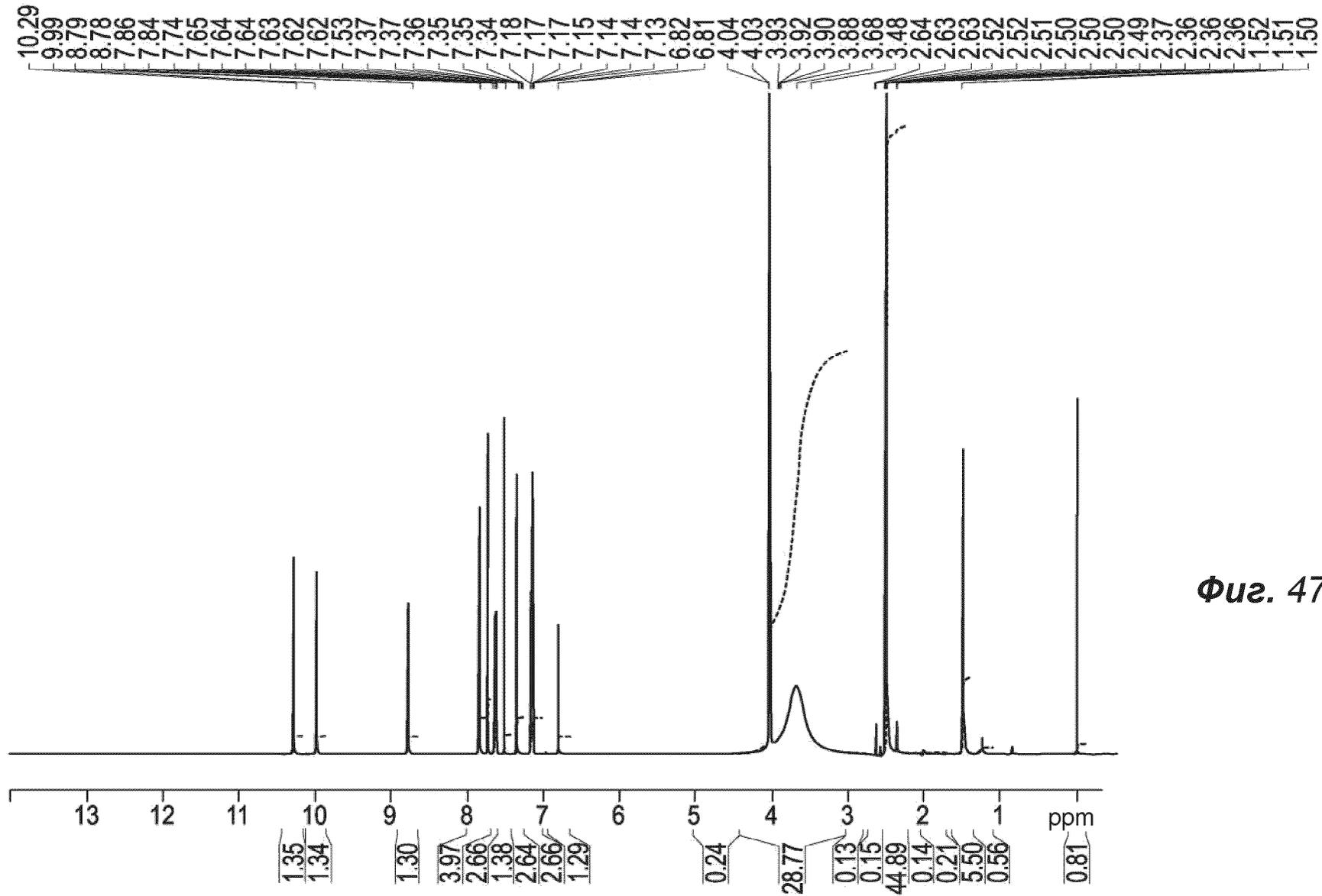


Fig. 44





Фиг. 46



Фиг. 47

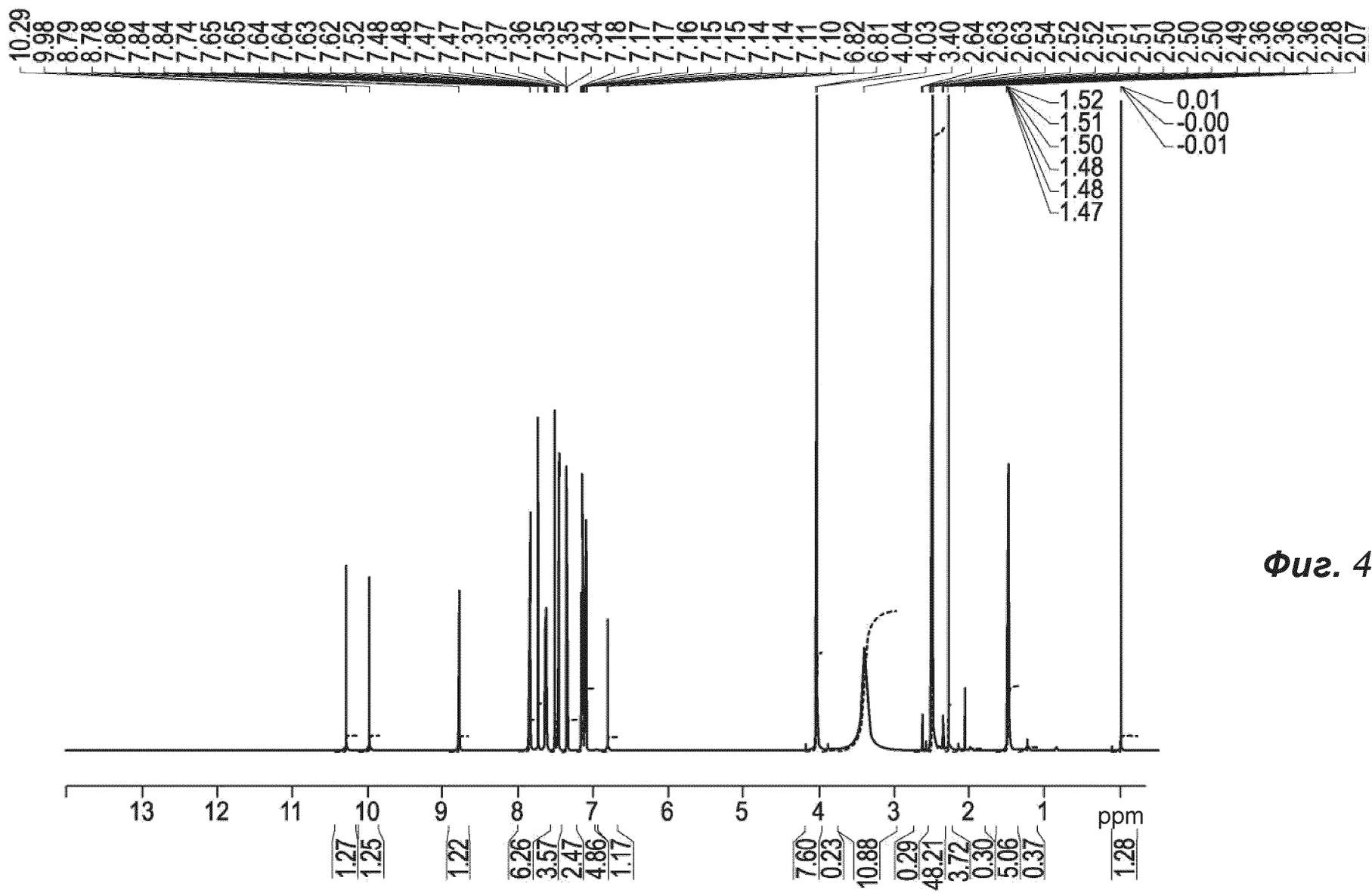
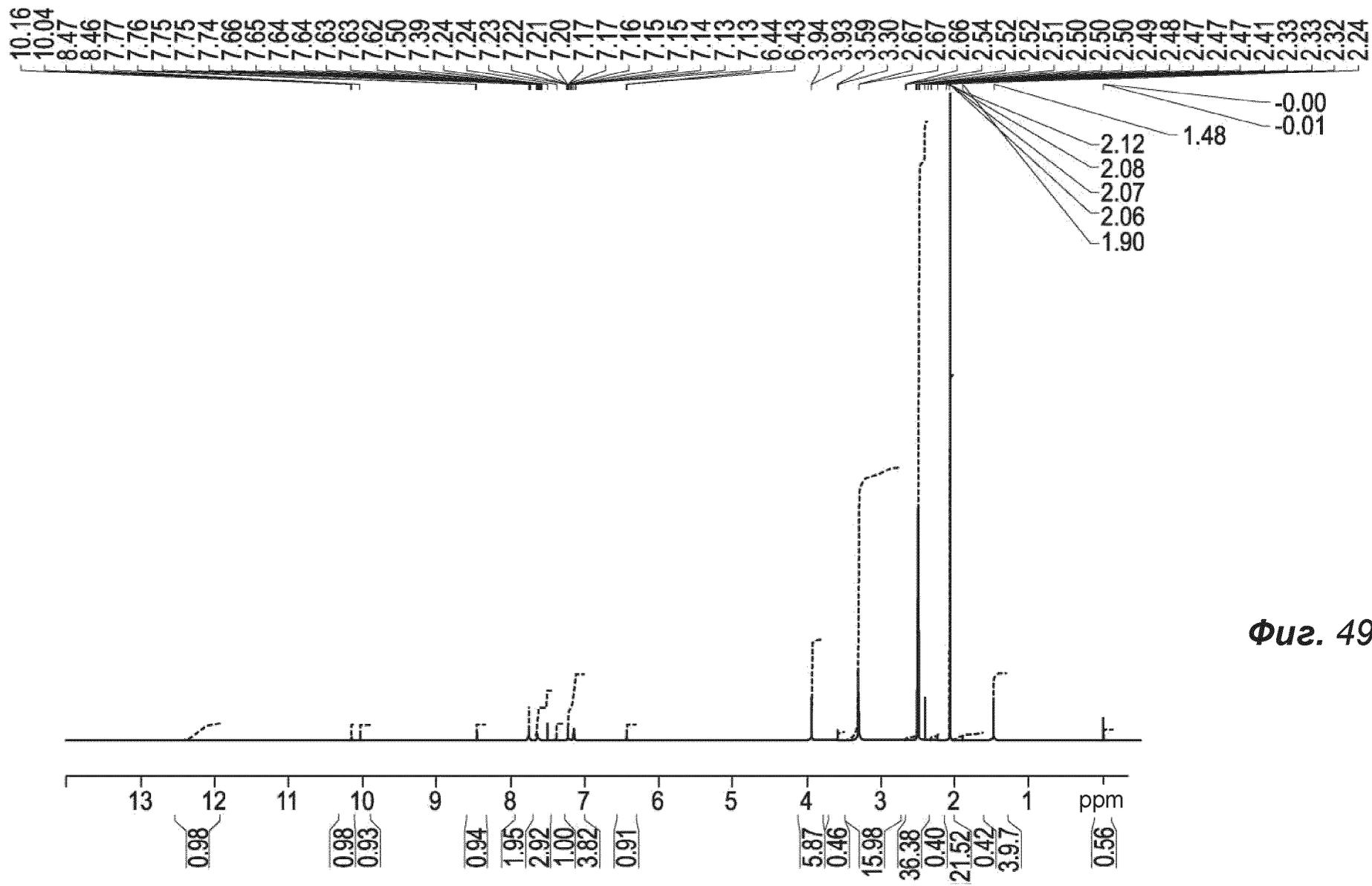


Fig. 48



Фиг. 49

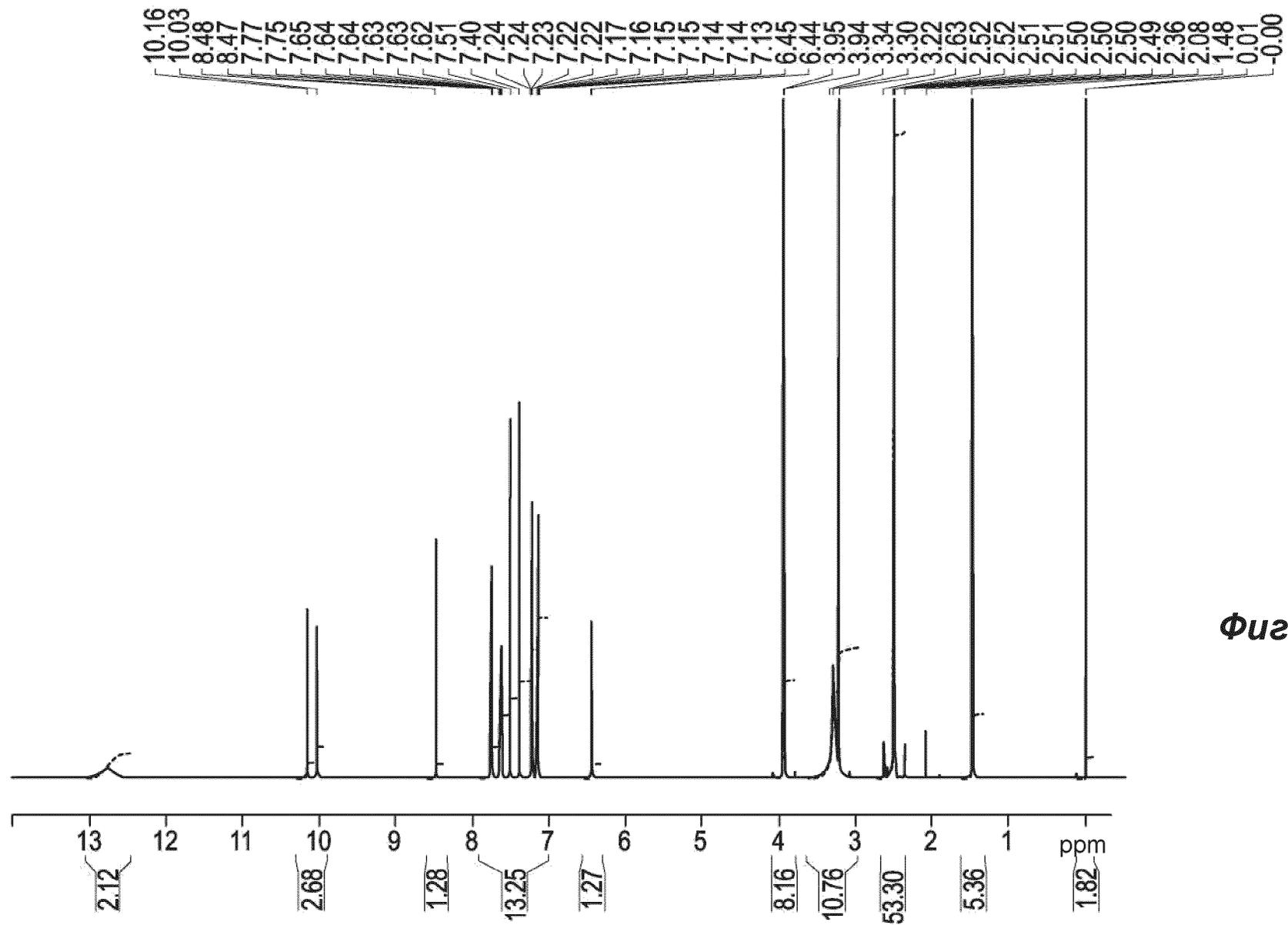


Fig. 50

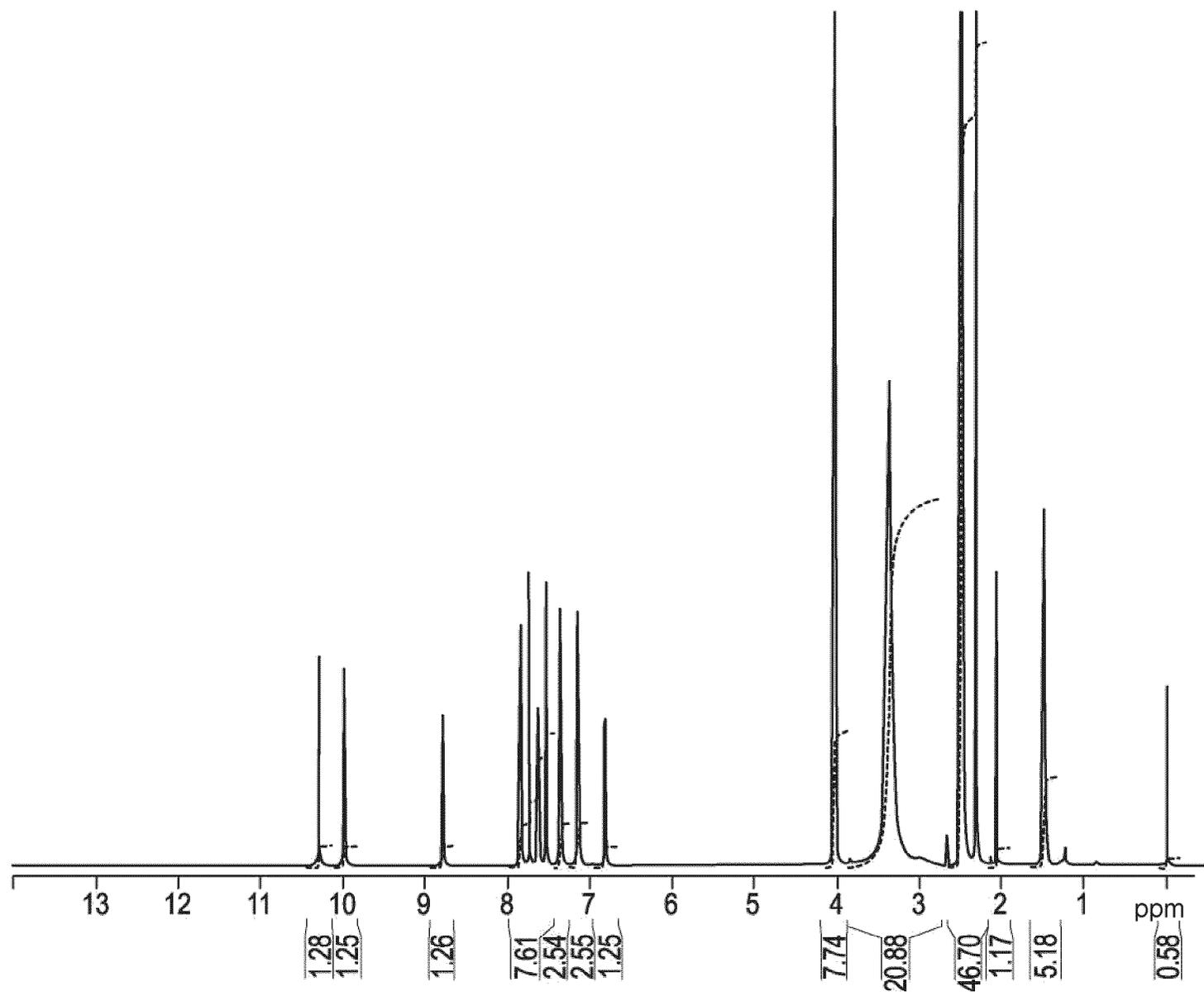


Fig. 51

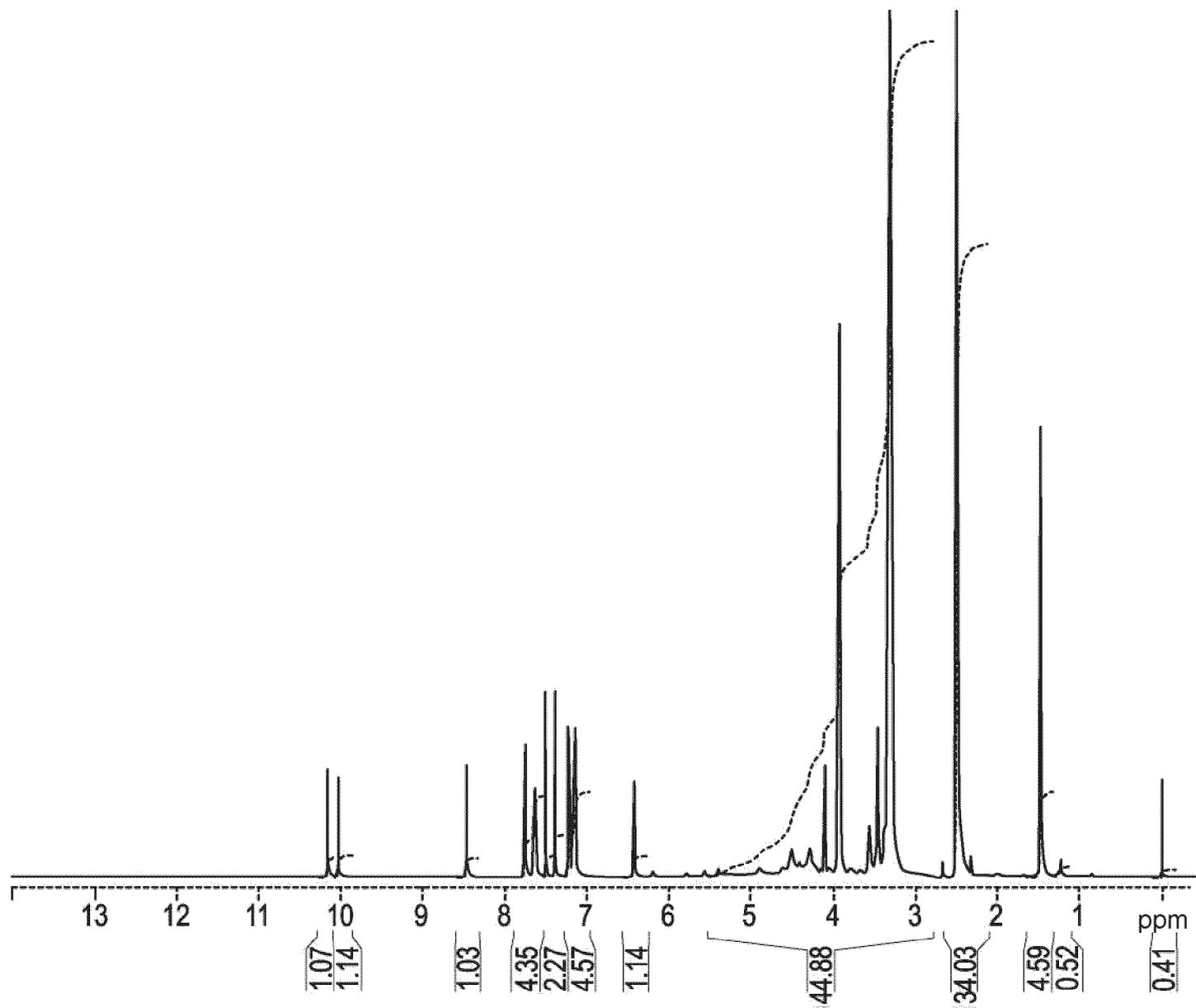
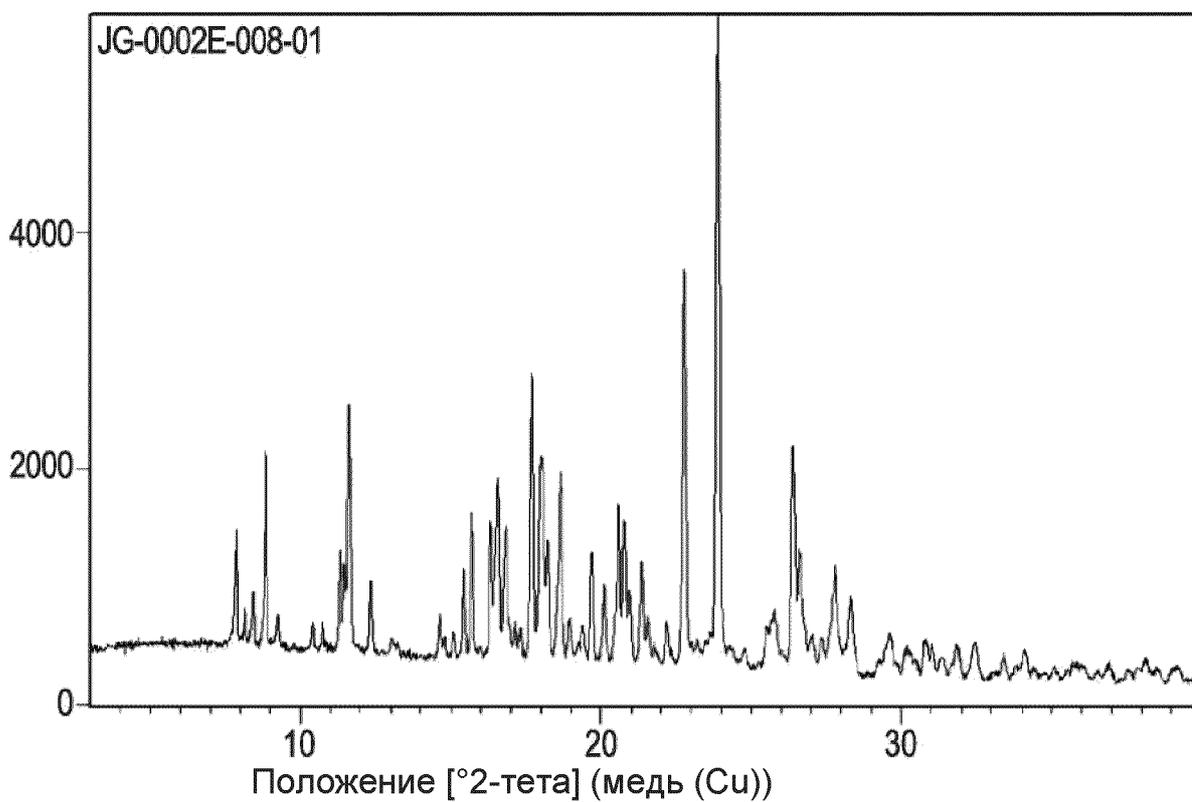


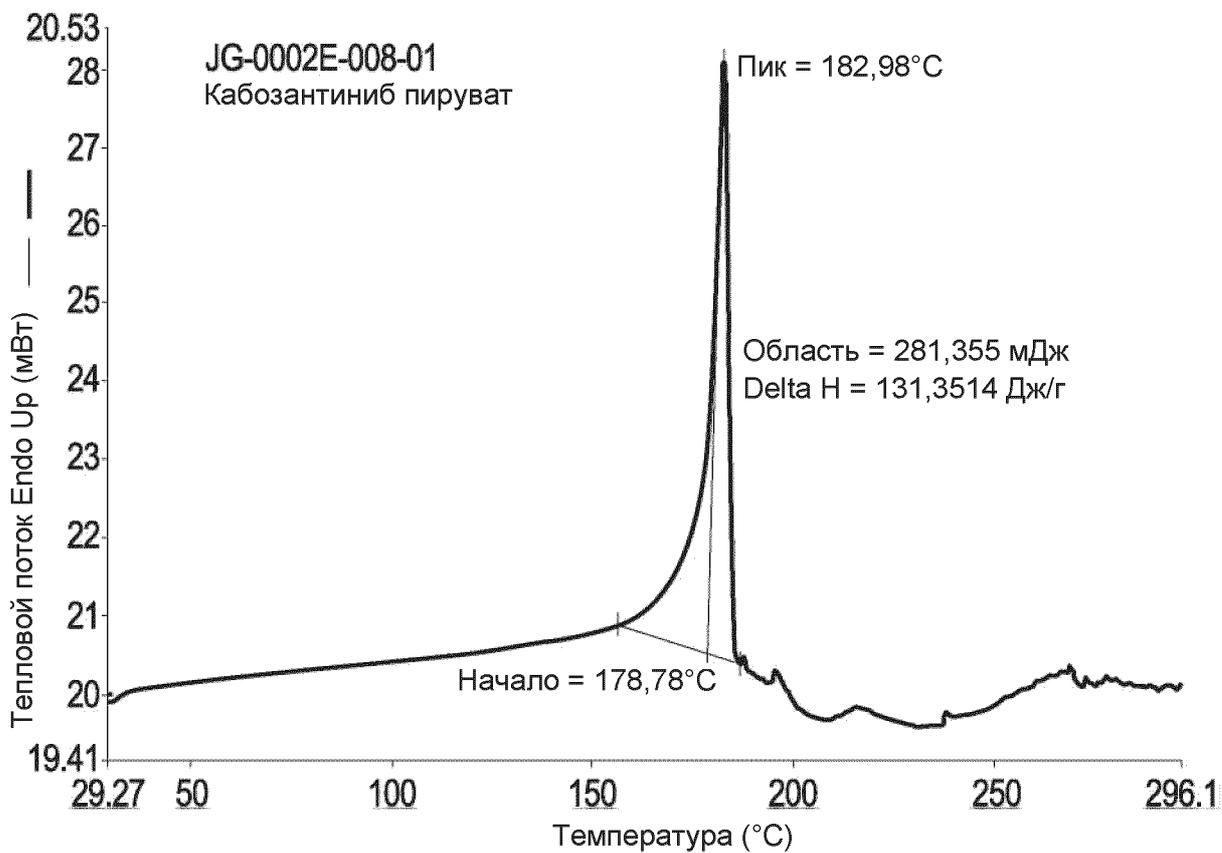
Fig. 52

52/67

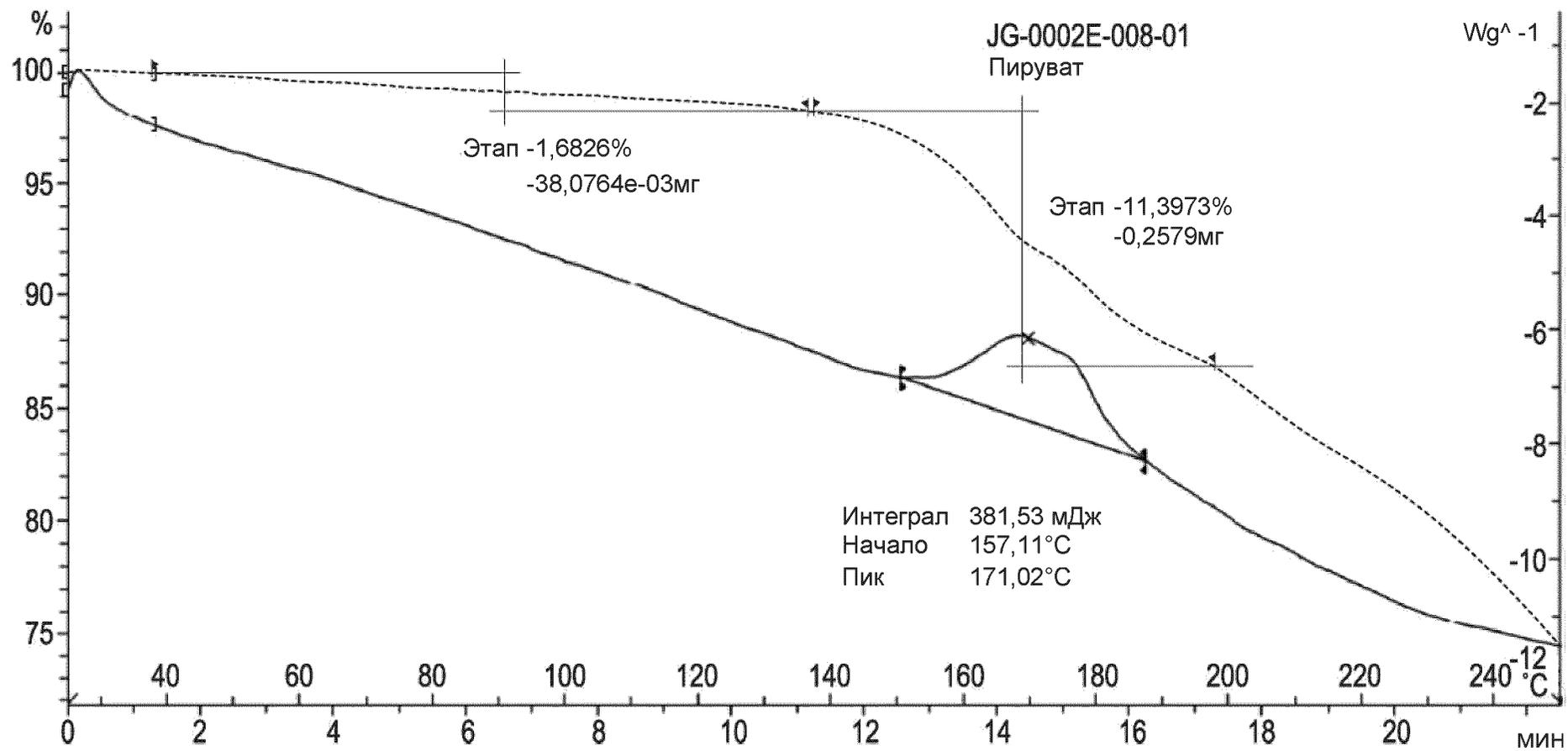
53/67



Фиг. 53А

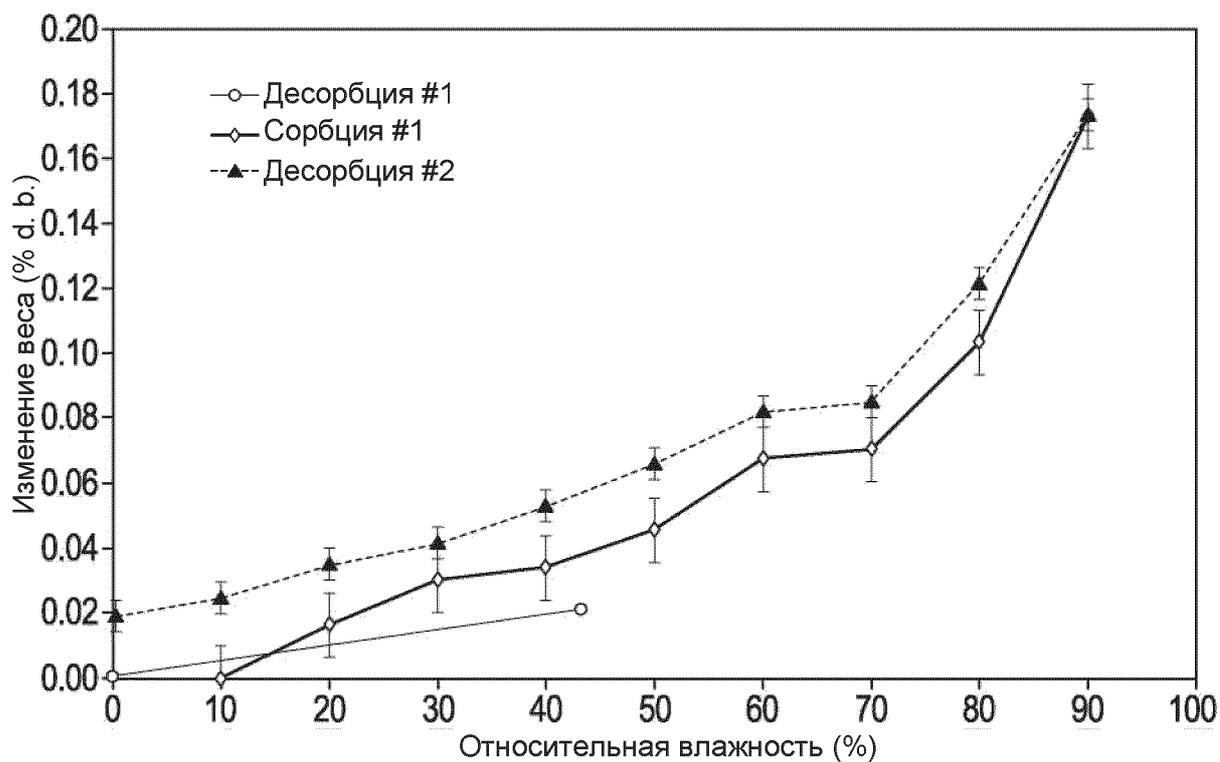


Фиг. 53В

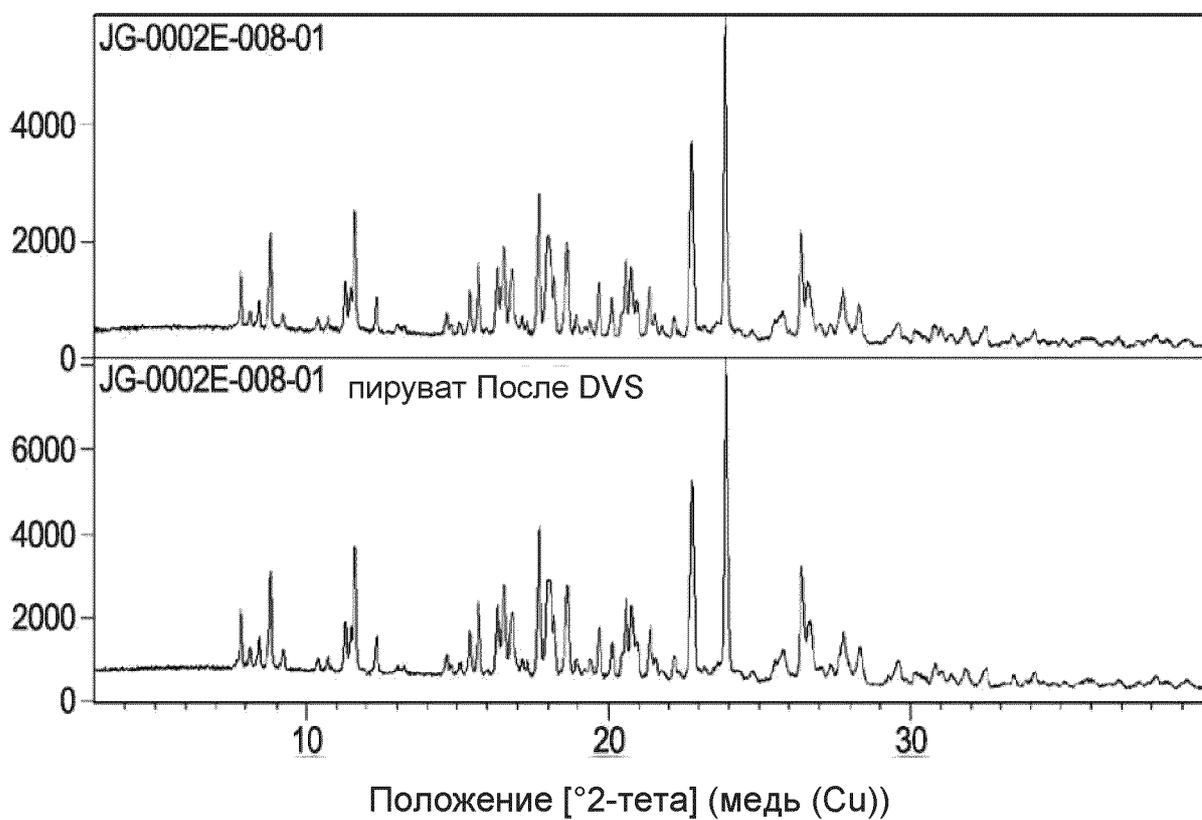


54/67

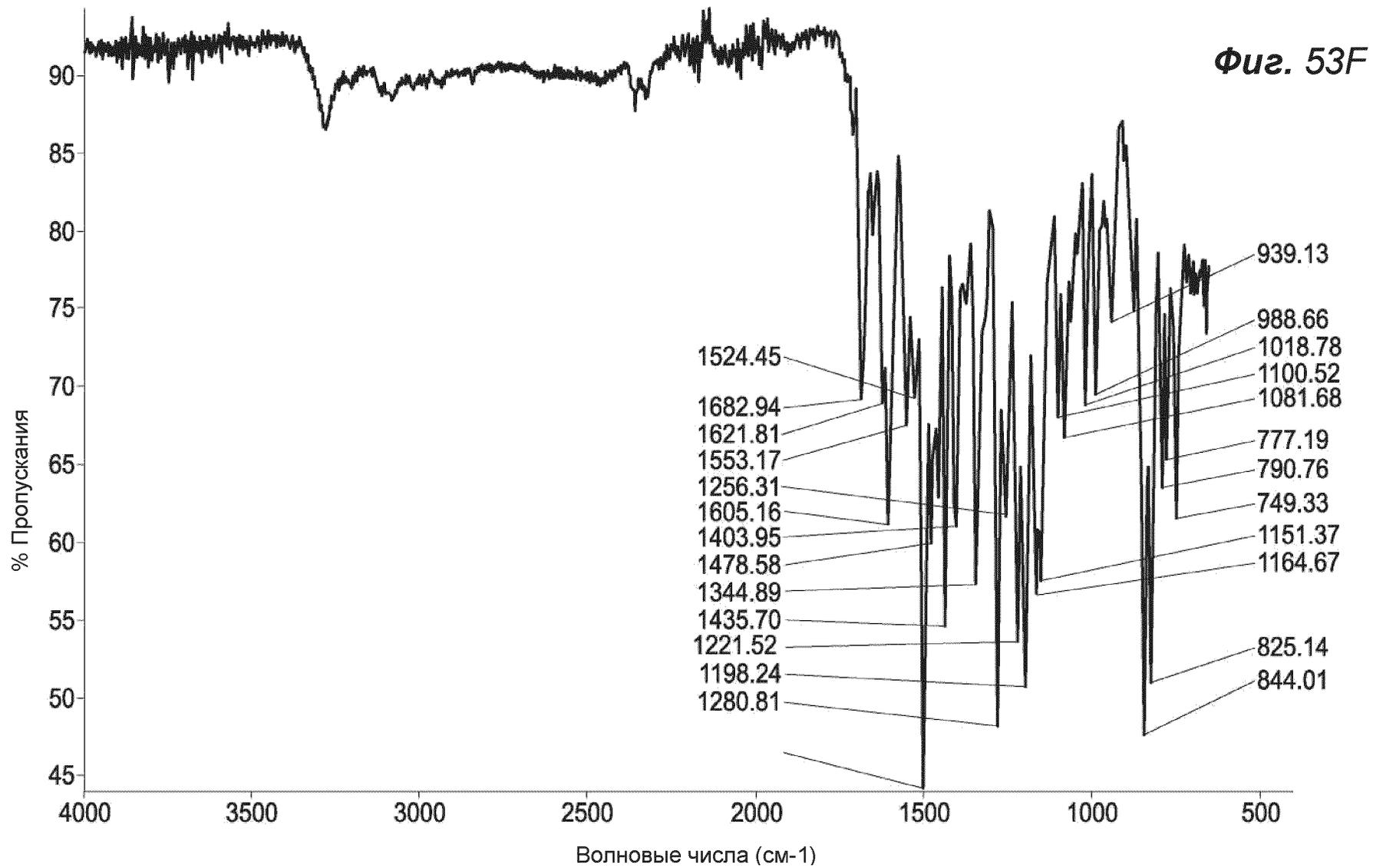
Фиг. 53С



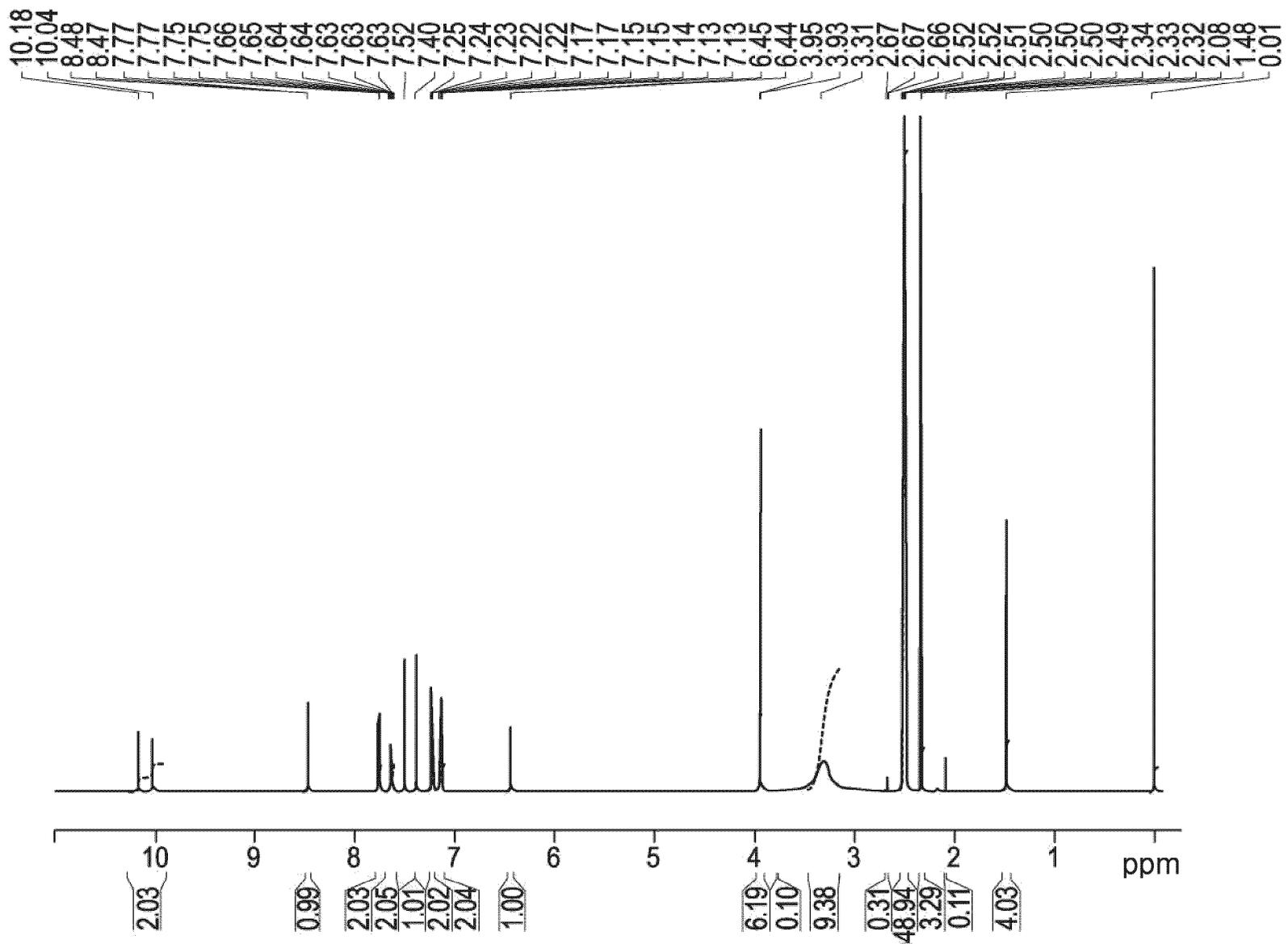
Фиг. 53D



Фиг. 53E

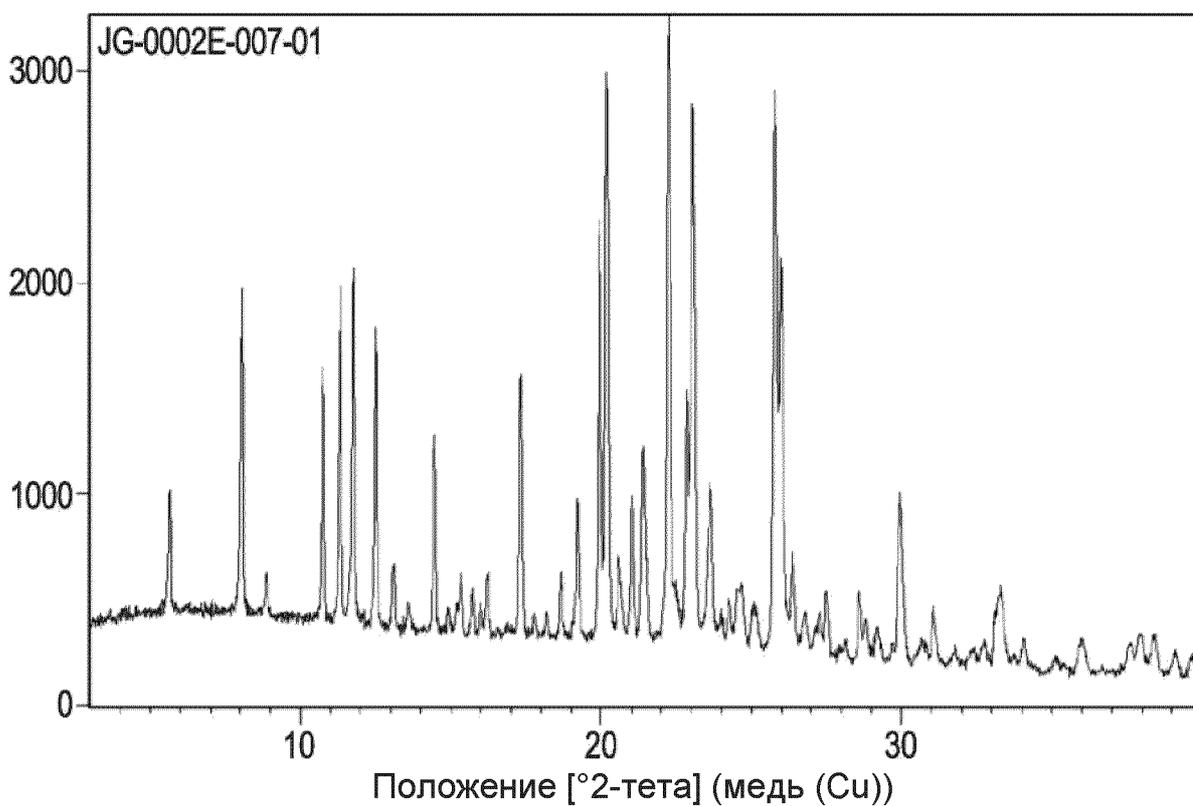


56/67

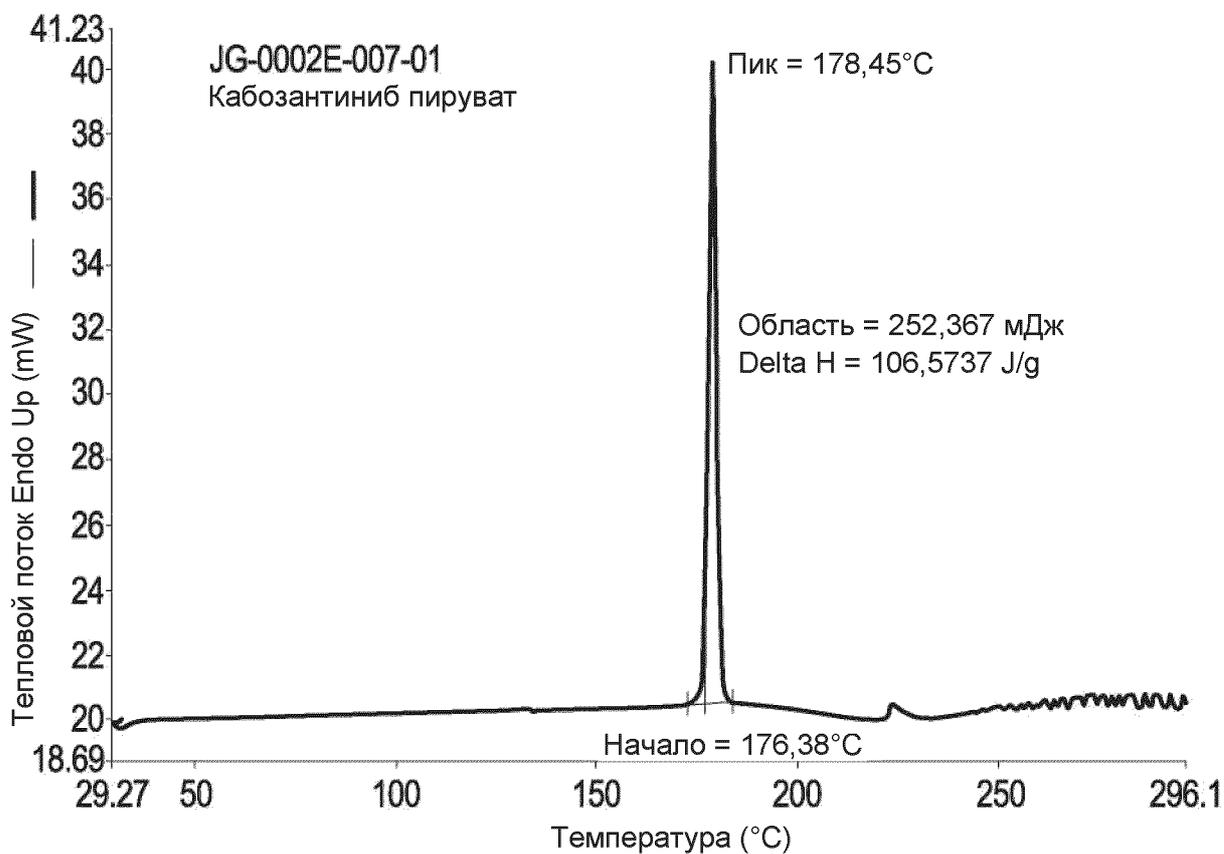


Фиг. 53G

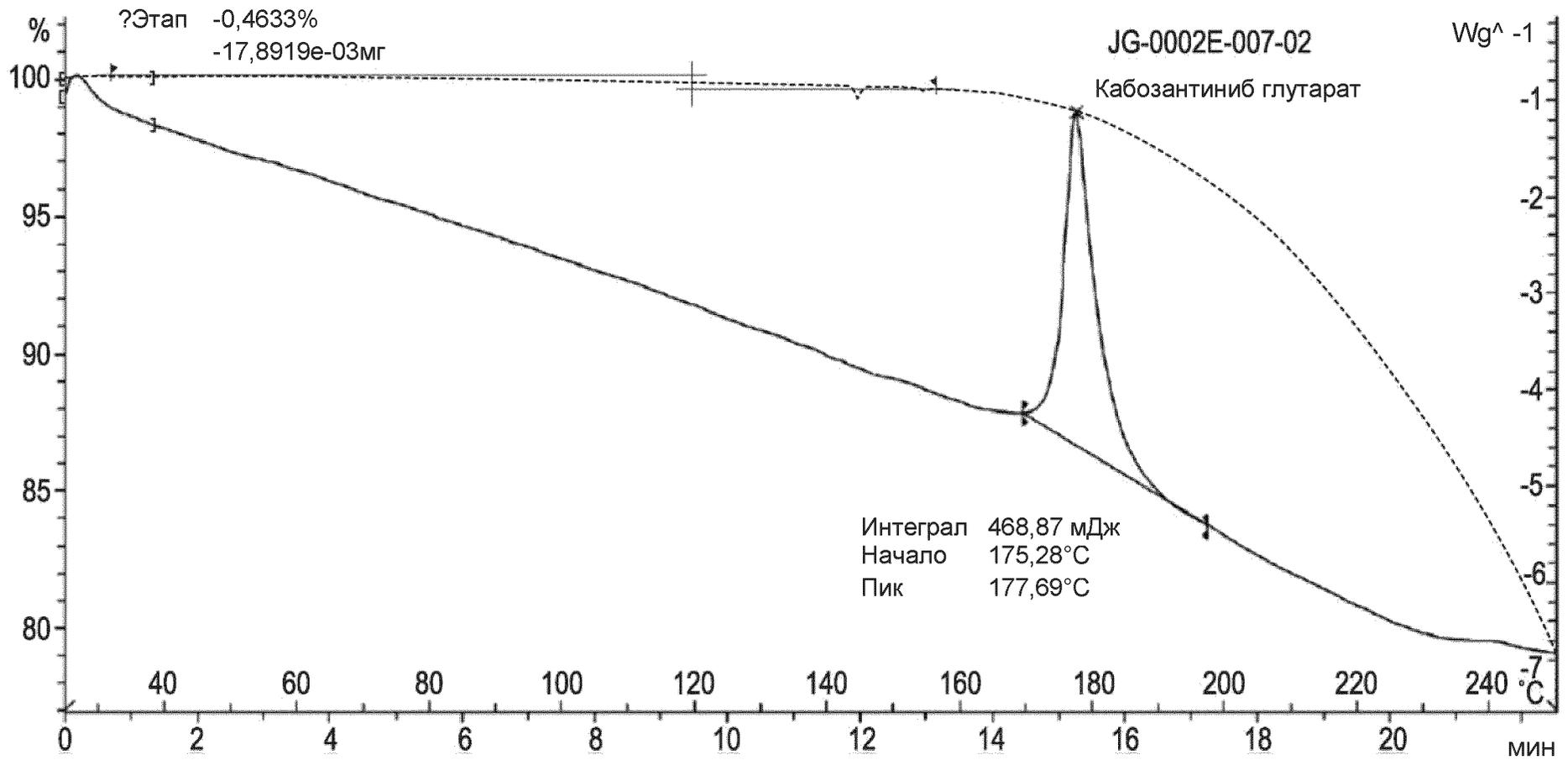
57/67



Фиг. 54А

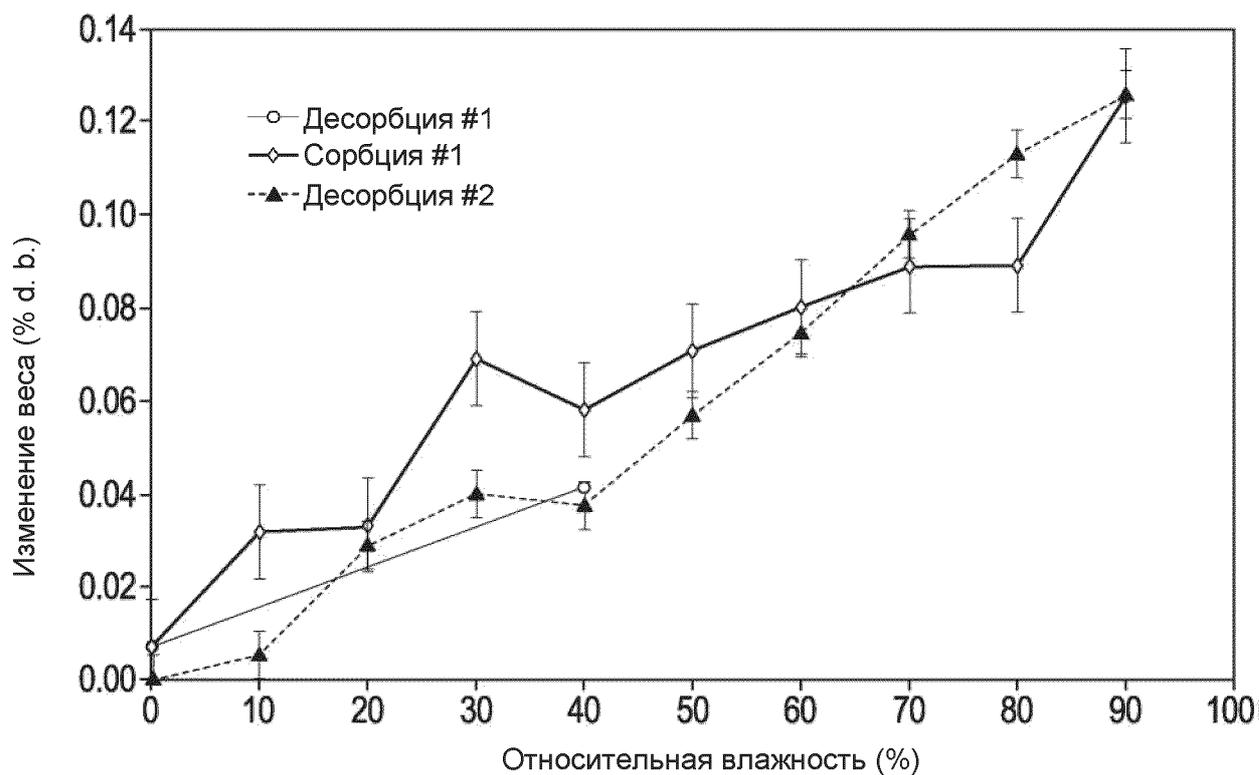


Фиг. 54В

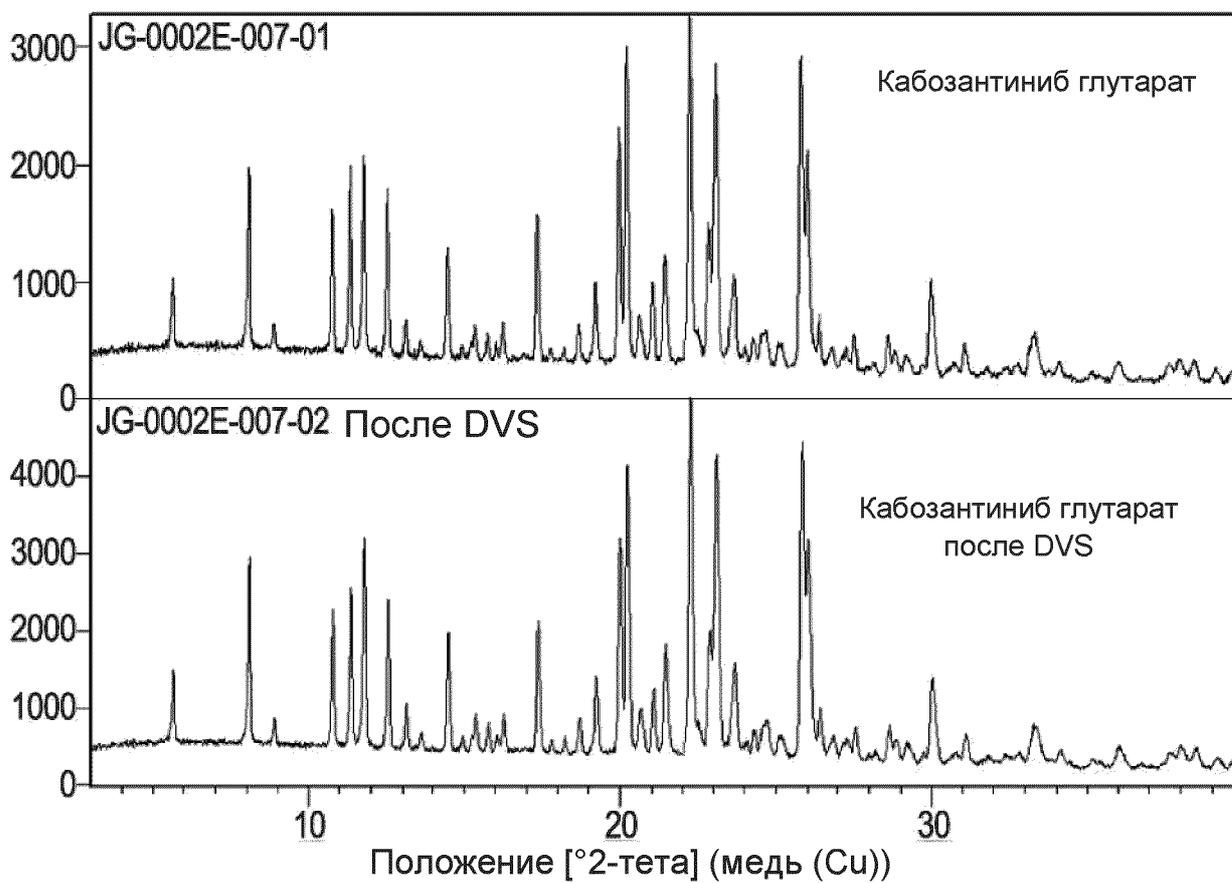


59/67

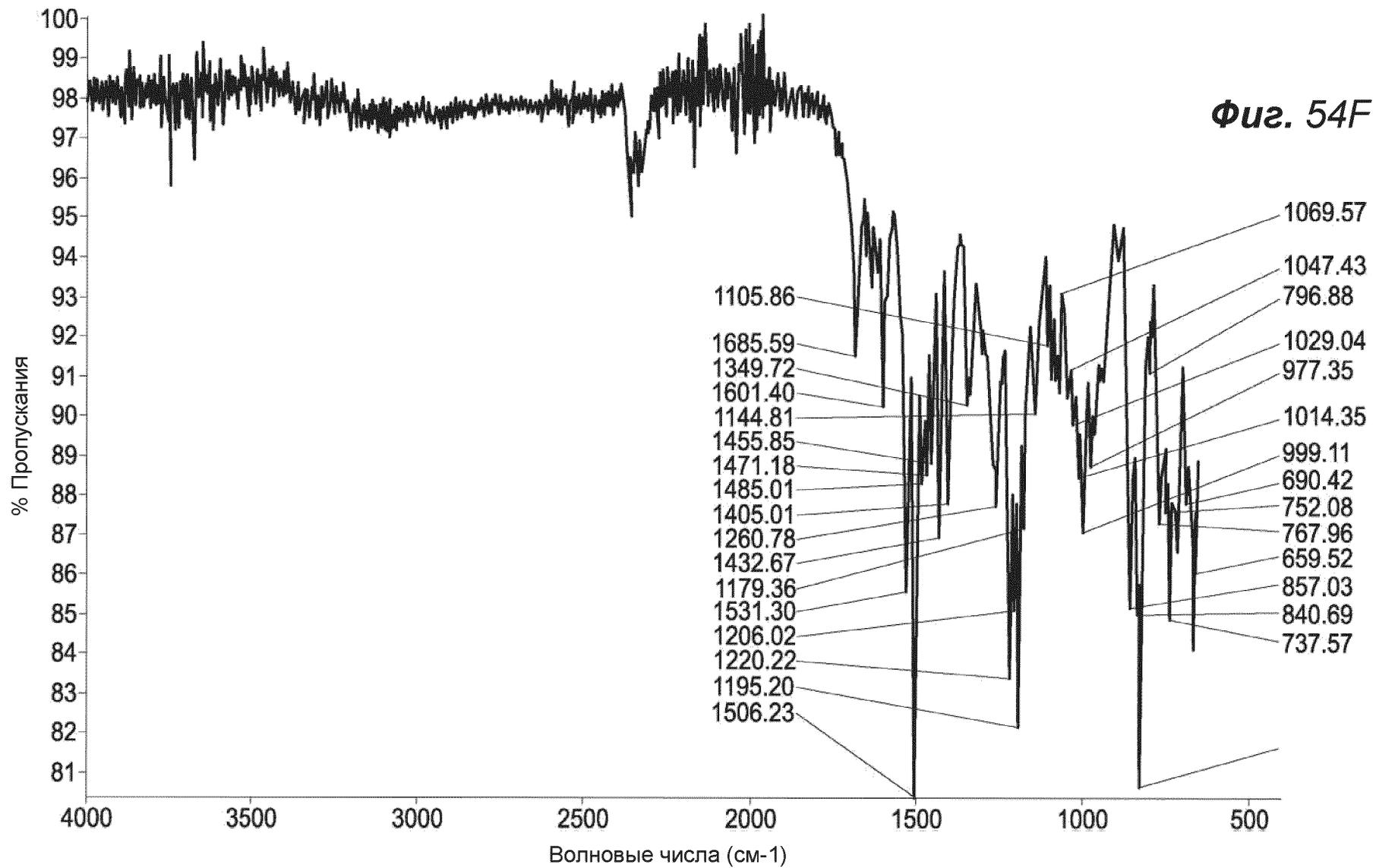
Фиг. 54С



Фиг. 54D



Фиг. 54E



61/67

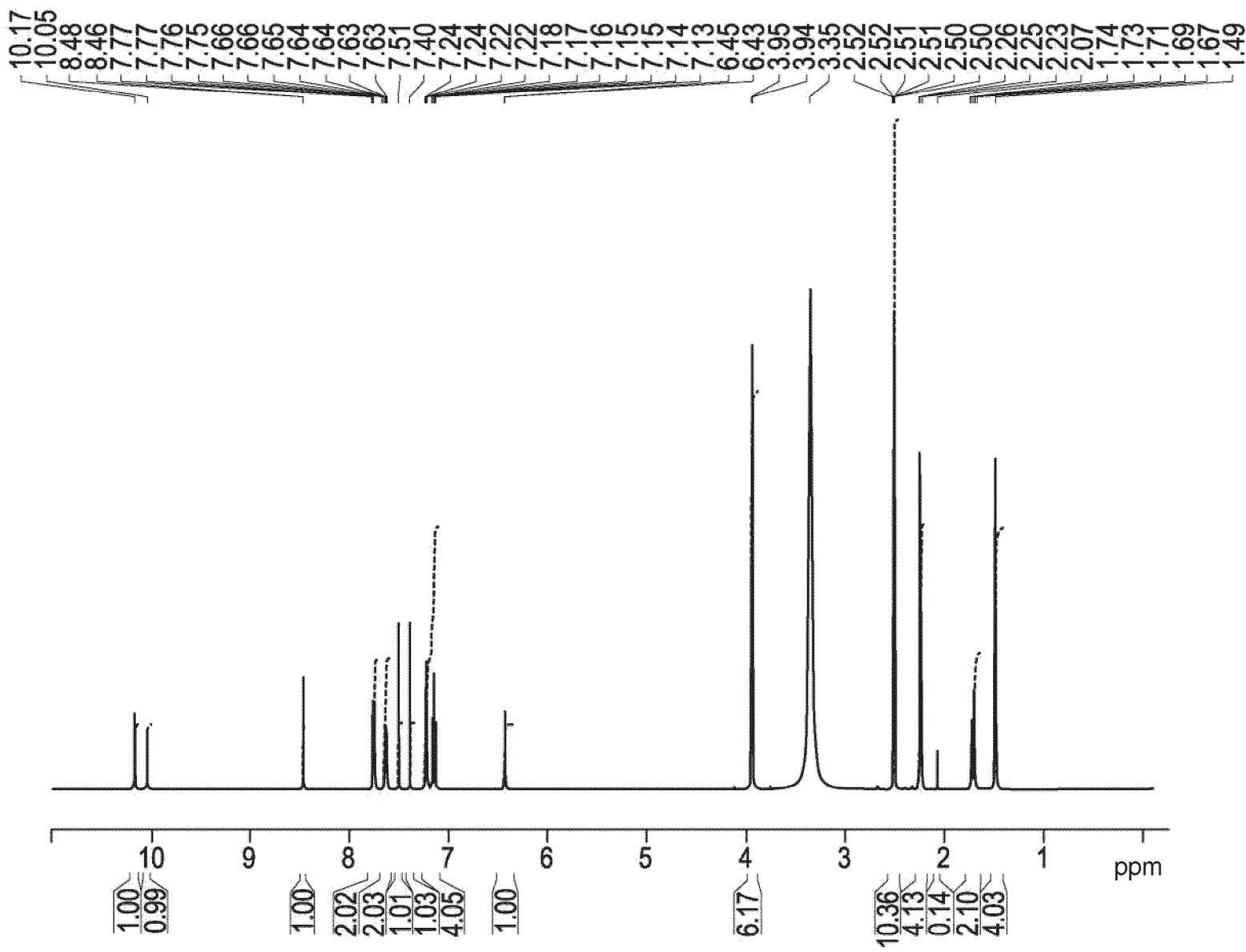
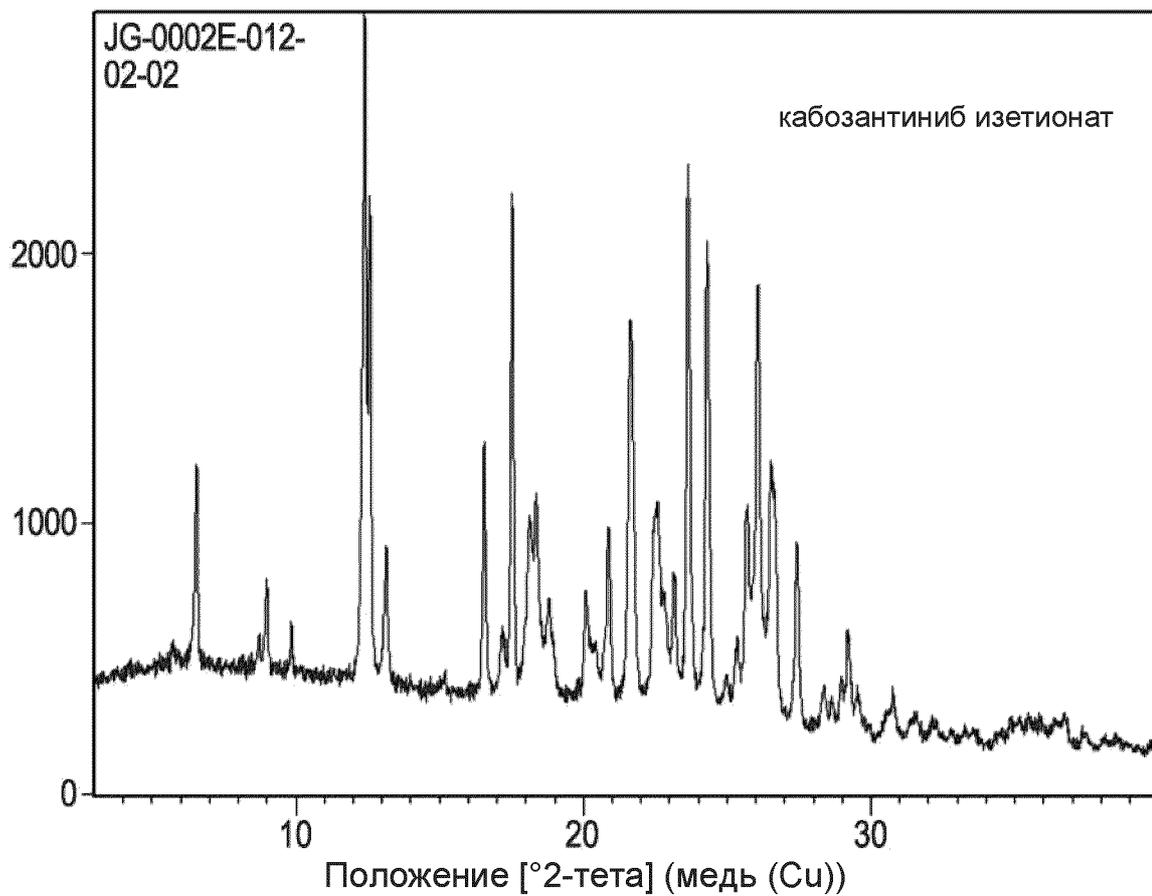
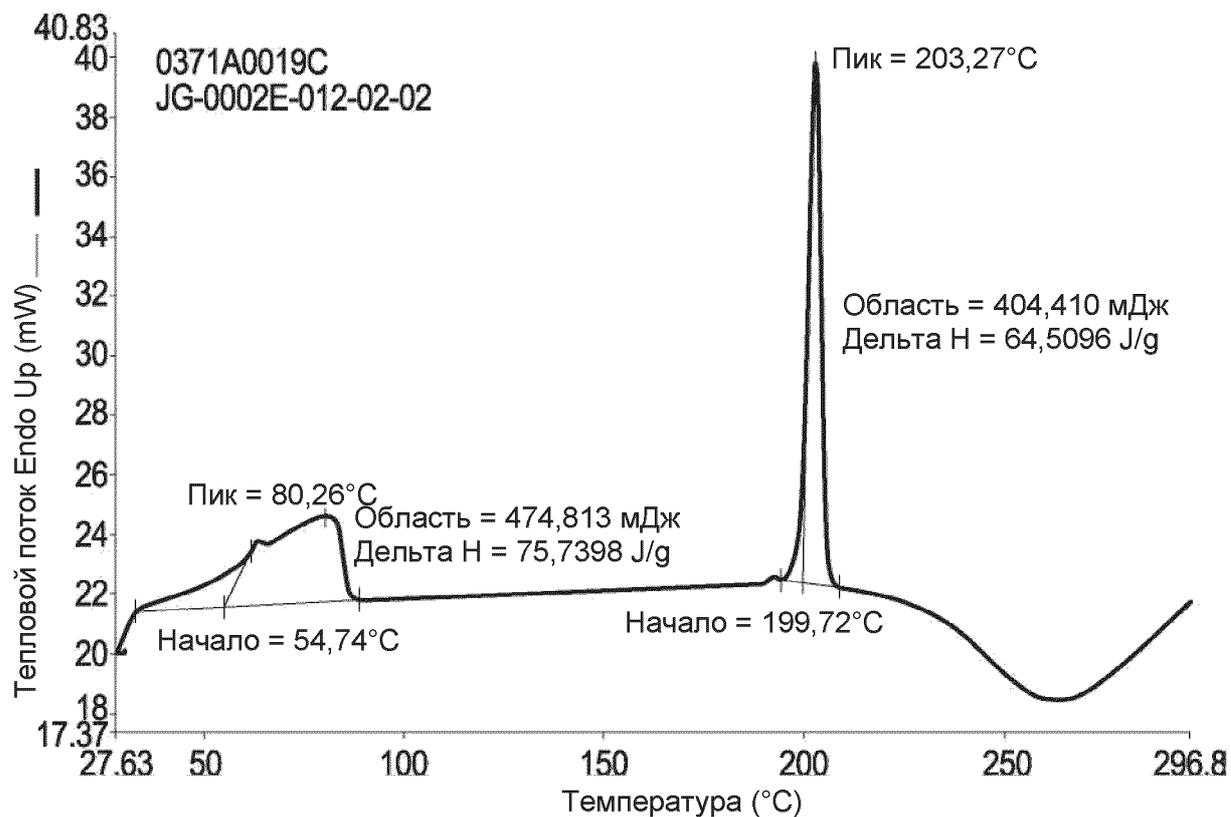


Fig. 54G

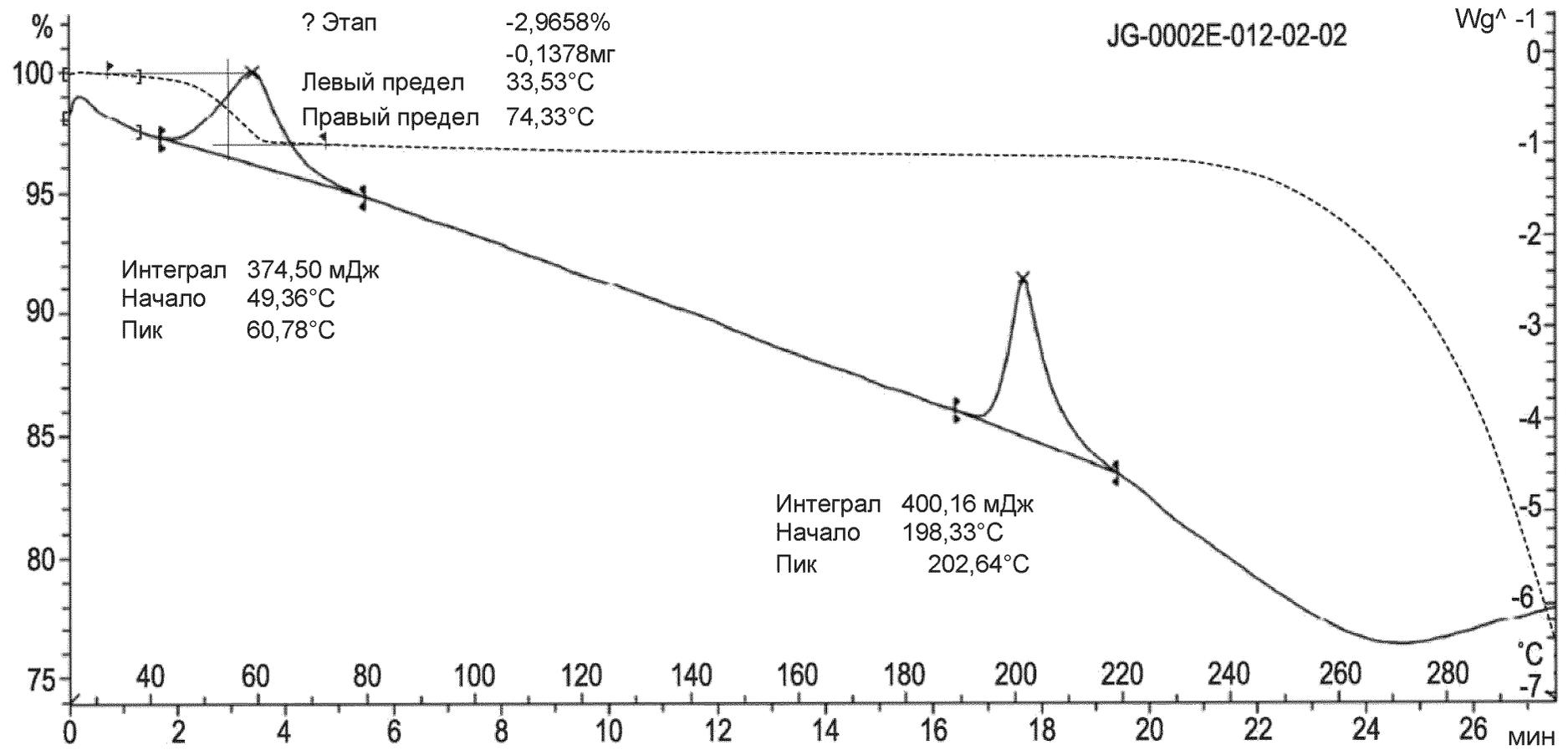


Фиг. 55А



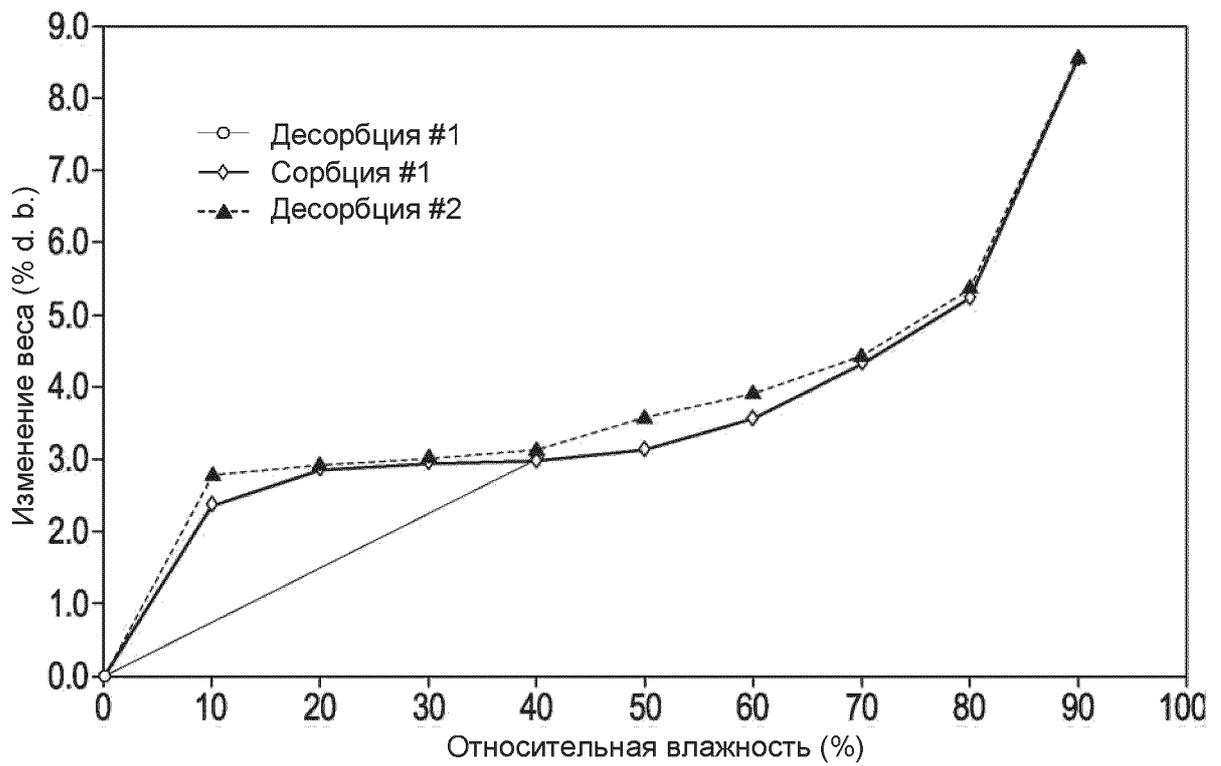
Фиг. 55В

JG-0002E-012-02-02

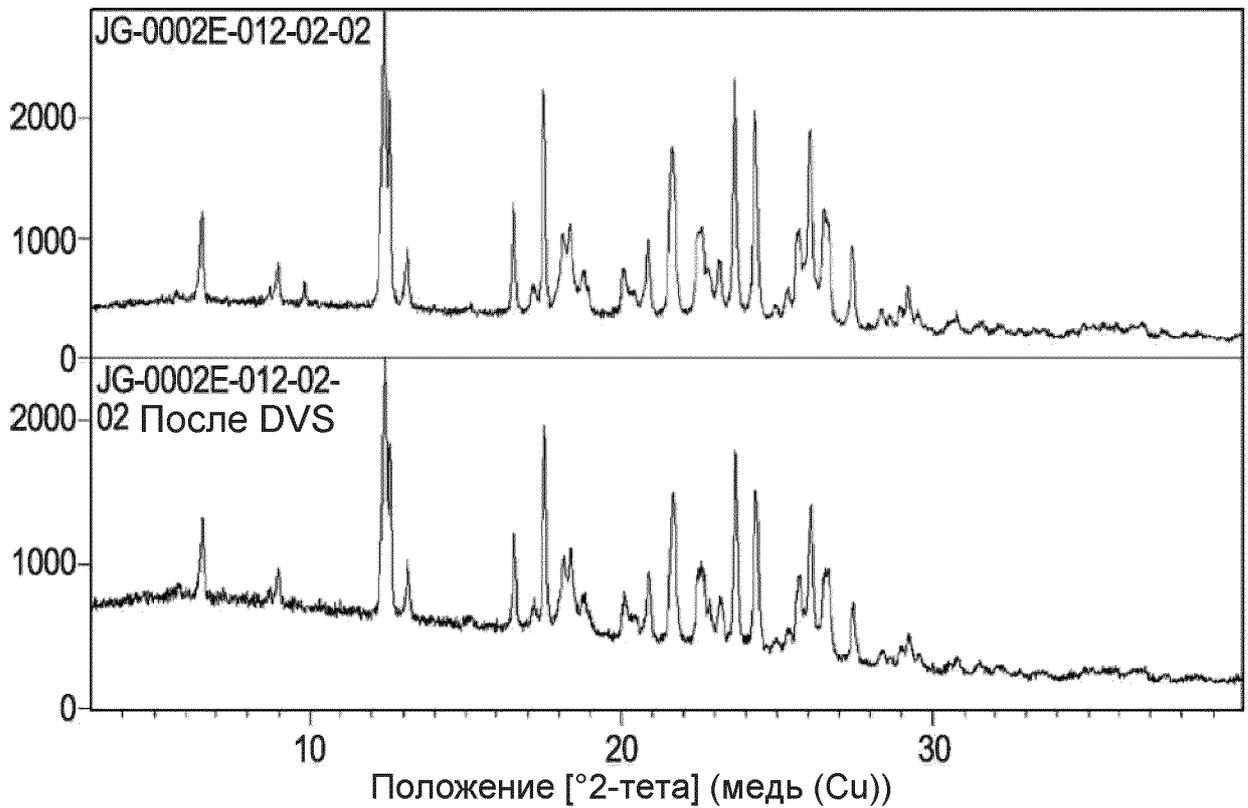


64/67

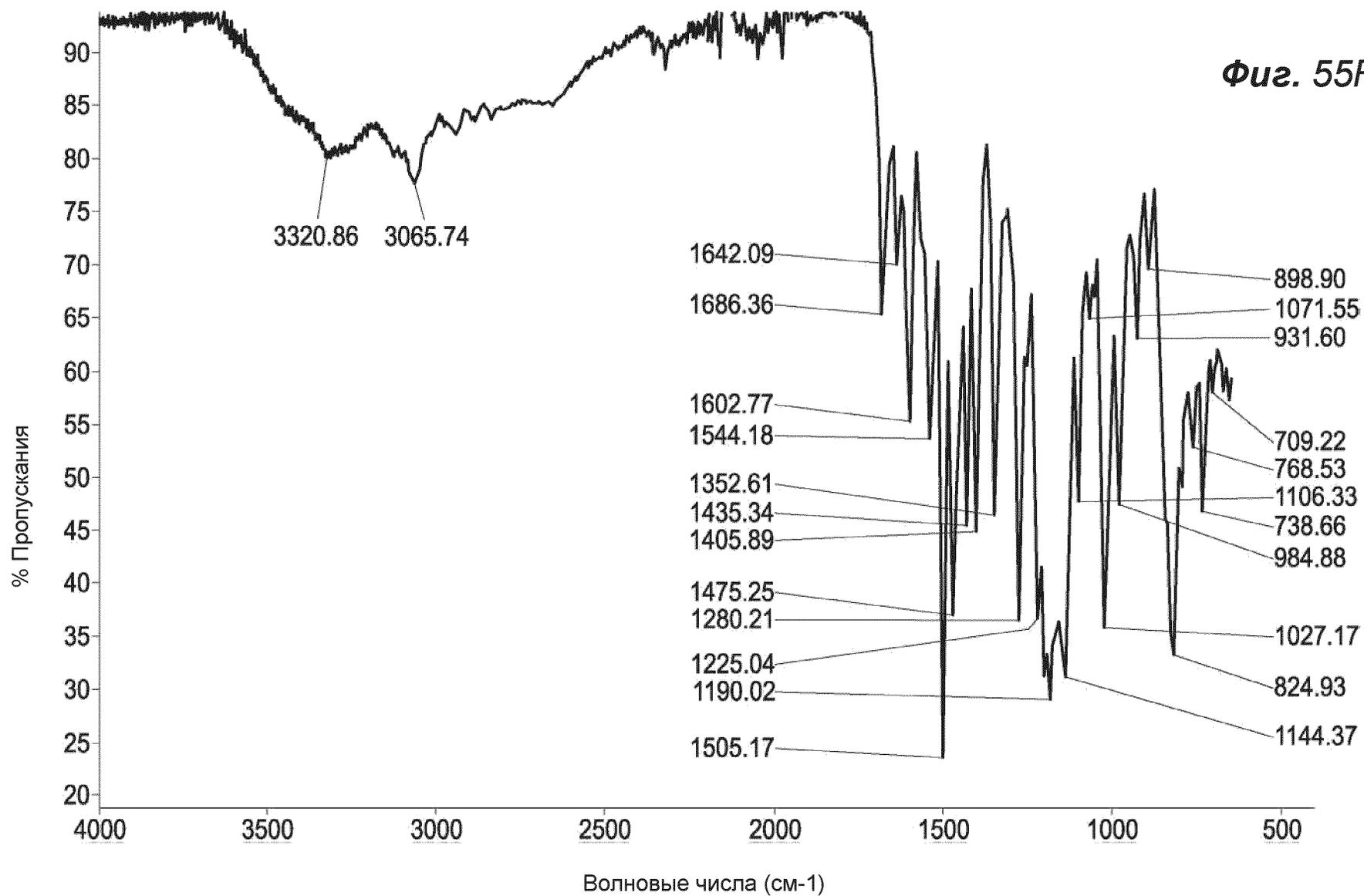
Фиг. 55С



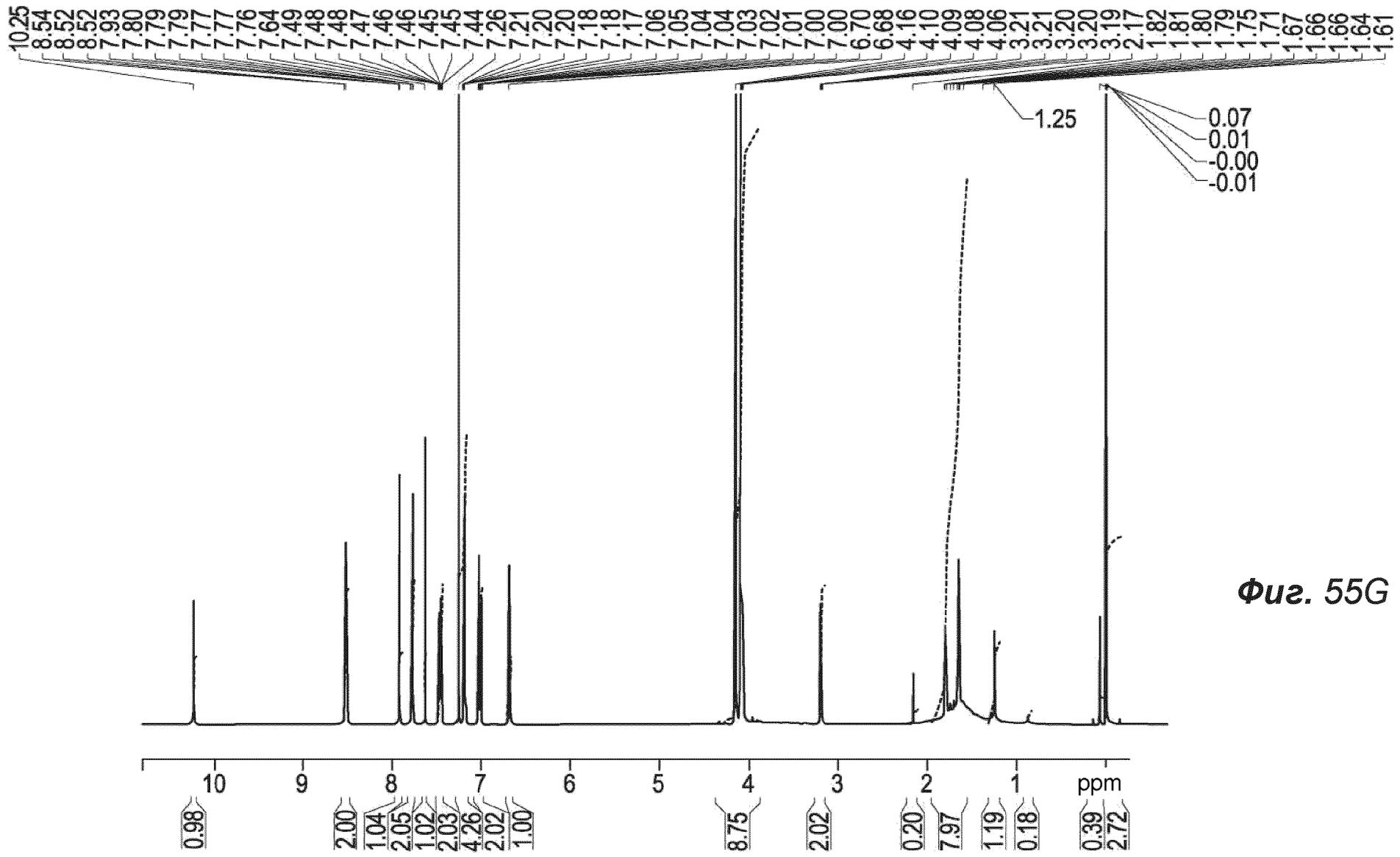
Фиг. 55D



Фиг. 55E



66/67



Фиг. 55G

67/67