

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202091112** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2020.07.23

(51) Int. Cl. *C07D 401/04* (2006.01)
C07C 59/265 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2018.11.02

(54) **СОКРИСТАЛЛЫ, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ НА ИХ ОСНОВЕ И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ, ПРЕДУСМАТРИВАЮЩИЕ ИХ ПРИМЕНЕНИЕ**

(31) 62/580,501

(72) Изобретатель:

(32) 2017.11.02

Лэйн Бенджамин С., Гу Чун-Хой (US)

(33) US

(74) Представитель:

(86) PCT/US2018/058930

Медведев В.Н. (RU)

(87) WO 2019/090059 2019.05.09

(71) Заявитель:

АДЖИОС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ,
ИНК. (US)

(57) Представлены твердые формы соединения, применимые для лечения рака, фармацевтические композиции на их основе и способы лечения рака, включающие введение пациенту, нуждающемуся в этом, твердых форм, описанных в данном документе.

A1

202091112

202091112

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-562601EA/025

СОКРИСТАЛЛЫ, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ НА ИХ ОСНОВЕ И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ, ПРЕДУСМАТРИВАЮЩИЕ ИХ ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0001] Исоцитратдегидрогеназы (IDH) катализируют окислительное декарбоксилирование изоцитрата в 2-оксоглутарат (*m. e.* α -кетоглутарат). Данные ферменты принадлежат к двум отдельным подклассам, один из которых использует в качестве акцептора электронов NAD(+), а другой - NADP(+). Было описано пять изоцитратдегидрогеназ: три NAD(+)-зависимые изоцитратдегидрогеназы, которые локализованы в митохондриальном матриксе, и две NADP(+)-зависимые изоцитратдегидрогеназы, одна из которых является митохондриальной, а другая преимущественно цитозольной. Каждый NADP(+)-зависимый изофермент представляет собой гомодимер.

[0002] IDH1 (изоцитратдегидрогеназа 1 (NADP+), цитозольная) также известна как IDH; IDP; IDCD; IDPC или PICD. Белок, кодируемый данным геном, представляет собой NADP(+)-зависимую изоцитратдегидрогеназу, обнаруживаемую в цитоплазме и пероксисомах. Он содержит сигнальную последовательность для нацеливания в пероксисомы PTS-1. Присутствие данного фермента в пероксисомах предполагает функции в регенерации NADPH для реакций восстановления внутри пероксисом, как, например, превращение 2,4-диеноил-CoA в 3-еноил-CoA, а также в пероксисомальных реакциях, в которых разрушается 2-оксоглутарат, а именно альфа-гидроксилирование фитановой кислоты. Цитоплазматический фермент играет важную роль в продуцировании NADPH в цитоплазме.

[0003] Ген IDH1 человека кодирует белок из 414 аминокислот. Нуклеотидную и аминокислотную последовательности IDH1 человека можно найти в виде записей GenBank NM_005896.2 и NP_005887.2, соответственно. Нуклеотидная и аминокислотная последовательности для IDH1 также описаны, *например*, в Nekrutenko et al., Mol. Biol. Evol. 15:1674-1684(1998); Geisbrecht et al., J. Biol. Chem. 274:30527-30533(1999); Wiemann et al., Genome Res. 11:422-435(2001); The MGC Project Team, Genome Res. 14:2121-2127(2004); Lubec et al., внесенный (декабрь 2008 г.) в UniProtKB; Kullmann et al., внесенный (июнь 1996 г.) в базы данных EMBL/GenBank/DBJ; и Sjoeblohm et al., Science 314:268-274(2006).

[0004] Немутантная IDH1, *например* дикого типа, катализирует окислительное декарбоксилирование изоцитрата в α -кетоглутарат.

[0005] Было обнаружено, что мутации IDH1, присутствующие в определенных раковых клетках, приводят к новой способности фермента катализировать NADPH-зависимое восстановление α -кетоглутарата в R(-)-2-гидроксиглутарат (2HG). Считается, что продуцирование 2HG способствует возникновению и прогрессированию рака (Dang, L et al., Nature 2009, 462:739-44).

[0006] IDH2 (изоцитратдегидрогеназа 2 (NADP⁺), митохондриальная) также известна как IDH; IDP; IDHM; IDPM; ICD-M или mNADP-IDH. Белок, кодируемый этим геном, представляет собой NADP(+)-зависимую изоцитратдегидрогеназу, обнаруживаемую в митохондриях. Он играет роль в промежуточном метаболизме и выработке энергии. Данный белок может плотно связываться или взаимодействовать с пируватдегидрогеназным комплексом. Ген IDH2 человека кодирует белок из 452 аминокислот. Нуклеотидную и аминокислотную последовательности для IDH2 можно найти в виде записей GenBank NM_002168.2 и NP_002159.2, соответственно. Нуклеотидная и аминокислотная последовательности для IDH2 человека также описаны, *например*, в Huh et al., внесенном (ноябрь 1992 г.) в базы данных EMBL/GenBank/DDBJ; и The MGC Project Team, Genome Res. 14:2121-2127(2004).

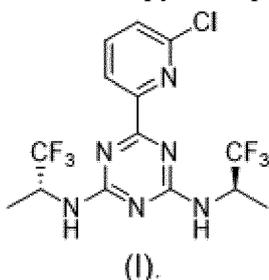
[0007] Немутантная IDH2, *например* дикого типа, катализирует окислительное декарбоксилирование изоцитрата в α -кетоглутарат (α -KG).

[0008] Было обнаружено, что мутации IDH2, присутствующие в определенных раковых клетках, приводят к новой способности фермента катализировать NADPH-зависимое восстановление α -кетоглутарата до R(-)-2-гидроксиглутарата (2HG). 2HG не образуется с помощью IDH2 дикого типа. Считается, что продуцирование 2HG способствует возникновению и прогрессированию рака (Dang, L et al., Nature 2009, 462:739-44).

[0009] В публикации патента США № 2015/0018328 A1 раскрыто соединение, описанное химическим названием 6-(6-хлорпиридин-2-ил)-N²,N⁴-бис((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин, которое, как было показано, действует как ингибитор мутантных белков IDH1 и IDH2 в биохимическом и клеточном анализах.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0010] Настоящее изобретение относится к твердым формам (например, сокристаллам и другим кристаллическим формам) соединения формулы (I).



[0011] В одном аспекте настоящее изобретение относится к сокристаллу, содержащему соединение формулы (I) и лимонную кислоту.

[0012] В другом аспекте настоящее изобретение относится к сокристаллу, содержащему соединение формулы (I) и малеиновую кислоту.

[0013] В других аспектах настоящее изобретение относится к кристаллическим формам свободного соединения формулы (I).

[0014] В других аспектах настоящее изобретение относится к лекарственному веществу, содержащему твердую форму соединения формулы (I).

[0015] В других аспектах настоящее изобретение относится к способам получения твердых форм соединения формулы (I).

[0016] В другом аспекте настоящая заявка относится к фармацевтической композиции, содержащей твердую форму соединения формулы (I) и одно или более фармацевтических вспомогательных веществ.

[0017] В другом аспекте настоящая заявка относится к способу лечения рака, характеризующегося наличием мутации IDH1 или IDH2, у нуждающегося в этом пациента, включающему введение пациенту терапевтически эффективного количества твердой формы соединения формулы (I) или фармацевтической композиции на его основе.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0018] На фигуре 1 изображены одномерные спектры ^1H ЯМР соединения 1 в CD_3OD , взятые в диапазоне температур от 25°C до 85°C .

[0019] На фигуре 2 изображены части одномерных спектров ^1H ЯМР соединения 1 в CD_3OD , взятых в диапазоне температур от 25°C до 85°C .

[0020] На фигуре 3 изображен одномерный спектр ^1H ЯМР соединения 1 в DMSO-d_6 .

[0021] На фигуре 4 изображен одномерный спектр ^{13}C ЯМР соединения 1 в DMSO-d_6 .

[0022] На фигуре 5 изображен одномерный спектр ^{15}N ЯМР с усилением сигнала за счет ядерного эффекта Оверхаузера для соединения 1 в DMSO-d_6 .

[0023] На фигуре 6 изображена порошковая рентгеновская дифрактограмма (XRPD) сокристалла типа А соединения формулы (I) и лимонной кислоты, полученного, как описано в примере 11.

[0024] На фигуре 7 изображен спектр ^1H ядерного магнитного резонанса (ЯМР) сокристалла типа А соединения формулы (I) и лимонной кислоты, полученного, как описано в примере 11.

[0025] На фигуре 8 изображены термограммы дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) и термогравиметрического анализа (TGA) сокристалла типа А соединения формулы (I) и лимонной кислоты, полученного, как описано в примере 11.

[0026] На фигуре 9 изображен график изотермы динамической сорбции пара (DVS) сокристалла типа А соединения формулы (I) и лимонной кислоты, полученного, как описано в примере 11.

[0027] На фигуре 10 изображено графическое представление эллипсоидов тепловых колебаний, полученное с помощью разработанной в Окриджской национальной лаборатории программы ORTEP (ORTEP), монокристалла сокристалла типа А соединения формулы (I) и лимонной кислоты, полученного, как описано в примере 12.

[0028] На фигуре 11 изображено представление элементарной ячейки монокристалла сокристалла типа А соединения формулы (I) и лимонной кислоты, полученного, как описано в примере 12.

[0029] На фигуре 12 изображена порошковая рентгеновская дифрактограмма (XRPD) сокристалла типа А соединения формулы (I) и малеиновой кислоты, полученного, как описано в примере 13.

[0030] На фигуре 13 изображен спектр ^1H ядерного магнитного резонанса (ЯМР) сокристалла типа А соединения формулы (I) и малеиновой кислоты, полученного, как описано в примере 13.

[0031] На фигуре 14 изображены термограммы дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) и термогравиметрического анализа (TGA) сокристалла типа А соединения формулы (I) и малеиновой кислоты, полученного, как описано в примере 13.

[0032] На фигуре 15 изображен график изотермы динамической сорбции пара (DVS) сокристалла типа А соединения формулы (I) и малеиновой кислоты, полученного, как описано в примере 13.

[0033] На фигуре 16 изображен спектр ^1H ЯМР сокристалла типа А соединения формулы (I) и лимонной кислоты, полученного, как описано в примере 14.

[0034] На фигуре 17 изображен спектр ^{13}C ЯМР сокристалла типа А соединения формулы (I) и лимонной кислоты, полученного, как описано в примере 14.

[0035] На фигуре 18 изображен инфракрасный спектр с преобразованием Фурье (FTIR) сокристалла типа А соединения формулы (I) и лимонной кислоты, полученного, как описано в примере 14.

[0036] На фигуре 19 изображен спектр в ультрафиолетовой (УФ)/видимой области сокристалла типа А соединения формулы (I) и лимонной кислоты, полученного, как описано в примере 14.

[0037] На фигуре 20 изображена дифрактограмма XRPD сокристалла типа А соединения формулы (I) и лимонной кислоты, полученного, как описано в примере 14.

[0038] На фигуре 21 изображена термограмма DSC сокристалла типа А соединения формулы (I) и лимонной кислоты, полученного, как описано в примере 14.

[0039] На фигуре 22 изображена термограмма TGA сокристалла типа А соединения формулы (I) и лимонной кислоты, полученного, как описано в примере 14.

[0040] На фигуре 23 изображена дифрактограмма XRPD свободной формы типа А соединения формулы (I), полученной, как описано в примере 17.

[0041] На фигуре 24 изображена термограмма DSC свободной формы типа А соединения формулы (I), полученной, как описано в примере 17.

[0042] На фигуре 25 изображена термограмма TGA свободной формы типа А соединения формулы (I), полученной, как описано в примере 17. На фигуре 26 изображено графическое представление эллипсоидов тепловых колебаний, полученное с помощью разработанной в Окриджской национальной лаборатории программы ORTEP (ORTEP), монокристалла свободной формы типа А соединения формулы (I), полученного, как описано в примере 18.

[0043] На фигуре 27 изображено представление элементарной ячейки монокристалла свободной формы типа А соединения формулы (I), полученного, как

описано в примере 18.

[0044] На фигуре 28 изображена дифрактограмма XRPD свободной формы типа В соединения формулы (I), полученной, как описано в примере 19.

[0045] На фигуре 29 изображены термограммы DSC и TGA свободной формы типа В соединения формулы (I), полученной, как описано в примере 19.

[0046] На фигуре 30 изображено графическое представление эллипсоидов тепловых колебаний, полученное с помощью разработанной в Окриджской национальной лаборатории программы ORTEP (ORTEP), монокристалла свободной формы типа В соединения формулы (I), полученного, как описано в примере 20.

[0047] На фигуре 31 изображено представление элементарной ячейки монокристалла свободной формы типа В соединения формулы (I), полученного, как описано в примере 20.

[0048] На фигуре 32 изображена дифрактограмма XRPD свободной формы типа С соединения формулы (I), полученной, как описано в примере 21.

[0049] На фигуре 33 изображены термограммы DSC и TGA свободной формы типа С соединения формулы (I), полученной, как описано в примере 21.

[0050] На фигуре 34 изображено графическое представление эллипсоидов тепловых колебаний, полученное с помощью разработанной в Окриджской национальной лаборатории программы ORTEP (ORTEP), монокристалла свободной формы типа С соединения формулы (I), полученного, как описано в примере 22.

[0051] На фигуре 35 изображено представление элементарной ячейки монокристалла свободной формы типа С соединения формулы (I), полученного, как описано в примере 22.

[0052] На фигуре 36 изображена дифрактограмма XRPD свободной формы типа D соединения формулы (I), полученного, как описано в примере 23.

[0053] На фигуре 37 изображены термограммы DSC и TGA свободной формы типа D соединения формулы (I), полученной, как описано в примере 23.

[0054] На фигуре 38 изображен спектр ^1H ЯМР свободной формы типа D соединения формулы (I), полученной, как описано в примере 23.

[0055] На фигуре 39 изображены профили зависимости средней концентрации в плазме крови от времени для соединения 1, измеренные в фармакокинетическом исследовании, описанном в примере 25.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0056] Настоящее изобретение относится к твердым формам соединения формулы (I), определенным в данном документе, к содержащим их лекарственным веществам, к содержащим их фармацевтическим композициям, к способам их получения и способам лечения, предусматривающим их применение.

[0057] Как применяется в данном документе, соединение формулы (I) включает соединение, имеющее идентифицированную химическую структуру, а также его любой таутомер или ротамер.

[0058] В описании и формуле изобретения каждый атом соединения формулы (I) предназначен для представления любого стабильного изотопа указанного элемента. В примерах не было предпринято никаких усилий для обогащения любого атома соединения 1 конкретным изотопом, и, следовательно, каждый атом, вероятно, присутствовал примерно в распространенном в природе изотопном составе указанного элемента.

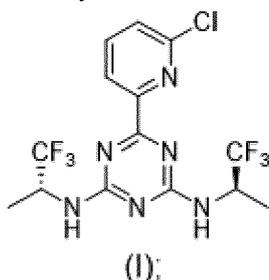
[0059] Применяемый в данном документе термин «стабильный» применительно к изотопу означает, что нет данных о том, что изотоп подвергается самопроизвольному радиоактивному распаду. Стабильные изотопы включают без ограничения изотопы, для которых не идентифицирована форма распада в V.S. Shirley & C.M. Lederer, *Isotopes Project, Nuclear Science Division, Lawrence Berkeley Laboratory, Table of Nuclides* (January 1980).

[0060] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) включает каждый составляющий атом примерно в распространенном в природе изотопном составе указанного элемента.

[0061]

Твердые формы

[0062] В одном аспекте настоящее изобретение относится к сокристаллу, содержащему соединение формулы (I),



и лимонную кислоту (далее в данном документе называемому «сокристалл на основе лимонной кислоты»).

[0063] Применяемый в данном документе термин «сокристалл» относится к кристаллическому твердому веществу, состоящему из двух или более нейтральных химических веществ в определенном стехиометрическом соотношении, которое обладает характерными кристаллографическими и спектроскопическими свойствами по сравнению с веществами в отдельности. «Сокристалл» является отличным от «соли», которая состоит из заряженных частиц со сбалансированным зарядом. Частицы, образующие сокристалл, как правило, связаны водородными связями и другими нековалентными и неионными взаимодействиями. Таким образом, фармацевтический сокристалл лекарственного средства, как правило, содержит лекарственное средство и один или более коформеров. Комбинации лекарственного средства и коформера(коформеров), которые будут образовывать сокристаллы обычно не могут быть спрогнозированы *ab initio*, и образование сокристаллов, как правило, влияет на физико-химические свойства лекарственного средства непредсказуемым образом.

[0064] Применяемый в данном документе термин «кристаллический» относится к

твердому материалу, причем частицы (например, молекулы), которые образуют его, расположены пространственно в регулярной и повторяющейся решетке.

[0065] В другом аспекте сокристалл на основе лимонной кислоты представляет собой сокристалл типа А на основе лимонной кислоты.

[0066] В некоторых вариантах осуществления сокристалл типа А на основе лимонной кислоты характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, полученной в режиме отражения (иногда называемом режимом с отражением), содержащей одно или более положений пиков, выраженных в градусах угла 2-тета ($\pm 0,2$ градуса угла 2-тета), выбранных из положений пиков, представленных в таблицах 7 и 11 ниже. В других вариантах осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма содержит по меньшей мере одно положение пика, выраженное в градусах угла 2-тета ($\pm 0,2$ градуса угла 2-тета), выбранное из группы, состоящей из значений 5,7, 8,4, 11,4, 15,8, 18,1, 19,2, 21,1, 22,5 и 23,0. В других вариантах осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма содержит по меньшей мере два положения пиков, выраженные в градусах угла 2-тета ($\pm 0,2$ градуса угла 2-тета), выбранные из группы, состоящей из значений 5,7, 8,4, 11,4, 15,8, 18,1, 19,2, 21,1, 22,5 и 23,0. В других вариантах осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма содержит по меньшей мере три положения пиков, выраженные в градусах угла 2-тета ($\pm 0,2$ градуса угла 2-тета), выбранные из группы, состоящей из значений 5,7, 8,4, 11,4, 15,8, 18,1, 19,2, 21,1, 22,5 и 23,0. В других вариантах осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма содержит по меньшей мере четыре положения пиков, выраженные в градусах угла 2-тета ($\pm 0,2$ градуса угла 2-тета), выбранные из группы, состоящей из значений 5,7, 8,4, 11,4, 15,8, 18,1, 19,2, 21,1, 22,5 и 23,0. В других вариантах осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма содержит положения пиков, выраженные в градусах угла 2-тета ($\pm 0,2$ градуса угла 2-тета), составляющие 5,7 и 8,4, и по меньшей мере три положения пиков, выбранные из группы, состоящей из значений 11,4, 15,8, 18,1, 19,2, 21,1, 22,5 и 23,0. В других вариантах осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма содержит положения пиков, выраженные в градусах угла 2-тета ($\pm 0,2$ градуса угла 2-тета), составляющие 5,7, 8,4, 11,4, 15,8, 18,1, 19,2, 21,1, 22,5 и 23,0. В других вариантах осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма содержит положения пиков, выраженные в градусах угла 2-тета ($\pm 0,2$ градуса угла 2-тета), представленные в таблице 7. В других вариантах осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма содержит положения пиков, выраженные в градусах угла 2-тета ($\pm 0,2$ градуса угла 2-тета), представленные в таблице 11. В других вариантах осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма аналогична порошковой рентгеновской дифрактограмме, показанной на фигуре 6. В других вариантах осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма аналогична порошковой рентгеновской дифрактограмме, показанной на фигуре 20.

[0067] Как применяется в данном документе, если порошковая рентгеновская дифрактограмма описана, как имеющая указанное число положений пиков, «выраженных

в градусах угла 2-тета ($\pm 0,2$ градуса угла 2-тета)», выбранных из указанной группы значений положений пиков, допустимый предел погрешности ($\pm 0,2$ градуса угла 2-тета) следует понимать как относящийся к каждому положению пика в группе.

[0068] Применяемый в данном документе термин «аналогичный», когда ссылаются на две или более порошковые рентгеновские дифрактограммы, означает, что специалист в данной области техники должен понимать, что дифрактограммы представляют одну и ту же кристаллическую форму, и что дифрактограммы являются одинаковыми, за исключением типов вариаций, которые могут ожидаться специалистами в данной области техники, возникающих в результате экспериментальных вариаций, таких как используемые приборы, время суток, влажность, время года, давление, температура и т. д.

[0069] В некоторых вариантах осуществления сокристалл типа А на основе лимонной кислоты характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащей эндотермический пик, характеризующийся температурой начала фазового перехода, составляющей $170,6^{\circ}\text{C}$ ($\pm 5,0^{\circ}\text{C}$). В других вариантах осуществления сокристалл типа А на основе лимонной кислоты характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащей эндотермический пик, характеризующийся температурой начала фазового перехода, составляющей $170,6^{\circ}\text{C}$ ($\pm 2,0^{\circ}\text{C}$).

[0070] В некоторых вариантах осуществления сокристалл типа А на основе лимонной кислоты дополнительно содержит воду.

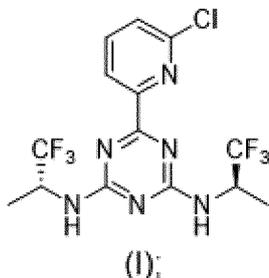
[0071] В некоторых вариантах осуществления сокристалл типа А на основе лимонной кислоты содержит соединение формулы (I), лимонную кислоту и воду в молярном соотношении 2:1:1. Специалист в данной области техники поймет, что измеренное молярное соотношение соединения формулы (I), лимонной кислоты и воды в данном образце сокристалла может незначительно отличаться от 2:1:1 вследствие экспериментальной ошибки, связанной с доступными аналитическими методами, наличием примесей (например, воды или лимонной кислоты, которые не включены в кристаллическую решетку) и т. д. Будет понятно, что сокристаллы, характеризующиеся молярным соотношением 2:1:1, попадают в данный вариант осуществления, даже если измеренное соотношение соединения формулы (I), лимонной кислоты и воды незначительно отличается от 2:1:1.

[0072] В некоторых вариантах осуществления сокристалл типа А на основе лимонной кислоты содержит четыре молекулы соединения формулы (I), две молекулы лимонной кислоты и две молекулы воды на элементарную ячейку.

[0073] Применяемый в данном документе термин «элементарная ячейка» относится к наименьшей группе частиц (например, молекул) в кристаллическом твердом веществе, которая образует повторяющуюся структуру кристаллического твердого вещества. В сокристалле термин «элементарная ячейка» относится к наименьшей группе из двух или более нейтральных химических частиц, которая образует повторяющуюся структуру сокристалла.

[0074] Как более подробно обсуждается в примерах, было обнаружено, что сокристалл типа А на основе лимонной кислоты обладает рядом оптимальных физико-химических свойств, включая высокую кристалличность, резкую эндотерму плавления и низкую гигроскопичность, а также оптимальную биодоступность.

[0075] В другом аспекте настоящее изобретение относится к сокристаллу, содержащему соединение формулы (I),



и малеиновую кислоту (далее в данном документе называемому «сокристалл на основе малеиновой кислоты»).

[0076] В другом аспекте сокристалл на основе малеиновой кислоты представляет собой сокристалл типа А на основе малеиновой кислоты.

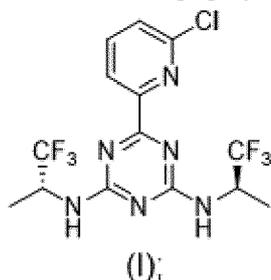
[0077] В некоторых вариантах осуществления сокристалл типа А на основе малеиновой кислоты характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, полученной в режиме отражения (иногда называемом режимом с отражением), содержащей одно или более положений пиков, выраженных в градусах угла 2-тета ($\pm 0,2$ градуса угла 2-тета), выбранных из положений пиков, представленных в таблице 9 ниже. В других вариантах осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма содержит по меньшей мере одно положение пика, выраженное в градусах угла 2-тета ($\pm 0,2$ градуса угла 2-тета), выбранное из группы, состоящей из значений 5,9, 8,1, 15,0, 15,2, 16,9, 17,8, 18,5, 21,1, 23,4, 26,9 и 28,2. В других вариантах осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма содержит по меньшей мере два положения пиков, выраженные в градусах угла 2-тета ($\pm 0,2$ градуса угла 2-тета), выбранные из группы, состоящей из значений 5,9, 8,1, 15,0, 15,2, 16,9, 17,8, 18,5, 21,1, 23,4, 26,9 и 28,2. В других вариантах осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма содержит по меньшей мере три положения пиков, выраженные в градусах угла 2-тета ($\pm 0,2$ градуса угла 2-тета), выбранные из группы, состоящей из значений 5,9, 8,1, 15,0, 15,2, 16,9, 17,8, 18,5, 21,1, 23,4, 26,9 и 28,2. В других вариантах осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма содержит по меньшей мере четыре положения пиков, выраженные в градусах угла 2-тета ($\pm 0,2$ градуса угла 2-тета), выбранные из группы, состоящей из значений 5,9, 8,1, 15,0, 15,2, 16,9, 17,8, 18,5, 21,1, 23,4, 26,9 и 28,2. В других вариантах осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма содержит положения пиков, выраженные в градусах угла 2-тета ($\pm 0,2$ градуса угла 2-тета), составляющие 8,1, 17,8 и 18,5, и по меньшей мере три положения пиков, выбранные из группы, состоящей из 5,9, 15,0, 15,2, 16,9, 21,1, 23,4, 26,9 и 28,2. В других вариантах осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма содержит положения пиков, выраженные в градусах угла

2-тета ($\pm 0,2$ градуса угла 2-тета), составляющие 5,9, 8,1, 15,0, 15,2, 16,9, 17,8, 18,5, 21,1, 23,4, 26,9 и 28,2. В других вариантах осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма содержит положения пиков, выраженные в градусах угла 2-тета ($\pm 0,2$ градуса угла 2-тета), представленные в таблице 9. В других вариантах осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма аналогична порошковой рентгеновской дифрактограмме, показанной на фигуре 12.

[0078] В некоторых вариантах осуществления сокристалл типа А на основе малеиновой кислоты характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащей эндотермические пики, характеризующиеся значениями температуры начала фазового перехода, составляющими $91,2^{\circ}\text{C}$ и $128,4^{\circ}\text{C}$ ($\pm 5,0^{\circ}\text{C}$). В других вариантах осуществления сокристалл типа А на основе малеиновой кислоты характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащей эндотермические пики, характеризующиеся значениями температуры начала фазового перехода, составляющими $91,2^{\circ}\text{C}$ и $128,4^{\circ}\text{C}$ ($\pm 2,0^{\circ}\text{C}$).

[0079] В некоторых вариантах осуществления сокристалл типа А на основе малеиновой кислоты содержит соединение формулы (I) и малеиновую кислоту в молярном соотношении 1:1. Специалист в данной области техники поймет, что измеренное молярное соотношение соединения формулы (I) и малеиновой кислоты в данном образце сокристалла может незначительно отличаться от 1:1 вследствие экспериментальной ошибки, связанной с доступными аналитическими методами, наличием примесей (например, малеиновой кислоты, которая не включена в кристаллическую решетку) и т. д. Будет понятно, что сокристаллы, характеризующиеся молярным соотношением 1:1, попадают в данный вариант осуществления, даже если измеренное соотношение соединения формулы (I):малеиновая кислота незначительно отличается от 1:1.

[0080] В другом аспекте настоящее изобретение относится к кристаллической форме соединения формулы (I),

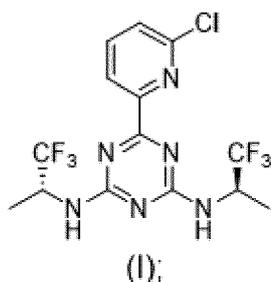


иногда называемой свободной формой типа А, причем кристаллическая форма характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, полученной в режиме отражения (иногда называемом режимом с отражением), содержащей одно или более положений пиков, выраженных в градусах угла 2-тета ($\pm 0,2$ градуса угла 2-тета), выбранных из положений пиков, представленных в таблице 15 ниже. В других вариантах осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма содержит по меньшей мере одно положение пика, выраженное в градусах угла 2-тета ($\pm 0,2$ градуса угла 2-тета),

выбранное из группы, состоящей из значений 11,7, 12,8, 14,2, 17,8, 19,8, 20,7, 21,8, 22,2 и 25,0. В некоторых вариантах осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма содержит по меньшей мере два положения пиков, выраженные в градусах угла 2-тета ($\pm 0,2$ градуса угла 2-тета), выбранные из группы, состоящей из значений 11,7, 12,8, 14,2, 17,8, 19,8, 20,7, 21,8, 22,2 и 25,0. В других вариантах осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма содержит по меньшей мере два положения пиков, выраженные в градусах угла 2-тета ($\pm 0,2$ градуса угла 2-тета), выбранные из группы, состоящей из значений 11,7, 12,8, 14,2, 17,8, 19,8, 20,7, 21,8, 22,2 и 25,0. В других вариантах осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма содержит по меньшей мере три положения пиков, выраженные в градусах угла 2-тета ($\pm 0,2$ градуса угла 2-тета), выбранные из группы, состоящей из значений 11,7, 12,8, 14,2, 17,8, 19,8, 20,7, 21,8, 22,2 и 25,0. В других вариантах осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма содержит по меньшей мере четыре положения пиков, выраженные в градусах угла 2-тета ($\pm 0,2$ градуса угла 2-тета), выбранные из группы, состоящей из значений 11,7, 12,8, 14,2, 17,8, 19,8, 20,7, 21,8, 22,2 и 25,0. В других вариантах осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма содержит положения пиков, выраженные в градусах угла 2-тета ($\pm 0,2$ градуса угла 2-тета), составляющие 11,7, 17,8 и 21,8, и по меньшей мере три положения пиков, выбранные из группы, состоящей из значений 12,8, 14,2, 19,8, 20,7, 22,2 и 25,0. В других вариантах осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма содержит положения пиков, выраженные в градусах угла 2-тета ($\pm 0,2$ градуса угла 2-тета), составляющие 11,7, 12,8, 14,2, 17,8, 19,8, 20,7, 21,8, 22,2 и 25,0. В других вариантах осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма содержит положения пиков, выраженные в градусах угла 2-тета ($\pm 0,2$ градуса угла 2-тета), представленные в таблице 15. В других вариантах осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма аналогична порошковой рентгеновской дифрактограмме, показанной на фигуре 23.

[0081] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащей эндотермический пик, характеризующийся температурой начала фазового перехода, составляющей $221,9^{\circ}\text{C}$ ($\pm 5,0^{\circ}\text{C}$). В других вариантах осуществления кристаллическая форма характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащей температуру начала фазового перехода, составляющую $221,9^{\circ}\text{C}$ ($\pm 2,0^{\circ}\text{C}$).

[0082] В другом аспекте настоящее изобретение относится к кристаллической форме соединения формулы (I),



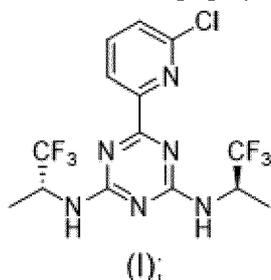
иногда называемой свободной формой типа В, причем кристаллическая форма характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, полученной в режиме отражения (иногда называемом режимом с отражением), содержащей одно или более положений пиков, выраженных в градусах угла 2-тета ($\pm 0,2$ градуса угла 2-тета), выбранных из положений пиков, представленных в таблице 19 ниже. В других вариантах осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма содержит по меньшей мере одно положение пика, выраженное в градусах угла 2-тета ($\pm 0,2$ градуса угла 2-тета), выбранное из группы, состоящей из значений 11,9, 13,2, 15,5, 17,8, 18,6, 20,8, 23,2, 23,9 и 26,5. В некоторых вариантах осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма содержит по меньшей мере два положения пиков, выраженные в градусах угла 2-тета ($\pm 0,2$ градуса угла 2-тета), выбранные из группы, состоящей из значений 11,9, 13,2, 15,5, 17,8, 18,6, 20,8, 23,2, 23,9 и 26,5. В других вариантах осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма содержит по меньшей мере три положения пиков, выраженные в градусах угла 2-тета ($\pm 0,2$ градуса угла 2-тета), выбранные из группы, состоящей из значений 11,9, 13,2, 15,5, 17,8, 18,6, 20,8, 23,2, 23,9 и 26,5. В других вариантах осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма содержит по меньшей мере четыре положения пиков, выраженные в градусах угла 2-тета ($\pm 0,2$ градуса угла 2-тета), выбранные из группы, состоящей из значений 11,9, 13,2, 15,5, 17,8, 18,6, 20,8, 23,2, 23,9 и 26,5. В других вариантах осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма содержит положения пиков, выраженные в градусах угла 2-тета ($\pm 0,2$ градуса угла 2-тета), составляющие 11,9, 17,8 и 23,9, и по меньшей мере три положения пиков, выбранные из группы, состоящей из значений 13,2, 15,5, 18,6, 20,8, 23,2 и 26,5. В других вариантах осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма содержит положения пиков, выраженные в градусах угла 2-тета ($\pm 0,2$ градуса угла 2-тета), составляющие 11,9, 13,2, 15,5, 17,8, 18,6, 20,8, 23,2, 23,9 и 26,5. В других вариантах осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма содержит положения пиков, выраженные в градусах угла 2-тета ($\pm 0,2$ градуса угла 2-тета), представленные в таблице 19. В других вариантах осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма аналогична порошковой рентгеновской дифрактограмме, показанной на фигуре 28.

[0083] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащей эндотермический пик, характеризующийся температурой начала фазового перехода, составляющей $221,5^{\circ}\text{C}$ ($\pm 5,0^{\circ}\text{C}$). В других вариантах осуществления кристаллическая форма характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей

калориметрии, содержащей температуру начала фазового перехода, составляющую 221,5°C ($\pm 2,0^\circ\text{C}$).

[0084] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма является безводной.

[0085] В другом аспекте настоящее изобретение относится к кристаллической форме соединения формулы (I),



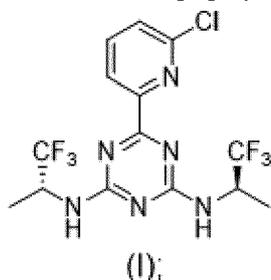
иногда называемой свободной формой типа С, причем кристаллическая форма характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, полученной в режиме отражения (иногда называемом режимом с отражением), содержащей одно или более положений пиков, выраженных в градусах угла 2-тета ($\pm 0,2$ градуса угла 2-тета), выбранных из положений пиков, представленных в таблице 21 ниже. В других вариантах осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма содержит по меньшей мере одно положение пика, выраженное в градусах угла 2-тета ($\pm 0,2$ градуса угла 2-тета), выбранное из группы, состоящей из значений 8,6, 10,5, 18,2, 20,2, 21,1 и 25,9. В некоторых вариантах осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма содержит по меньшей мере два положения пиков, выраженные в градусах угла 2-тета ($\pm 0,2$ градуса угла 2-тета), выбранные из группы, состоящей из значений 8,6, 10,5, 18,2, 20,2, 21,1 и 25,9. В других вариантах осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма содержит по меньшей мере два положения пиков, выраженные в градусах угла 2-тета ($\pm 0,2$ градуса угла 2-тета), выбранные из группы, состоящей из значений 8,6, 10,5, 18,2, 20,2, 21,1 и 25,9. В других вариантах осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма содержит по меньшей мере три положения пиков, выраженные в градусах угла 2-тета ($\pm 0,2$ градуса угла 2-тета), выбранные из группы, состоящей из значений 8,6, 10,5, 18,2, 20,2, 21,1 и 25,9. В других вариантах осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма содержит по меньшей мере четыре положения пиков, выраженные в градусах угла 2-тета ($\pm 0,2$ градуса угла 2-тета), выбранные из группы, состоящей из значений 8,6, 10,5, 18,2, 20,2, 21,1 и 25,9. В других вариантах осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма содержит положения пиков, выраженные в градусах угла 2-тета ($\pm 0,2$ градуса угла 2-тета), составляющие 8,6 и 21,1, и по меньшей мере три положения пиков, выбранные из группы, состоящей из значений 8,6, 10,5, 18,2, 20,2, 21,1 и 25,9. В других вариантах осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма содержит положения пиков, выраженные в градусах угла 2-тета ($\pm 0,2$ градуса угла 2-тета), составляющие 8,6, 10,5, 18,2, 20,2, 21,1 и 25,9. В других вариантах осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма содержит положения пиков, выраженные в

градусах угла 2-тета ($\pm 0,2$ градуса угла 2-тета), представленные в таблице 21. В других вариантах осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма аналогична порошковой рентгеновской дифрактограмме, показанной на фигуре 32.

[0086] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащей эндотермический пик, характеризующийся температурой начала фазового перехода, составляющей $221,3^{\circ}\text{C}$ ($\pm 5,0^{\circ}\text{C}$). В других вариантах осуществления кристаллическая форма характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащей температуру начала фазового перехода, составляющую $221,3^{\circ}\text{C}$ ($\pm 2,0^{\circ}\text{C}$).

[0087] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма представляет собой тригидрат.

[0088] В другом аспекте настоящее изобретение относится к кристаллической форме соединения формулы (I),



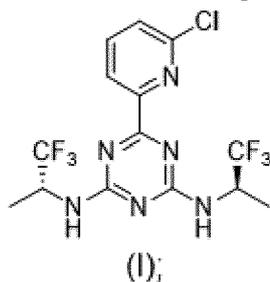
иногда называемой свободной формой типа D, причем кристаллическая форма характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, полученной в режиме отражения (иногда называемом режимом с отражением), содержащей одно или более положений пиков, выраженных в градусах угла 2-тета ($\pm 0,2$ градуса угла 2-тета), выбранных из положений пиков, представленных в таблице 23 ниже. В других вариантах осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма содержит по меньшей мере одно положение пика, выраженное в градусах угла 2-тета ($\pm 0,2$ градуса угла 2-тета), выбранное из группы, состоящей из значений 8,6, 9,7, 10,5, 15,6, 15,9, 16,7, 17,9, 20,3, 21,2, 24,9, 26,6 и 27,0. В некоторых вариантах осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма содержит по меньшей мере два положения пиков, выраженные в градусах угла 2-тета ($\pm 0,2$ градуса угла 2-тета), выбранные из группы, состоящей из значений 8,6, 9,7, 10,5, 15,6, 15,9, 16,7, 17,9, 20,3, 21,2, 24,9, 26,6 и 27,0. В других вариантах осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма содержит по меньшей мере два положения пиков, выраженные в градусах угла 2-тета ($\pm 0,2$ градуса угла 2-тета), выбранные из группы, состоящей из значений 8,6, 9,7, 10,5, 15,6, 15,9, 16,7, 17,9, 20,3, 21,2, 24,9, 26,6 и 27,0. В других вариантах осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма содержит по меньшей мере три положения пиков, выраженные в градусах угла 2-тета ($\pm 0,2$ градуса угла 2-тета), выбранные из группы, состоящей из значений 8,6, 9,7, 10,5, 15,6, 15,9, 16,7, 17,9, 20,3, 21,2, 24,9, 26,6 и 27,0. В других вариантах осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма содержит

по меньшей мере четыре положения пиков, выраженные в градусах угла 2-тета ($\pm 0,2$ градуса угла 2-тета), выбранные из группы, состоящей из значений 8,6, 9,7, 10,5, 15,6, 15,9, 16,7, 17,9, 20,3, 21,2, 24,9, 26,6 и 27,0. В других вариантах осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма содержит положения пиков, выраженные в градусах угла 2-тета ($\pm 0,2$ градуса угла 2-тета), составляющие 15,9, 16,7 и 21,2, и по меньшей мере три положения пиков, выбранные из группы, состоящей из 8,6, 9,7, 10,5, 15,6, 17,9, 20,3, 24,9, 26,6 и 27,0. В других вариантах осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма содержит положения пиков, выраженные в градусах угла 2-тета ($\pm 0,2$ градуса угла 2-тета), составляющие 8,6, 9,7, 10,5, 15,6, 15,9, 16,7, 17,9, 20,3, 21,2, 24,9, 26,6 и 27,0. В других вариантах осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма содержит положения пиков, выраженные в градусах угла 2-тета ($\pm 0,2$ градуса угла 2-тета), представленные в таблице 23. В других вариантах осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма аналогична порошковой рентгеновской дифрактограмме, показанной на фигуре 36.

[0089] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащей эндотермический пик, характеризующийся температурой начала фазового перехода, составляющей $221,3^{\circ}\text{C}$ ($\pm 5,0^{\circ}\text{C}$). В других вариантах осуществления кристаллическая форма характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащей температуру начала фазового перехода, составляющую $221,3^{\circ}\text{C}$ ($\pm 2,0^{\circ}\text{C}$).

[0090] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма представляет собой сольват с диоксаном.

[0091] В другом аспекте настоящее изобретение относится к дисперсии аморфного твердого вещества, содержащей соединение формулы (I),



и полимер.

[0092] Применяемый в данном документе термин «дисперсия» относится к дисперсной системе, в которой одно вещество (дисперсная фаза) распределено в дискретных единицах по всему второму веществу (непрерывная фаза или среда-носитель). Как правило, дисперсные фазы могут представлять собой твердые вещества, жидкости или газы. В случае дисперсии твердого вещества как дисперсная, так и непрерывная фазы представляют собой твердые вещества.

[0093] Применяемый в данном документе термин «дисперсия аморфного твердого вещества», как правило, относится к дисперсии твердого вещества, состоящей из двух или

более компонентов, обычно терапевтически активного соединения и полимера (или нескольких полимеров), но, возможно, содержащей другие компоненты, такие как поверхностно-активные вещества или другие фармацевтические вспомогательные вещества, причем терапевтически активное соединение находится в аморфной фазе. В некоторых вариантах осуществления дисперсия аморфного твердого вещества содержит полимер(полимеры) (и необязательно поверхностно-активное вещество), образующий(образующие) дисперсную фазу, а терапевтически активное соединение образует непрерывную фазу. В некоторых вариантах осуществления дисперсия аморфного твердого вещества содержит полимер(полимеры) (и необязательно поверхностно-активное вещество), образующий(образующие) непрерывную фазу, а терапевтически активное соединение образует дисперсную фазу.

[0094] В некоторых вариантах осуществления полимер выбран из группы, состоящей из гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC), гидроксипропилметилцеллюлозы ацетата-сукцината (HPMCAS), гидроксипропилметилцеллюлозы фталата (HPMCP), гидроксипропилцеллюлозы (HPC), этилцеллюлозы, целлюлозы ацетата-фталата и поливинилпирролидона (PVP) или их смеси. В других вариантах осуществления полимер представляет собой HPMCAS.

[0095] В некоторых вариантах осуществления полимер присутствует в дисперсии аморфного твердого вещества в количестве, составляющем от приблизительно 10% вес/вес до 90% вес/вес (например, от приблизительно 20% вес/вес до приблизительно 80% вес/вес; от приблизительно 30% вес/вес до приблизительно 70% вес/вес; от приблизительно 40% вес/вес до приблизительно 60% вес/вес или от приблизительно 15% вес/вес до приблизительно 35% вес/вес). В некоторых вариантах осуществления полимер (или один или более полимеров) присутствует(присутствуют) в дисперсии аморфного твердого вещества в количестве, составляющем от приблизительно 10% вес/вес до приблизительно 80% вес/вес, например, от приблизительно 30% вес/вес до приблизительно 75% вес/вес, или от приблизительно 40% вес/вес до приблизительно 65% вес/вес, или от приблизительно 45% вес/вес до приблизительно 55% вес/вес, например, приблизительно 46% вес/вес, приблизительно 47% вес/вес, приблизительно 48% вес/вес, приблизительно 49% вес/вес, приблизительно 50% вес/вес, приблизительно 51% вес/вес, приблизительно 52% вес/вес, приблизительно 53% вес/вес или приблизительно 54% вес/вес. В некоторых вариантах осуществления полимер (или один или более полимеров) присутствует(присутствуют) в дисперсии аморфного твердого вещества в количестве, составляющем приблизительно 48% вес/вес, приблизительно 48,5% вес/вес, приблизительно 49% вес/вес, приблизительно 49,5% вес/вес, приблизительно 50% вес/вес, приблизительно 50,5% вес/вес, приблизительно 51% вес/вес, приблизительно 51,5% вес/вес, приблизительно 52% вес/вес или приблизительно 52,5% вес/вес.

[0096] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) присутствует в дисперсии аморфного твердого вещества в количестве, составляющем от приблизительно 10% вес/вес до 90% вес/вес (например, от приблизительно 20% вес/вес до

приблизительно 80% вес/вес; от приблизительно 30% вес/вес до приблизительно 70% вес/вес; от приблизительно 40% вес/вес до приблизительно 60% вес/вес или от приблизительно 15% вес/вес до приблизительно 35% вес/вес). В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) присутствует в дисперсии аморфного твердого вещества в количестве, составляющем от приблизительно 10% вес/вес до приблизительно 80% вес/вес, например, от приблизительно 30% вес/вес до приблизительно 75% вес/вес, или от приблизительно 40% вес/вес до приблизительно 65% вес/вес, или от приблизительно 45% вес/вес до приблизительно 55% вес/вес, например, приблизительно 46% вес/вес, приблизительно 47% вес/вес, приблизительно 48% вес/вес, приблизительно 49% вес/вес, приблизительно 50% вес/вес, приблизительно 51% вес/вес, приблизительно 52% вес/вес, приблизительно 53% вес/вес или приблизительно 54% вес/вес. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) присутствует в дисперсии аморфного твердого вещества в количестве, составляющем приблизительно 48% вес/вес, приблизительно 48,5% вес/вес, приблизительно 49% вес/вес, приблизительно 49,5% вес/вес, приблизительно 50% вес/вес, приблизительно 50,5% вес/вес, приблизительно 51% вес/вес, приблизительно 51,5% вес/вес, приблизительно 52% вес/вес или приблизительно 52,5% вес/вес.

[0097] В некоторых вариантах осуществления дисперсия аморфного твердого вещества дополнительно содержит поверхностно-активное вещество. В некоторых вариантах осуществления поверхностно-активное вещество выбрано из группы, состоящей из лаурилсульфата натрия (SLS), витамина Е или его производного (например, TPGS витамина Е), докузата натрия, додецилсульфата натрия, полисорбатов (таких как Tween 20 и Tween 80), полоксамеров (таких как Poloxamer 335 и Poloxamer 407), глицерилмоноолеата, Span 65, Span 25, Carpyol 90, сополимеров Pluronic (например, Pluronic F108, Pluronic P-123) и их смесей. В некоторых вариантах осуществления поверхностно-активное вещество представляет собой SLS.

[0098] В некоторых вариантах осуществления поверхностно-активное вещество присутствует в дисперсии аморфного твердого вещества в количестве, составляющем от приблизительно 0,1% вес/вес до приблизительно 10% вес/вес, например, от приблизительно 0,5% вес/вес до приблизительно 2% вес/вес или от приблизительно 1% вес/вес до приблизительно 3% вес/вес, от приблизительно 1% вес/вес до приблизительно 4% вес/вес или от приблизительно 1% вес/вес до приблизительно 5% вес/вес. В некоторых вариантах осуществления поверхностно-активное вещество присутствует в дисперсии твердого вещества в количестве, составляющем приблизительно 0,1% вес/вес, приблизительно 0,2% вес/вес, приблизительно 0,3% вес/вес, приблизительно 0,4% вес/вес, приблизительно 0,5% вес/вес, приблизительно 0,6% вес/вес, приблизительно 0,7% вес/вес, приблизительно 0,8% вес/вес, приблизительно 0,9% вес/вес или приблизительно 1% вес/вес. В некоторых вариантах осуществления поверхностно-активное вещество присутствует в дисперсии твердого вещества в количестве, составляющем приблизительно 0,5% вес/вес, приблизительно 1% вес/вес, приблизительно 1,5% вес/вес,

приблизительно 2% вес/вес, приблизительно 2,5% вес/вес, приблизительно 3% вес/вес, приблизительно 3,5% вес/вес, приблизительно 4% вес/вес, приблизительно 4,5% вес/вес или приблизительно 5% вес/вес.

[0099] В некоторых вариантах осуществления дисперсия аморфного твердого вещества содержит соединение формулы (I) и НРМСАС. В некоторых вариантах осуществления дисперсия аморфного твердого вещества по сути состоит из соединения формулы (I) и НРМСАС. В некоторых вариантах осуществления дисперсия аморфного твердого вещества состоит из соединения формулы (I) и НРМСАС. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) и НРМСАС присутствуют в весовом соотношении, составляющем от приблизительно 3:1 до приблизительно 1:3, или от приблизительно 2:1 до приблизительно 1:2, или от приблизительно 1,5:1 до приблизительно 1:1,5. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) и НРМСАС присутствуют в весовом соотношении, составляющем приблизительно 1:1.

[00100] В некоторых вариантах осуществления дисперсия аморфного твердого вещества характеризуется температурой стеклования (T_g), составляющей по меньшей мере приблизительно 80°C . В других вариантах осуществления дисперсия аморфного твердого вещества характеризуется T_g , составляющей от приблизительно 80°C до приблизительно 130°C , от приблизительно 80°C до приблизительно 120°C , от приблизительно 80°C до приблизительно 100°C или от приблизительно 80°C до приблизительно 90°C .

Лекарственные вещества

[00101] Настоящее изобретение также относится к лекарственным веществам, содержащим твердые формы соединения формулы (I), описанного в данном документе.

[00102] Применяемый в данном документе термин «лекарственное вещество» относится к активному фармацевтическому ингредиенту. Термин включает без ограничения активный фармацевтический ингредиент, который включен в фармацевтическую композицию с одним или более фармацевтическими вспомогательными веществами.

[00103] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к лекарственным веществам, характеризующимся не более чем указанной концентрацией определенных примесей, а именно: (R)-4-хлор-6-(6-хлорпиридин-2-ил)-N-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2-амин (соединение 2), (R)-6-(6-хлорпиридин-2-ил)-N²-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин (соединение 3), (R)-4-(6-хлорпиридин-2-ил)-6-((1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)-1,3,5-триазин-2-ол (соединение 4), (R)-6-(6-хлорпиридин-2-ил)-N²-изопропил-N⁴-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин (соединение 5), (R)-6-(6-хлорпиридин-2-ил)-N²-этил-N⁴-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин (соединение 6), 6-(4,6-бис(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)пиридин-2-ол (соединение 7), 6-(6-хлорпиридин-2-ил)-N²-((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-N⁴-((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин (соединение 8) и 6-(6-хлорпиридин-2-ил)-N²,N⁴-бис((S)-1,1,1-

трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин (соединение 9).

[00104] Для целей данных вариантов осуществления концентрация каждого из соединений 2-7 соответствует площади пика в % на хроматограмме HPLC, соответствующего такому соединению, в виде доли в процентах от общей площади пика на хроматограмме HPLC, соответствующего соединению формулы (I) и любым органическим примесям (соединениям 2-9), измеренной посредством способа 1 HPLC, как описано в примерах 14 и 16. Концентрация каждого из соединений 8 и 9 соответствует площади пика в % на хроматограмме HPLC, соответствующего такому соединению, в виде доли в процентах от общей площади пика на хроматограмме HPLC, соответствующего соединению формулы (I) и соединениям 8 и 9, измеренной посредством способа 2 HPLC, как описано в примерах 14 и 16.

[00105] В одном аспекте настоящее изобретение относится к лекарственному веществу, содержащему сокристалл соединения формулы (I) на основе лимонной кислоты, описанный в любом из вариантов осуществления, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления лекарственное вещество содержит не более 1,0% (площадь пика, %, на хроматограмме HPLC) (R)-6-(6-хлорпиридин-2-ил)-N²-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина. В некоторых вариантах осуществления лекарственное вещество содержит не более 1,0% (площадь пика, %, на хроматограмме HPLC) (R)-6-(6-хлорпиридин-2-ил)-N²-этил-N⁴-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина. В некоторых вариантах осуществления лекарственное вещество содержит не более 1,0% (площадь пика, %, на хроматограмме HPLC) (R)-6-(6-хлорпиридин-2-ил)-N²-изопропил-N⁴-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина. В некоторых вариантах осуществления лекарственное вещество содержит не более 1,0% (площадь пика, %, на хроматограмме HPLC) 6-(6-хлорпиридин-2-ил)-N²,N⁴-бис((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина. В некоторых вариантах осуществления лекарственное вещество содержит не более 1,0% (площадь пика, %, на хроматограмме HPLC) 6-(6-хлорпиридин-2-ил)-N²-((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-N⁴-((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина. В некоторых вариантах осуществления лекарственное вещество содержит не более 1,0% (площадь пика, %, на хроматограмме HPLC) (R)-4-(6-хлорпиридин-2-ил)-6-((1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)-1,3,5-триазин-2-ола. В некоторых вариантах осуществления лекарственное вещество содержит не более 1,0% (площадь пика, %, на хроматограмме HPLC) (R)-4-хлор-6-(6-хлорпиридин-2-ил)-N-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2-амина. В некоторых вариантах осуществления лекарственное вещество содержит не более 1,0% (площадь пика, %, на хроматограмме HPLC) 6-(4,6-бис(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)пиридин-2-ола.

[00106] В другом аспекте настоящее изобретение относится к лекарственному веществу, содержащему свободную форму типа А соединения формулы (I), описанную в любом из вариантов осуществления, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления лекарственное вещество содержит не более 1,0% (площадь

пика, %, на хроматограмме HPLC) (R)-6-(6-хлорпиридин-2-ил)-N²-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина. В некоторых вариантах осуществления лекарственное вещество содержит не более 1,0% (площадь пика, %, на хроматограмме HPLC) (R)-6-(6-хлорпиридин-2-ил)-N²-этил-N⁴-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина. В некоторых вариантах осуществления лекарственное вещество содержит не более 1,0% (площадь пика, %, на хроматограмме HPLC) (R)-6-(6-хлорпиридин-2-ил)-N²-изопропил-N⁴-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина. В некоторых вариантах осуществления лекарственное вещество содержит не более 1,0% (площадь пика, %, на хроматограмме HPLC) 6-(6-хлорпиридин-2-ил)-N²,N⁴-бис((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина. В некоторых вариантах осуществления лекарственное вещество содержит не более 1,0% (площадь пика, %, на хроматограмме HPLC) 6-(6-хлорпиридин-2-ил)-N²-((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-N⁴-((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина. В некоторых вариантах осуществления лекарственное вещество содержит не более 1,0% (площадь пика, %, на хроматограмме HPLC) (R)-4-(6-хлорпиридин-2-ил)-6-((1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)-1,3,5-триазин-2-ола. В некоторых вариантах осуществления лекарственное вещество содержит не более 1,0% (площадь пика, %, на хроматограмме HPLC) (R)-4-хлор-6-(6-хлорпиридин-2-ил)-N-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2-амина. В некоторых вариантах осуществления лекарственное вещество содержит не более 1,0% (площадь пика, %, на хроматограмме HPLC) 6-(4,6-бис(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)пиридин-2-ола.

Примеси

[00107] Настоящее изобретение относится также к соединениям, которые могут присутствовать в виде примесей в твердых формах, описанных в данном документе. Такие соединения применимы в качестве стандартов для определения чистоты твердых форм (например, сокристаллов, лекарственных веществ, кристаллических форм и дисперсий аморфных твердых веществ), описанных в данном документе.

[00108] В одном аспекте настоящее изобретение относится к соединению, выбранному из группы, состоящей из

(R)-6-(6-хлорпиридин-2-ил)-N²-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина;

(R)-6-(6-хлорпиридин-2-ил)-N²-этил-N⁴-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина;

(R)-6-(6-хлорпиридин-2-ил)-N²-изопропил-N⁴-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина;

(R)-4-(6-хлорпиридин-2-ил)-6-((1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)-1,3,5-триазин-2-ола;

(R)-4-хлор-6-(6-хлорпиридин-2-ил)-N-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2-амина и

6-(4,6-бис(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)пиридин-2-

ола.

[00109] В одном варианте осуществления соединение представляет собой (R)-6-(6-хлорпиридин-2-ил)-N²-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин.

[00110] В одном варианте осуществления соединение представляет собой (R)-6-(6-хлорпиридин-2-ил)-N²-этил-N⁴-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин.

[00111] В одном варианте осуществления соединение представляет собой (R)-6-(6-хлорпиридин-2-ил)-N²-изопропил-N⁴-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин.

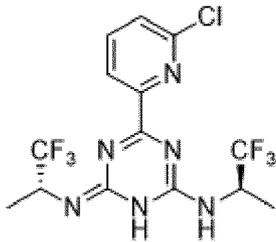
[00112] В одном варианте осуществления соединение представляет собой (R)-4-(6-хлорпиридин-2-ил)-6-((1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)-1,3,5-триазин-2-ол.

[00113] В одном варианте осуществления соединение представляет собой (R)-4-хлор-6-(6-хлорпиридин-2-ил)-N-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2-амин.

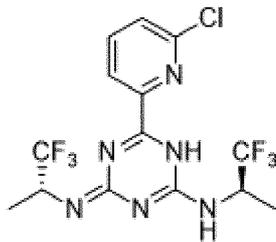
[00114] В одном варианте осуществления соединение представляет собой 6-(4,6-бис(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)пиридин-2-ол.

Таутомеры

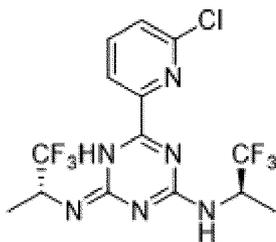
[00115] Настоящее изобретение также относится к таутомерам химической структуры, идентифицированной как соединение формулы (I). Такие таутомеры включают:



4-(6-хлорпиридин-2-ил)-N-((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-6-(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)имино)-1,6-дигидро-1,3,5-триазин-2-амин;

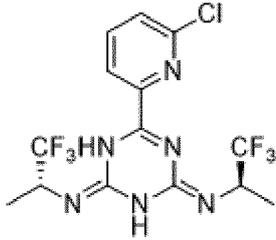


6-(6-хлорпиридин-2-ил)-N-((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-4-(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)имино)-1,4-дигидро-1,3,5-триазин-2-амин;



6-(6-хлорпиридин-2-ил)-N-((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-4-(((R)-1,1,1-

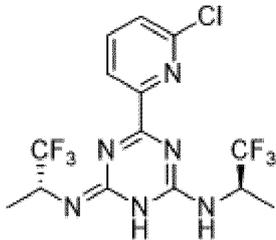
трифторпропан-2-ил)имино)-4,5-дигидро-1,3,5-триазин-2-амин и



6-(6-хлорпиридин-2-ил)-N2,N4-бис((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4(1H,3H)-диимин.

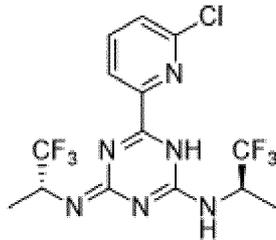
[00116] Как применяется в данном документе, таутомеры включают указанные соединения, а также любые их изомеры по положению двойной связи.

[00117] В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению, которое представляет собой:



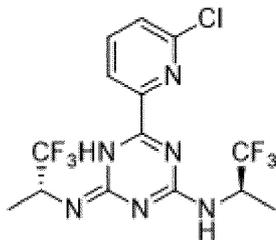
4-(6-хлорпиридин-2-ил)-N-((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-6-(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)имино)-1,6-дигидро-1,3,5-триазин-2-амин;
или к его фармацевтически приемлемой соли.

[00118] В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению, которое представляет собой:



6-(6-хлорпиридин-2-ил)-N-((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-4-(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)имино)-1,4-дигидро-1,3,5-триазин-2-амин;
или к его фармацевтически приемлемой соли.

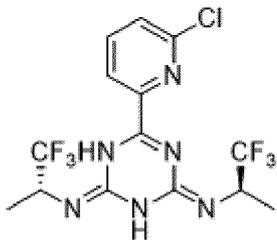
[00119] В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению, которое представляет собой:



6-(6-хлорпиридин-2-ил)-N-((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-4-(((R)-1,1,1-

трифторпропан-2-ил)имино)-4,5-дигидро-1,3,5-триазин-2-амин;
или к его фармацевтически приемлемой соли.

[00120] В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению, которое представляет собой:



6-(6-хлорпиридин-2-ил)-N₂,N₄-бис((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4(1H,3H)-диимин;

или к его фармацевтически приемлемой соли.

[00121] Применяемый в данном документе термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к таким солям, которые в пределах тщательной медицинской оценки являются подходящими для применения в контакте с тканями людей и низших животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и т. п. и соответствуют разумному соотношению польза/риск. «Фармацевтически приемлемая соль» соединения включает любую нетоксичную соль, которая при введении реципиенту способна обеспечить, либо непосредственно, либо опосредованно, соединение. Фармацевтически приемлемые соли подробно описаны в S. M. Berge, et al., J. Pharmaceutical Sciences, **1977**, 66, 1-19, включенном в данный документ посредством ссылки.

Способы получения твердых форм соединения формулы (I)

[00122] Настоящее изобретение также относится к способам получения твердых форм соединения формулы (I).

[00123] В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу получения сокристалла на основе лимонной кислоты, включающему

растворение соединения формулы (I) и лимонной кислоты в растворителе с получением раствора и

осаждение сокристалла.

[00124] В некоторых вариантах осуществления сокристалл, осажденный при осуществлении способа, представляет собой сокристалл типа А на основе лимонной кислоты (как описано в любом из вариантов осуществления в данном документе).

[00125] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к сокристаллу, полученному посредством любого из способов получения сокристалла на основе лимонной кислоты, раскрытого в данном документе.

[00126] Используемая в способе лимонная кислота может быть кристаллической или аморфной и может находиться в любом состоянии гидратации или сольватации. В некоторых вариантах осуществления лимонная кислота представляет собой безводную лимонную кислоту или моногидрат лимонной кислоты. В других вариантах

осуществления лимонная кислота представляет собой безводную лимонную кислоту. В других вариантах осуществления лимонная кислота представляет собой моногидрат лимонной кислоты.

[00127] Используемый в способе растворитель может представлять собой любую жидкость или смесь жидкостей, подходящих для растворения соединения формулы (I) и лимонной кислоты. В некоторых вариантах осуществления растворитель предусматривает полярный органический растворитель, такой как метанол, этилацетат, ацетонитрил, ацетон, THF (например, смесь THF/вода (9:1 об./об.)) или н-бутанол (например, смесь н-бутанол/гептаны (1/3 об./об.)). В некоторых вариантах осуществления растворитель предусматривает ацетонитрил или ацетон.

[00128] Соединение формулы (I) и лимонная кислота могут быть растворены в растворителе в любом молярном соотношении и в любой концентрации, которая обеспечивает последующее осаждение сокристалла из раствора. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) и лимонную кислоту приводят в контакт с растворителем в молярном соотношении от приблизительно 1:2 до 4:1, или молярном соотношении от приблизительно 1:1 до 3:1, или молярном соотношении от приблизительно 1,5:1 до 2,5:1, или молярном соотношении, составляющем приблизительно 2:1. В некоторых вариантах осуществления количество соединения формулы (I), приведенного в контакт с растворителем, является достаточным для образования приблизительно 0,01 М - 3 М раствора, или приблизительно 1 М - 2 М раствора, или приблизительно 1,5 М раствора в пересчете на количество соединения формулы (I). Однако специалист в данной области техники должен понимать, что в случае, если некоторое количество соединения формулы (I) и/или лимонной кислоты не растворяется в растворителе, фактическое молярное соотношение лимонной кислоты и соединения формулы (I) в растворе и фактическая концентрация соединения формулы (I) в растворе могут отличаться от таковых, которые могли быть рассчитаны из количеств соединения формулы (I) и лимонной кислоты, приведенных в контакт с растворителем.

[00129] В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу получения сокристалла на основе лимонной кислоты, включающему

растворение соединения формулы (I) и малеиновой кислоты в растворителе с получением раствора и

осаждение сокристалла.

[00130] В некоторых вариантах осуществления сокристалл, осажденный при осуществлении способа, представляет собой сокристалл типа А на основе малеиновой кислоты (как описано в любом из вариантов осуществления в данном документе).

[00131] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к сокристаллу, полученному посредством любого из способов получения сокристалла на основе малеиновой кислоты, раскрытого в данном документе.

[00132] Используемый в способе растворитель может представлять собой любую жидкость или смесь жидкостей, подходящих для растворения соединения формулы (I) и

малеиновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления растворитель предусматривает ацетонитрил или ацетон.

[00133] В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу получения кристаллической формы соединения формулы (I), включающему растворение соединения формулы (I) в этилацетате с получением раствора и осаждение кристаллической формы.

[00134] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма, осажденная при осуществлении способа, представляет собой свободную форму типа А (как описано в любом из вариантов осуществления в данном документе).

[00135] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к кристаллической форме, полученной любым из способов получения кристаллической формы соединения формулы (I), раскрытой в данном документе.

[00136] В некоторых вариантах осуществления осаждение кристаллической формы включает добавление гептана в раствор.

[00137] В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу получения кристаллической формы соединения формулы (I), включающему растворение соединения формулы (I) в метилизобутилкетоне с получением раствора и осаждение кристаллической формы.

[00138] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма, осажденная при осуществлении способа, представляет собой свободную форму типа В (как описано в любом из вариантов осуществления в данном документе).

[00139] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к кристаллической форме, полученной любым из способов получения кристаллической формы соединения формулы (I), раскрытой в данном документе.

[00140] В некоторых вариантах осуществления осаждение кристаллической формы включает добавление гептана в раствор.

[00141] В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу получения кристаллической формы соединения формулы (I), включающему растворение соединения формулы (I) в диоксане с получением раствора и осаждение кристаллической формы.

[00142] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма, осажденная при осуществлении способа, представляет собой свободную форму типа С (как описано в любом из вариантов осуществления в данном документе).

[00143] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к кристаллической форме, полученной любым из способов получения кристаллической формы соединения формулы (I), раскрытой в данном документе.

[00144] В некоторых вариантах осуществления осаждение кристаллической формы включает добавление воды в раствор.

[00145] В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу получения

дисперсии аморфного твердого вещества на основе соединения формулы (I).

[00146] В некоторых вариантах осуществления способ включает высушивание распылением смеси, содержащей соединение формулы (I), полимер и соответствующий растворитель или смесь растворителей.

[00147] В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой летучий растворитель (например, метилхлорид, ацетон, метанол, этанол, хлороформ, тетрагидрофуран (THF) или их смесь). В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой ацетон.

[00148] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), применяемое в процедуре высушивания распылением, находится в форме сокристалла или кристаллической форме в соответствии с любым из вариантов осуществления, описанных в данном документе.

[00149] Высушивание распылением включает распыление жидкой смеси, содержащей, например, твердое вещество и растворитель или смесь растворителей, и удаление растворителя или смеси растворителей. Распыление может быть выполнено, например, через двухпоточную, или механическую, или электроразбрызгивающую форсунку или на вращающемся диске. Удаление растворителя или смеси растворителей может потребовать последующей стадии высушивания, такой как высушивание в камере со стеллажами, высушивание в псевдооживленном слое (например, от приблизительно комнатной температуры до приблизительно 100°C), вакуумное высушивание, высушивание под действием микроволн, высушивание во вращающемся барабане или вакуумное высушивание в биконическом устройстве (например, от приблизительно комнатной температуры до приблизительно 200°C). Методики и способы высушивания распылением можно найти в Perry's Chemical Engineering Handbook, 6th Ed., R. H. Perry, D. W. Green & J. O. Maloney, eds., McGraw-Hill Book Co. (1984) и Marshall «Atomization and Spray-Drying» 50, Chem. Eng. Prog. Monogr. Series 2 (1954).

[00150] Применяемый в данном документе термин «растворение», когда он относится к растворению одного или более веществ в растворителе с получением раствора, означает приведение в контакт вещества(веществ) с количеством растворителя, достаточным для растворения по меньшей мере некоторого количества каждого из веществ. Смесь, содержащую вещество(вещества) и растворитель, можно перемешивать и/или нагревать для облегчения растворения вещества(веществ) в растворителе. Как понятно специалисту в данной области, некоторое количество нерастворенного материала (включая некоторое количество вещества(веществ) и/или некоторого другого материала) может оставаться суспендированным в растворе, и такой суспендированный материал может быть отделен от раствора (например, посредством фильтрации или декантации) до осаждения твердой формы. В некоторых вариантах осуществления перед осаждением твердой формы добавляют воду в раствор.

[00151] Применяемый в данном документе термин «приблизительно» применительно к молярному соотношению или концентрации (например, молярности)

означает, что молярное соотношение или концентрация имеют указанное значение $\pm 10\%$. Например, молярное соотношение «приблизительно 2:1» будет включать молярные соотношения от 1,8:1 до 2,2:1. Аналогично концентрация «приблизительно 1,5 М» будет включать концентрации от 1,35 М до 1,65 М.

[00152] Применяемый в данном документе термин «осаждение», когда он относится к осаждению твердой формы из раствора, означает провоцирование твердой формы к осаждению из раствора. Не ограничиваясь какой-либо теорией, осаждение может быть вызвано насыщением раствора твердой формой (например, увеличением концентрации твердой формы в растворе или снижением растворимости твердой формы в растворе).

[00153] В некоторых вариантах осуществления «осаждение» включает охлаждение раствора. Не ограничиваясь какой-либо теорией, охлаждение раствора может вызывать осаждение твердой формы за счет уменьшения растворимости твердой формы в растворе, так что твердая форма достигает своей концентрации насыщения.

[00154] В некоторых вариантах осуществления «осаждение» включает выпаривание части растворителя из раствора. Не ограничиваясь какой-либо теорией, выпаривание растворителя из раствора может вызывать осаждение твердой формы за счет увеличения концентрации твердой формы в растворе до ее концентрации насыщения.

[00155] В некоторых вариантах осуществления «осаждение» включает добавление антирастворителя в раствор. Применяемый в данном документе термин «антирастворитель» относится к жидкости, в которой твердая форма менее растворима, чем в растворителе, применяемом для образования раствора. Не ограничиваясь какой-либо теорией, добавление антирастворителя в раствор может вызывать осаждение твердой формы за счет уменьшения растворимости твердой формы в растворе, так что твердая форма достигает своей концентрации насыщения. В некоторых вариантах осуществления антирастворитель предусматривает неполярный органический растворитель. В некоторых вариантах осуществления антирастворитель предусматривает толуол. В некоторых вариантах осуществления антирастворитель предусматривает метил-трет-бутиловый эфир. В некоторых вариантах осуществления антирастворитель предусматривает C_5 - C_{12} -алкан или -циклоалкан.

[00156] В некоторых вариантах осуществления «осаждение» включает введение затравки в раствор в виде кристаллов твердой формы, которые подлежат осаждению из раствора. Применяемый в данном документе термин «введение затравки» относится к добавлению конкретного кристаллического материала к раствору для инициирования перекристаллизации или кристаллизации данного конкретного кристаллического материала.

[00157] Применяемый в данном документе термин « C_5 - C_{12} -алкан или -циклоалкан» означает насыщенный прямоцепочечный, разветвленный или циклический углеводород, содержащий от пяти до двенадцати атомов углерода. Примеры включают пентан, гексан, гептан, октан, циклогексан и т. п.

[00158] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает выделение твердой формы. Применяемый в данном документе термин «выделение» означает отделение осажденной твердой формы от раствора. Такое разделение может быть осуществлено любыми способами, известными из уровня техники, включая без ограничения фильтрацию осажденной твердой формы и декантацию раствора от осажденной твердой формы.

Композиции и пути введения

[00159] В другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей твердую форму, лекарственное вещество или соединение или фармацевтически приемлемую соль, описанные в любом из вариантов осуществления в данном документе, и одно или более фармацевтических вспомогательных веществ.

[00160] В другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество твердой формы, лекарственного вещества или соединения или фармацевтически приемлемой соли, описанных в любом из вариантов осуществления в данном документе, и одно или более фармацевтических вспомогательных веществ.

[00161] Применяемый в данном документе термин «терапевтически эффективное количество», когда он относится к количеству твердой формы, лекарственного вещества или соединения или фармацевтически приемлемой соли, описанных в данном документе, относится к количеству, которое будет вызывать биологический или медицинский ответ у пациента, такой как снижение или ингибирование активности фермента или белка, ослабление или уменьшение интенсивности определенных симптомов, излечение заболевания, уменьшение тяжести заболевания, замедление или задержка прогрессирования заболевания или предупреждение заболевания. В некоторых вариантах осуществления термин «терапевтически эффективное количество» относится к количеству твердой формы, лекарственного вещества или соединения или фармацевтически приемлемой соли, которое при введении пациенту является эффективным в ингибировании мутантной IDH1 и/или мутантной IDH2. В других вариантах осуществления термин «терапевтически эффективное количество» относится к количеству твердой формы, лекарственного вещества или соединения или фармацевтически приемлемой соли, которое при введении пациенту является эффективным в лечении рака у пациента.

[00162] Применяемый в данном документе термин «фармацевтическое вспомогательное вещество» относится к носителю, вспомогательному средству или среденосителю, которые могут быть введены пациенту вместе с твердой формой, лекарственным веществом или соединением или фармацевтически приемлемой солью, которые не нейтрализуют фармакологическую активность соединения формулы (I), и которые являются нетоксичными при введении в дозах, достаточных для доставки терапевтического количества соединения формулы (I).

[00163] Фармацевтические вспомогательные вещества, которые можно применять

в фармацевтических композициях, описанных в данном документе, включают без ограничения ионообменники, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, самоэмульгирующиеся системы доставки лекарственных средств (SEDDS), такие как d- α -токоферол-полиэтиленгликоль 1000-сукцинат, поверхностно-активные вещества, применяемые в фармацевтических лекарственных формах, такие как виды Tween или другие аналогичные полимерные матрицы для доставки, сывороточные белки, такие как человеческий сывороточный альбумин, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновая кислота, сорбат калия, смеси неполных глицеридов насыщенных растительных жирных кислот, воду, соли или электролиты, такие как протамина сульфат, гидрофосфат динатрия, гидрофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, натрий-карбоксиметилцеллюлоза, полиакрилаты, воски, блок-сополимеры полиэтилена и полиоксипропилена, полиэтиленгликоль и ланолин. Циклодекстрины, такие как α -, β - и γ -циклодекстрин, или химически модифицированные производные, такие как гидроксиалкилциклодекстрины, в том числе 2- и 3-гидроксипропил- β -циклодекстрины, или другие солюбилизованные производные также можно успешно применять для улучшения доставки соединения формулы (I).

[00164] В некоторых случаях pH фармацевтической композиции можно регулировать с помощью фармацевтически приемлемых кислот, оснований или буферов.

[00165] Фармацевтические композиции, описанные в данном документе, можно вводить перорально, парентерально, путем ингаляционного распыления, путем местного нанесения, ректально, назально, буккально, вагинально или с помощью имплантированного депо, предпочтительно путем перорального введения или введения с помощью инъекции. Фармацевтические композиции могут содержать любые традиционные нетоксичные фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества.

[00166] Применяемый в данном документе термин «парентеральное» введение включает методики подкожной, внутрикожной, внутривенной, внутримышечной, интраартикулярной, внутриартериальной, внутрисуставной, внутригрудинной, интратекальной, внутриочаговой и внутричерепной инъекции или инфузии.

[00167] Фармацевтические композиции могут находиться в форме стерильного инъекционного препарата, например, в виде стерильной инъекционной водной или маслянистой суспензии. Данную суспензию можно составлять в соответствии с методиками, известными из уровня техники, с применением подходящих диспергирующих или смачивающих средств (таких как, например, Tween 80) и суспендирующих средств. Стерильный инъекционный препарат также может представлять собой стерильный инъекционный раствор или суспензию в нетоксичном, подходящем для парентерального введения разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. К числу подходящих сред и растворителей, которые можно использовать, относятся маннит, вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. В дополнение, в качестве растворителя или суспендирующей среды

традиционно используют стерильные нелетучие масла. С этой целью можно использовать любое не имеющее вкуса нелетучее масло, в том числе синтетические моно- или диглицериды. Жирные кислоты, такие как олеиновая кислота и ее глицеридные производные, применимы при получении инъекционных препаратов, равно как и природные фармацевтически приемлемые масла, такие как оливковое масло или касторовое масло, особенно в виде их полиоксиэтилированных вариантов. Данные растворы или суспензии на основе масла также могут содержать разбавитель или диспергирующее вещество на основе длинноцепочечных спиртов, или карбоксиметилцеллюлозу, или подобные диспергирующие средства, которые обычно применяют при составлении фармацевтически приемлемых лекарственных форм, таких как эмульсии и/или суспензии. Другие обычно применяемые поверхностно-активные вещества, такие как виды Tween или Span, и/или другие аналогичные эмульгирующие средства или усилители биодоступности, которые обычно применяют при изготовлении фармацевтически приемлемых твердых, жидких или других лекарственных форм, также можно применять для целей составления.

[00168] Фармацевтические композиции можно вводить перорально в любой подходящей для перорального введения лекарственной форме, в том числе без ограничения в капсулах, таблетках, эмульсиях и водных суспензиях, дисперсиях и растворах. В случае таблеток, предназначенных для перорального применения, вспомогательные вещества, которые обычно применяются, включают лактозу, кукурузный крахмал, микрокристаллическую целлюлозу, кроскармеллозу натрия, гидроксипропилцеллюлозу, коллоидный диоксид кремния и лаурилсульфат натрия. Также, как правило, добавляют смазывающие средства, такие как стеарат магния. Для перорального введения в форме капсулы применимые разбавители включают лактозу и сухой кукурузный крахмал. Если водные суспензии и/или эмульсии вводят перорально, активный ингредиент может быть суспендирован или растворен в масляной фазе, объединенной с эмульгирующими и/или суспендирующими средствами. При необходимости можно добавлять определенные подслащивающие, и/или ароматизирующие, и/или красящие средства.

[00169] Фармацевтические композиции также можно вводить в форме суппозиториев для ректального введения. Данные композиции могут быть получены посредством смешивания твердой формы, лекарственного вещества или соединения или фармацевтически приемлемой соли с подходящим нераздражающим вспомогательным веществом, который является твердым при комнатной температуре, но жидким при ректальной температуре и, следовательно, будет плавиться в прямой кишке с высвобождением активных компонентов. Такие материалы включают без ограничения масло какао, пчелиный воск и полиэтиленгликоли.

[00170] Фармацевтические композиции можно применять местно в отношении кожи. Фармацевтическая композиция должна быть составлена с подходящей мазью, содержащей активные компоненты, суспендированные или растворенные в

фармацевтически приемлемом вспомогательном веществе, подходящем для местного применения, включающем без ограничения минеральное масло, жидкий вазелин, белый вазелин, пропиленгликоль, соединение на основе полиоксиэтилена-полиоксипропилена, эмульгирующий воск и воду. Альтернативно фармацевтическую композицию можно составлять с подходящим лосьоном или кремом, содержащим активное соединение, суспендированное или растворенное в носителе с помощью подходящих эмульгирующих средств. Подходящие носители включают без ограничения минеральное масло, сорбитана моностеарат, полисорбат 60, воск на основе сложных цетиловых эфиров, цетеариловый спирт, 2-октилдодеканол, бензиловый спирт и воду. Фармацевтические композиции согласно одному аспекту настоящего изобретения также можно местно наносить на нижнюю часть кишечника с помощью состава в виде ректального суппозитория или в подходящем составе в виде клизмы. Трансдермальные пластыри также включены в один аспект настоящего изобретения.

[00171] Фармацевтические композиции можно вводить с помощью назального аэрозоля или ингаляции. Такие композиции получают согласно методикам, хорошо известным из области получения фармацевтических составов, и их можно получать в виде растворов в физиологическом растворе, с применением бензилового спирта или других подходящих консервантов, усилителей всасывания для улучшения биодоступности, фторуглеродов и/или других солюбилизующих или диспергирующих средств, известных из уровня техники.

[00172] Количество активного ингредиента, который можно объединять с одним или более фармацевтическими вспомогательными веществами для обеспечения единичной лекарственной формы, будет изменяться в зависимости от пациента, получающего лечение, и конкретного способа введения. Типичный препарат будет содержать от приблизительно 5% до приблизительно 95% активного соединения (вес/вес). Альтернативно такие препараты содержат от приблизительно 20% до приблизительно 80% активного соединения. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит 1-10% вес/вес соединения формулы (I) (в пересчете на вес свободного соединения формулы (I), помимо веса любого коформера, солеобразователя, гидратационной воды, растворителя для сольватации и т. п.). В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит 20-30% вес/вес соединения формулы (I) (в пересчете на вес свободного соединения формулы (I), помимо веса любого коформера, солеобразователя, гидратационной воды, растворителя для сольватации и т. п.). В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит приблизительно 10 мг, приблизительно 25 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 100 мг, приблизительно 200 мг или приблизительно 300 мг соединения формулы (I) (в пересчете на вес свободного соединения формулы (I), помимо веса любого коформера, солеобразователя, гидратационной воды, растворителя для сольватации и т. п.). В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит приблизительно 10 мг или приблизительно 50 мг соединения формулы (I) (в пересчете на

вес свободного соединения формулы (I), помимо веса любого коформера, солеобразователя, гидратационной воды, растворителя для сольватации и т. п.).

[00173] Фармацевтические композиции могут дополнительно содержать терапевтически эффективное количество дополнительного терапевтического средства, в том числе без ограничения какого-либо из дополнительных терапевтических средств, идентифицированных ниже как применимые в комбинированной терапии.

[00174] Применяемый в данном документе термин «терапевтически эффективное количество», когда он относится к количеству дополнительного терапевтического средства, относится к количеству средства, которое будет вызывать биологический или медицинский ответ у пациента, такой как снижение или ингибирование активности фермента или белка, ослабление или уменьшение интенсивности определенных симптомов, излечение заболевания, уменьшение тяжести заболевания, замедление или задержка прогрессирования заболевания или предупреждение заболевания.

[00175] В другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, полученной посредством способа, включающего смешивание терапевтически эффективного количества твердой формы, лекарственного вещества или соединения или фармацевтически приемлемой соли, описанных в любом из вариантов осуществления в данном документе, с одним или более фармацевтическими вспомогательными веществами с получением фармацевтической композиции.

[00176] Применяемый в данном документе термин «смешивание» включает любой способ, в котором твердую форму, лекарственное вещество или соединение или фармацевтически приемлемую соль приводят в контакт с одним или более фармацевтическими вспомогательными веществами с получением фармацевтической композиции, независимо от того содержит ли полученная таким образом фармацевтическая композиция твердую форму, лекарственное вещество или соединение или фармацевтически приемлемую соль. Таким образом, термин «смешивание» включает способы, в которых твердая форма, лекарственное вещество или соединение или фармацевтически приемлемая соль остаются в той же твердой форме, а также способы, в которых твердая форма, лекарственное вещество или соединение или фармацевтически приемлемая соль растворяются и/или превращаются в другую твердую форму. Примеры способов «смешивания» включают влажное или сухое смешивание, влажное или сухое гранулирование, суспендирование твердой формы, лекарственного вещества или соединения или фармацевтически приемлемой соли в фармацевтическом вспомогательном веществе и т. п.

Варианты применения твердых форм, лекарственных веществ и соединений и солей, а также фармацевтических композиций на их основе

[00177] В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения рака, характеризующегося наличием мутации IDH1 или IDH2, у нуждающегося в этом пациента, включающему введение пациенту терапевтически эффективного количества твердой формы, лекарственного вещества, или соединения или фармацевтически

приемлемой соли, или фармацевтической композиции на их основе, описанных в любом из вариантов осуществления в данном документе.

[00178] В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению твердой формы, лекарственного вещества, или соединения или фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции на их основе, описанных в любом из вариантов осуществления в данном документе, для изготовления лекарственного препарата, предназначенного для применения в лечении рака, характеризующегося наличием мутации IDH1 или IDH2, у пациента, нуждающегося в этом.

[00179] В другом аспекте настоящее изобретение относится к твердой форме, лекарственному веществу, или соединению или фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции на их основе, описанным в любом из вариантов осуществления в данном документе, предназначенным для применения в лечении рака, характеризующегося наличием мутации IDH1 или IDH2, у пациента, нуждающегося в этом.

[00180] Применяемые в данном документе термины «лечить» и «осуществление лечения», когда речь идет о раке, означают оказание терапевтического воздействия на рак, ослабление или уменьшение интенсивности одного или более симптомов рака, инвертирование прогрессирования рака, избавление от рака, уменьшение объема опухоли, замедление или ингибирование роста или прогрессирования рака, задержку в наступлении или минимизацию одного или более симптомов, связанных с раком, снижение злокачественности рака или индуцирование остановки прогрессирования рака. При ссылке на заболевание, отличное от рака, термины «лечить» и «осуществление лечения» означают оказание терапевтического воздействия на заболевание, ослабление или уменьшение интенсивности одного или более симптомов заболевания, инвертирование прогрессирования заболевания, избавление от заболевания или задержку в наступлении или минимизацию одного или более симптомов, связанных с заболеванием.

[00181] Применяемый в данном документе термин «пациент» относится к млекопитающему, включая мышей, крыс, собак и людей, которое поражено раком, характеризующимся наличием мутации IDH1 или IDH2. В некоторых вариантах осуществления пациентом является человек. В некоторых вариантах осуществления пациентом является взрослый человек (т. е. человек в возрасте по меньшей мере 18 лет). В некоторых вариантах осуществления пациентом является ребенок (т. е. человек в возрасте до 18 лет).

[00182] В некоторых вариантах осуществления рак характеризуется наличием мутации IDH1. В других вариантах осуществления мутация IDH1 представляет собой мутацию R132X. В других вариантах осуществления мутация IDH1 представляет собой мутацию R132H или R132C. В других вариантах осуществления мутация IDH1 представляет собой мутацию R132H, R132C, R132L, R132V, R132S или R132G. В других вариантах осуществления мутация IDH1 представляет собой мутацию R132H. В других вариантах осуществления мутация IDH1 представляет собой мутацию R132C. В других

вариантах осуществления мутация IDH1 приводит к накоплению R(-)-2-гидроксиглутарата у пациента. В других вариантах осуществления мутация IDH1 приводит к новой способности IDH1 катализировать NADPH-зависимое восстановление α -кетоглутарата в R(-)-2-гидроксиглутарат. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления лечение рака, характеризующегося наличием мутации IDH1, включает ингибирование активности мутантной IDH1.

[00183] В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой опухоль, где по меньшей мере 30, 40, 50, 60, 70, 80 или 90% опухолевых клеток несут мутацию IDH1, и, в частности, мутацию R132H или R132C IDH1, во время диагностики или лечения.

[00184] Без ограничения какой-либо теорией заявители полагают, что мутантные аллели IDH1, в которых мутация IDH1 приводит к новой способности фермента катализировать NADPH-зависимое восстановление α -кетоглутарата в R(-)-2-гидроксиглутарат, и, в частности, мутации R132H и R132C IDH1 служат отличительным признаком подгруппы всех типов рака безотносительно их клеточной природы или расположения в организме. Таким образом, соединения и способы по настоящему изобретению применимы для лечения любого типа рака, который характеризуется наличием мутантного аллеля IDH1, обеспечивающего такую активность, и, в частности, мутаций R132H и R132C IDH1.

[00185] Как показано в таблице 1, мутации R132X IDH1, как известно, встречаются при ряде видов рака.

[00186] **Таблица 1.** Виды рака, ассоциированные с мутациями R132X IDH1

<u>Тип рака</u>	<u>Мутация R132X IDH1</u>	<u>Тип опухоли</u>
Опухоли головного мозга	R132H	Первичная опухоль
	R132C	Первичная опухоль
	R132S	Первичная опухоль
	R132G	Первичная опухоль
	R132L	Первичная опухоль
	R132V	Первичная опухоль
Фибросаркома	R132C	Клеточная линия фибросаркомы HT1080
Острый миелоидный лейкоз (AML)	R132H	Первичная опухоль
	R132G	Первичная опухоль
	R132C	Первичная опухоль
Рак предстательной железы	R132H	Первичная опухоль

	R132C	Первичная опухоль
Острый лимфобластный лейкоз (ALL)	R132C	Первичная опухоль
Параганглиомы	R132C	Первичная опухоль

[00187] Соответственно, в некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак, выбранный из типов рака, перечисленных в таблице 1, и мутация IDH1 представляет собой одну или более из мутаций R132X IDH1, перечисленных в таблице 1 для данного конкретного типа рака.

[00188] Мутации R132H IDH1 были идентифицированы при глиоме, остром миелогенном лейкозе, саркоме, меланоме, немелкоклеточном раке легкого, видах холангиокарциномы, хондросаркоме, миелодиспластических синдромах (MDS), миелопролиферативном новообразовании (MPN), раке толстой кишки и ангиоиммунобластной неходжкинской лимфоме (NHL). Соответственно, в некоторых вариантах осуществления рак выбран из глиомы, острого миелогенного лейкоза, саркомы, меланомы, немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), видов холангиокарциномы, хондросаркомы, миелодиспластических синдромов (MDS), миелопролиферативного новообразования (MPN), рака толстой кишки или ангиоиммунобластной неходжкинской лимфомы (NHL). В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой глиому, и глиома представляет собой глиому низкой степени злокачественности или вторичную глиому высокой степени злокачественности. В других вариантах осуществления рак представляет собой глиому, и глиома представляет собой глиому низкой степени злокачественности (степень злокачественности II), анапластическую глиому (степень злокачественности III) или глиобластому (GBM, степень злокачественности IV).

[00189] В некоторых вариантах осуществления рак характеризуется наличием мутации IDH2. В других вариантах осуществления мутация IDH2 представляет собой мутацию R140X. В других вариантах осуществления мутация IDH2 представляет собой мутацию R140Q, R140W или R140L. В других вариантах осуществления мутация IDH2 представляет собой мутацию R172X. В других вариантах осуществления мутация IDH2 представляет собой мутацию R172K или R172G. В других вариантах осуществления мутация IDH2 представляет собой мутацию R140X. В других вариантах осуществления мутация IDH2 представляет собой мутацию R140Q. В других вариантах осуществления мутация IDH2 представляет собой мутацию R140W. В других вариантах осуществления мутация IDH2 представляет собой мутацию R140L. В других вариантах осуществления мутация IDH2 представляет собой мутацию R172X. В других вариантах осуществления мутация IDH2 представляет собой мутацию R172K. В других вариантах осуществления мутация IDH2 представляет собой мутацию R172G. В других вариантах осуществления мутация IDH2 приводит к накоплению R(-)-2-гидроксиглутарата у пациента. В других вариантах осуществления мутация IDH2 приводит к новой способности IDH2 катализировать NADPH-зависимое восстановление α -кетоглутарата в R(-)-2-

гидроксиглутарат. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления лечение рака, характеризующегося наличием мутации IDH2, включает ингибирование активности мутантной IDH2.

[00190] Без ограничения какой-либо теорией заявители полагают, что мутантные аллели IDH2, в которых мутация IDH2 приводит к новой способности фермента катализировать NADPH-зависимое восстановление α -кетоглутарата в R(-)-2-гидроксиглутарат, и, в частности, мутации R140Q и/или R172K IDH2 служат отличительным признаком подгруппы всех типов рака безотносительно их клеточной природы или расположения в организме. Таким образом, соединения и способы согласно одному аспекту настоящего изобретения применимы для лечения любого типа рака, который характеризуется наличием мутантного аллеля IDH2, обеспечивающего такую активность, и, в частности, мутации R140Q и/или R172K IDH2.

[00191] В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой опухоль, где по меньшей мере 30, 40, 50, 60, 70, 80 или 90% опухолевых клеток на момент диагностики или лечения несут мутацию IDH2 и, в частности, мутацию R140Q, R140W, или R140L, и/или R172K, или R172G IDH2.

[00192] Рак можно подвергнуть анализу, осуществляемому посредством секвенирования клеточных образцов с определением наличия и специфической природы любой(любых) мутации(мутаций), характеризующей(характеризующих) рак.

[00193] В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой глиому, острый миелогенный лейкоз, саркому, меланому, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), виды холангиокарциномы (например, внутripеченочную холангиокарциному (IHCC)), хондросаркому, миелодиспластические синдромы (MDS), миелопролиферативное новообразование (MPN), рак предстательной железы, хронический миеломоноцитарный лейкоз (CMML), виды В-клеточного острого лимфобластного лейкоза (B-ALL), виды В-клеточного острого лимфобластного лейкоза (B-ALL), остеобластокластома, множественную миелому, лимфому, рак толстой кишки или ангиоиммунобластную неходжкинскую лимфому (NHL). В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой глиому, и глиома представляет собой глиому низкой степени злокачественности или вторичную глиому высокой степени злокачественности. В других вариантах осуществления рак представляет собой глиому, причем глиома представляет собой глиому низкой степени злокачественности (степень злокачественности II), анапластическую глиому (степень злокачественности III) или глиобластома (GBM, степень злокачественности IV).

[00194] В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой лимфому (например, неходжкинскую лимфому (NHL), такую как В-клеточная лимфома (*например*, лимфома Беркитта, хронический лимфоцитарный лейкоз/мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома (CLL/SLL), диффузная В-крупноклеточная лимфома, фолликулярная лимфома, иммунобластная крупноклеточная лимфома, В-лимфобластная лимфома из клеток-предшественников или лимфома из клеток мантийной зоны) или Т-клеточная лимфома

(например, грибовидный микоз, анапластическая крупноклеточная лимфома или лимфома из предшественников Т-лимфобластов)).

[00195] В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой глиому, миелодиспластический синдром (MDS), миелопролиферативное новообразование (MPN), острый миелогенный лейкоз (AML), саркому, меланому, немелкоклеточный рак легкого, хондросаркому, виды холангиокарциномы или ангиоиммунобластную лимфому. В других вариантах осуществления рак представляет собой глиому, миелодиспластический синдром (MDS), миелопролиферативное новообразование (MPN), острый миелогенный лейкоз (AML), меланому, хондросаркому или ангиоиммунобластную неходжкинскую лимфому (NHL). В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой глиому, и глиома представляет собой глиому низкой степени злокачественности или вторичную глиому высокой степени злокачественности. В других вариантах осуществления рак представляет собой глиому, и глиома представляет собой глиому низкой степени злокачественности (степень злокачественности II), анапластическую глиому (степень злокачественности III) или глиобластому (GBM, степень злокачественности IV).

[00196] В некоторых вариантах осуществления рак является рефрактерным или рецидивирующим. В других вариантах осуществления рак является впервые диагностированным раком или раком, который ранее не лечили.

[00197] В одном аспекте данного варианта осуществления эффективность противоракового средства лечения отслеживают путем измерения уровней 2HG, как описано в данном документе.

[00198] В некоторых вариантах осуществления эффективность противоракового средства лечения отслеживают путем измерения у пациента уровней 2HG. Как правило, уровни 2HG измеряют перед лечением, при этом повышенный уровень является показанием для применения соединения формулы (I), в том числе в форме твердой формы, лекарственного вещества, или соединения или фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции на их основе, описанных в любом из вариантов осуществления в данном документе, для лечения рака. После того, как повышенные уровни установлены, определяют уровень 2HG в течение курса лечения и/или после прекращения лечения для установления эффективности. В определенных вариантах осуществления уровень 2HG определяют только в течение курса лечения и/или после прекращения лечения. Снижение уровней 2HG в течение курса лечения и после лечения является признаком эффективности. Аналогично определение того, что уровни 2HG не повышаются в течение курса лечения или после лечения, также является признаком эффективности. Как правило, измерения 2HG будут использоваться вместе с другими хорошо известными показателями эффективности противоракового средства лечения, как, например, снижение количества и размера опухолей и/или других ассоциированных с раком поражений, улучшение общего состояния здоровья пациента, и изменениями других биомаркеров, которые ассоциированы с эффективностью лечения рака.

[00199] 2HG можно выявлять в образце посредством LC/MS. Образец смешивают в

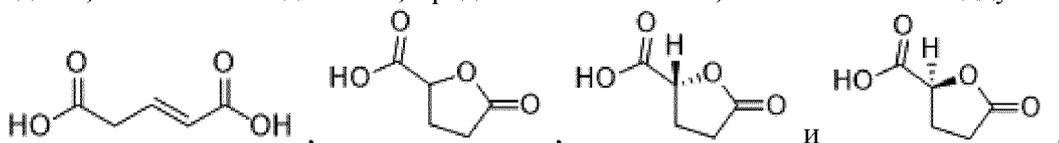
соотношении 80:20 с метанолом и центрифугируют при 3000 об./мин. в течение 20 минут при 4 градусах Цельсия. Полученную надосадочную жидкость можно собирать и хранить при -80 градусах Цельсия перед проведением LC-MS/MS для измерения уровней 2-гидроксиглутарата. Можно применять ряд различных способов разделения на основе жидкостной хроматографии (LC). Каждый способ может быть сопряжен посредством отрицательной ионизации электрораспылением (ESI, -3,0 кВ) с масс-спектрометрами с тройным квадруполем, функционирующими в режиме мониторинга множественных реакций (MRM), с параметрами MS, оптимизированными на стандартных растворах вводимых метаболитов. Метаболиты можно разделять посредством хроматографии с обращенной фазой с применением 10 мМ трибутиламина в качестве средства для образования пары ионов в водной подвижной фазе в соответствии с вариантом ранее сообщенного способа (Luo et al. J Chromatogr A 1147, 153-64, 2007). Один способ обеспечивает степень разделения пиков метаболитов ТСА: t=0, 50% В; t=5, 95% В; t= 7, 95% В; t= 8, 0% В, где В обозначает органическую подвижную фазу, состоящую из 100% метанола. Другой способ является специфическим для 2-гидроксиглутарата - хроматографирование при быстром линейном градиенте от 50% до 95% В (буферы, определенные выше) за 5 минут. Колонку Synergi Hydro-RP, 100 мм × 2 мм, размер частиц 2,1 мкм (Phenomenex), можно применять в качестве колонки, как описано выше. Метаболиты можно количественно определять путем сравнения площадей пиков со стандартами в виде чистых метаболитов с известной концентрацией. Можно проводить исследования потоков метаболитов с использованием ¹³С-глутамина, как описано, *например*, в Munger et al. Nat Biotechnol 26, 1179-86, 2008.

[00200] В некоторых вариантах осуществления непосредственно оценивают уровень 2HG.

[00201] В других вариантах осуществления оценивают уровень производного 2HG, которое образуется в процессе выполнения аналитического способа. В качестве примера, такое производное может представлять собой производное, которое образуется в ходе анализа MS. Производные могут включать солевой аддукт, *например* аддукт Na, гидратационный вариант или гидратационный вариант, который также представляет собой солевой аддукт, *например* аддукт Na, *например*, который образуется при анализе MS.

[00202] В другом варианте осуществления оценивают уровень метаболического производного 2HG. Примеры включают молекулы, которые накапливаются, или содержание которых повышается или снижается в результате присутствия 2HG, такие как глутарат или глутамат, которые будут взаимосвязаны с 2HG, *например*, R-2HG.

[00203] Иллюстративные производные 2HG включают дегидратированные производные, такие как соединения, представленные ниже, или их солевой аддукт:



[00204] В некоторых вариантах осуществления различные стадии оценки выполняют до и/или после лечения рака с помощью твердой формы, лекарственного вещества, или соединения или фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции на их основе. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления способ, описанный в данном документе, дополнительно включает стадию оценки до и/или после лечения с помощью твердой формы, лекарственного вещества, или соединения или фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции на их основе.

[00205] В некоторых вариантах осуществления стадии оценки включают оценивание роста, объема, веса, инвазивности, стадии развития и/или другого фенотипа опухоли/рака. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления способ, описанный в данном документе, дополнительно включает стадию оценивания роста, объема, веса, инвазивности, стадии развития и/или другого фенотипа опухоли/рака до и/или после лечения с помощью твердой формы, лекарственного вещества, или соединения или фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции на их основе.

[00206] В некоторых вариантах осуществления до и/или после лечения с помощью твердой формы, лекарственного вещества, или соединения или фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции на их основе способ дополнительно включает стадию оценивания IDH1-генотипа рака. Этого можно достигнуть с помощью обычных для данной области техники способов, таких как секвенирование ДНК, иммуноферментный анализ, и/или оценки присутствия, распределения или уровня 2HG.

[00207] В некоторых вариантах осуществления до и/или после лечения с помощью твердой формы, лекарственного вещества, или соединения или фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции на их основе способ дополнительно включает стадию определения уровня 2HG у пациента. Этого можно достигнуть с помощью спектрального анализа, *например*, анализа на основе магнитного резонанса, *например*, измерения MRI и/или MRS, анализа образцов биологической жидкости, как, например, анализа сыворотки или спинномозговой жидкости, или с помощью анализа операционного материала, *например*, путем масс-спектропии.

[00208] Известно, что 2HG накапливается при наследственном метаболическом нарушении, 2-гидроксиглутаровой ацидурии. Данное заболевание вызвано дефицитом фермента 2-гидроксиглутаратдегидрогеназы, который превращает 2HG в α -KG (Struys, E. A. et al. Am J Hum Genet 76, 358-60 (2005)). У пациентов с дефицитом 2-гидроксиглутаратдегидрогеназы в головном мозге накапливается 2HG, как определяется с помощью анализа MRI и CSF, развивается лейкоэнцефалопатия и имеется повышенный риск развития опухолей головного мозга (Aghili, M., Zahedi, F. & Rafiee, J Neurooncol 91, 233-6 (2009); Kolker, S., Mayatepek, E. & Hoffmann, G. F. Neuropediatrics 33, 225-31 (2002); Wajner, M., Latini, A., Wyse, A. T. & Dutra-Filho, C. S. J Inherit Metab Dis 27, 427-48 (2004)). Кроме того, повышенные уровни 2HG в головном мозге приводят к повышенным уровням ROS (Kolker, S. et al. Eur J Neurosci 16, 21-8 (2002); Latini, A. et al. Eur J Neurosci 17, 2017-22 (2003)), что потенциально способствует повышенному риску возникновения рака.

Способность 2HG действовать в качестве агониста рецепторов NMDA может способствовать данному эффекту (Kolker, S. et al. Eur J Neurosci 16, 21-8 (2002)). 2HG также может быть токсичным для клеток вследствие конкурентного ингибирования ферментов, использующих глутамат и/или α KG. Такие ферменты включают трансаминазы, которые обеспечивают возможность использования азота глутамата для биосинтеза аминокислот и нуклеиновых кислот, и α KG-зависимые пролилгидроксилазы, например, таковые, которые регулируют уровни HIF1-альфа.

[00209] Таким образом, в соответствии с другим вариантом осуществления в одном аспекте настоящего изобретения представлен способ лечения 2-гидроксиглутаровой ацидурии, в частности, D-2-гидроксиглутаровой ацидурии у пациента, осуществляемый путем введения пациенту терапевтически эффективного количества твердой формы, лекарственного вещества, или соединения или фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции на их основе, описанных в любом из вариантов осуществления в данном документе.

[00210] Также представлены способы лечения заболевания, выбранного из синдрома Маффуччи и болезни Олье, характеризующихся наличием мутантного аллеля IDH1, включающие стадию введения пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества твердой формы, лекарственного вещества, или соединения или фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции на их основе, описанных в любом из вариантов осуществления в данном документе.

[00211] Способы лечения, описанные в данном документе, могут дополнительно включать различные стадии оценки до и/или после лечения с помощью твердой формы, лекарственного вещества, или соединения или фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции на их основе.

[00212] В одном варианте осуществления до и/или после лечения с помощью твердой формы, лекарственного вещества, или соединения или фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции на их основе способ дополнительно включает стадию оценивания роста, объема, веса, инвазивности, стадии развития и/или другого фенотипа опухоли/рака.

[00213] В одном варианте осуществления до и/или после лечения с помощью твердой формы, лекарственного вещества, или соединения или фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции на их основе способ дополнительно включает стадию оценивания IDH2-генотипа рака. Этого можно достигнуть с помощью обычных для данной области техники способов, таких как секвенирование ДНК, иммуноферментный анализ, и/или оценки присутствия, распределения или уровня 2HG.

[00214] Твердую форму, лекарственное вещество или соединение или фармацевтически приемлемую соль и фармацевтические композиции на их основе, описанные в любом из вариантов осуществления в данном документе, например, можно вводить путем инъекции, внутривенно, внутриартериально, субдермально, внутривнутрибрюшинно, внутримышечно, или подкожно, или перорально, буккально, назально,

трансмукозально, местно, в виде офтальмологического препарата или путем ингаляции с дозировкой, находящейся в диапазоне от приблизительно 0,5 до приблизительно 100 мг/кг массы тела, альтернативно с дозировками от приблизительно 1 мг до приблизительно 1000 мг/доза, каждые 4-120 часов в пересчете на количество соединения формулы (I). В некоторых вариантах осуществления твердую форму, лекарственное вещество, или соединение или фармацевтически приемлемую соль, или фармацевтическую композицию на их основе вводят один раз, два раза или три раза в сутки. В других вариантах осуществления твердую форму, лекарственное вещество, или соединение или фармацевтически приемлемую соль, или фармацевтическую композицию на их основе вводят один раз в сутки. В других вариантах осуществления твердую форму, лекарственное вещество, или соединение или фармацевтически приемлемую соль, или фармацевтическую композицию на их основе вводят два раза в сутки. В других вариантах осуществления твердую форму, лекарственное вещество, или соединение или фармацевтически приемлемую соль, или фармацевтическую композицию на их основе вводят три раза в сутки. Способы, описанные в данном документе, предусматривают введение терапевтически эффективного количества твердой формы, лекарственного вещества или соединения или фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции на их основе для достижения требуемого или заявленного эффекта. Как правило, фармацевтические композиции согласно одному аспекту настоящего изобретения будут вводиться от приблизительно 1 до приблизительно 6 раз в сутки или альтернативно в виде непрерывной инфузии. В некоторых вариантах осуществления твердую форму, лекарственное вещество, или соединение или фармацевтически приемлемую соль, или фармацевтическую композицию на их основе вводят один раз в сутки. В других вариантах осуществления твердую форму, лекарственное вещество, или соединение или фармацевтически приемлемую соль, или фармацевтическую композицию на их основе вводят два раза в сутки. Такое введение можно применять в качестве продолжительной или экстренной терапии.

[00215] В некоторых вариантах осуществления твердую форму, лекарственное вещество, или соединение или фармацевтически приемлемую соль, или фармацевтическую композицию на их основе, описанные в любом из вариантов осуществления в данном документе, вводят в дозе в пересчете на количество соединения формулы (I), состоящей: (1) от 1 до 100 мг/сутки, 2-50 мг/сутки, 3-30 мг/сутки, 4-20 мг/сутки, 5-15 мг/сутки, 8-12 мг/сутки или приблизительно 10 мг/сутки; (2) от 1 до 500 мг/сутки, 1-250 мг/сутки, 5-100 мг/сутки, 8-75 мг/сутки, 10-50 мг/сутки, 15-40 мг/сутки, 20-30 мг/сутки или приблизительно 25 мг/сутки; (3) от 1 до 500 мг/сутки, 10-250 мг/сутки, 20-100 мг/сутки, 30-80 мг/сутки, 40-60 мг/сутки, 45-55 мг/сутки или приблизительно 50 мг/сутки; (4) от 1 до 500 мг/сутки, 20-400 мг/сутки, 40-200 мг/сутки, 50-150 мг/сутки, 75-125 мг/сутки, 85-115 мг/сутки, 90-110 мг/сутки или приблизительно 100 мг/сутки; (5) от 1 до 500 мг/сутки, от 50 до 400 мг/сутки, 100-300 мг/сутки, 150-250 мг/сутки, 175-225 мг/сутки, 185-215 мг/сутки, 190-210 мг/сутки или приблизительно 200 мг/сутки или (6) от

1 до 500 мг/сутки, 100-500 мг/сутки, 200-400 мг/сутки, 250-350 мг/сутки, 275-375 мг/сутки, 285-315 мг/сутки, 290-310 мг/сутки или приблизительно 300 мг/сутки.

[00216] В некоторых вариантах осуществления твердую форму, лекарственное вещество, или соединение или фармацевтически приемлемую соль, или фармацевтическую композицию на их основе, описанные в любом из вариантов осуществления в данном документе, вводят в дозе в пересчете на количество соединения формулы (I), составляющей от 0,01 до 10 мг/кг массы тела в сутки, 0,2-8,0 мг/кг массы тела в сутки, 0,4-6,0 мг/кг массы тела в сутки, 0,6-4,0 мг/кг массы тела в сутки, 0,8-2,0 мг/кг массы тела в сутки, 0,1-1 мг/кг массы тела в сутки, 0,2-1,0 мг/кг массы тела в сутки, 0,15-1,5 мг/кг массы тела в сутки или 0,1-0,5 мг/кг массы тела в сутки.

[00217] В некоторых вариантах осуществления твердую форму, лекарственное вещество, или соединение или фармацевтически приемлемую соль, или фармацевтическую композицию на их основе, описанные в любом из вариантов осуществления в данном документе, вводят один раз в сутки или более чем один раз в сутки (например, два раза в сутки, три раза в сутки, четыре раза в сутки и т. д.) для обеспечения введения суточных доз, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления твердую форму, лекарственное вещество, или соединение или фармацевтически приемлемую соль, или фармацевтическую композицию на их основе, описанные в любом из вариантов осуществления в данном документе, вводят один раз в сутки для обеспечения введения суточных доз, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления твердую форму, лекарственное вещество, или соединение или фармацевтически приемлемую соль, или фармацевтическую композицию на их основе, описанные в любом из вариантов осуществления в данном документе, вводят два раза в сутки для обеспечения введения суточных доз, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления твердую форму, лекарственное вещество, или соединение или фармацевтически приемлемую соль, или фармацевтическую композицию на их основе, описанные в любом из вариантов осуществления в данном документе, вводят один раз в сутки в дозе в пересчете на количество соединения формулы (I), составляющей: (1) приблизительно 10 мг, приблизительно 25 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 100 мг, приблизительно 200 мг или приблизительно 300 мг на введение; (2) 30-70 мг, 35-65 мг, 40-60 мг, 45-55 мг или приблизительно 50 мг на введение или (3) 5-35 мг, 5-20 мг, 5-15 мг или приблизительно 10 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления твердую форму, лекарственное вещество, или соединение или фармацевтически приемлемую соль, или фармацевтическую композицию на их основе, описанные в любом из вариантов осуществления в данном документе, вводят два раза в сутки в дозе в пересчете на количество соединения формулы (I), составляющей: (1) 30-70 мг, 35-65 мг, 40-60 мг, 45-55 мг или приблизительно 50 мг на введение или (2) 5-35 мг, 5-20 мг, 5-15 мг или приблизительно 10 мг на введение. Количества твердой формы, лекарственного вещества, или соединения или фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической

композиции на их основе, изложенные в данном документе, представлены в пересчете на количество соединения формулы (I). Конкретные доза и схемы лечения для любого конкретного субъекта будут зависеть от ряда факторов, в том числе активности конкретного используемого соединения, возраста, массы тела, общего состояния здоровья, пола, диеты, времени введения, скорости экскреции, комбинации лекарственных средств, тяжести и течения заболевания, состояния или симптомов, предрасположенности субъекта к заболеванию, состоянию или симптомам и решения лечащего врача.

[00218] Применяемый в данном документе термин «приблизительно» применительно к дозе означает, что доза имеет указанное значение $\pm 10\%$. Например, доза «приблизительно 100 мг/кг» будет включать дозы от 90 мг/кг до 110 мг/кг.

[00219] Могут потребоваться более низкие или более высокие дозы, чем упомянутые выше. Конкретные доза и схемы лечения для любого конкретного пациента будут зависеть от ряда факторов, в том числе активности конкретного используемого соединения, возраста, массы тела, общего состояния здоровья, пола, диеты, времени введения, скорости экскреции, комбинации лекарственных средств, тяжести и течения заболевания, состояния или симптомов, предрасположенности пациента к заболеванию, состоянию или симптомам и решения лечащего врача.

[00220] При необходимости после улучшения состояния пациента можно вводить поддерживающую дозу соединения формулы (I), вводимого в виде твердой формы, лекарственного вещества, или соединения или фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции на его основе, описанных в любом из вариантов осуществления в данном документе, или комбинацию одного аспекта настоящего изобретения. В дальнейшем дозу или частоту введения, или и то, и другое, можно снижать в зависимости от симптомов до уровня, при котором сохраняется улучшенное состояние, при котором симптомы были облегчены до требуемого уровня. Однако пациентам может потребоваться периодическое лечение в течение длительного времени до какого-либо повторного появления симптомов заболевания.

Ранее подвергнутые лечению пациенты

[00221] В некоторых вариантах осуществления пациенту, нуждающемуся в лечении рака, характеризующегося наличием мутации IDH1 или IDH2, ранее вводили средство противораковой терапии. В некоторых вариантах осуществления пациенту ранее вводили средство противораковой терапии для лечения рака. Ранее вводимое средство противораковой терапии могло быть эффективным или неэффективным в лечении рака или могло быть эффективным в течение некоторого периода времени в лечении рака.

[00222] Применяемый в данном документе термин «средство противораковой терапии» относится к противораковому терапевтическому средству или противораковому средству лечения. Применяемый в данном документе термин «противораковое терапевтическое средство» относится к терапевтическому средству (отличному от соединения формулы (I), твердой формы, лекарственного вещества, или соединения или фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции на его основе),

которое показано для лечения рака. Противораковые терапевтические средства включают, например, химиотерапевтические средства, средства таргетной терапии, терапевтические средства на основе антител, иммунотерапевтические средства, средства гормональной терапии и ингибиторы контрольных точек. Примеры каждого из данных классов противораковых терапевтических средств представлены ниже. Применяемый в данном документе термин «противораковое средство лечения» относится к средству лечения, которое показано для лечения рака. Противораковые средства лечения включают, например, хирургическое вмешательство и лучевую терапию.

[00223] В некоторых вариантах осуществления противораковое терапевтическое средство представляет собой химиотерапевтическое средство. Примеры химиотерапевтических средств, применяемых при противораковой терапии, включают, например, антиметаболиты (*например*, производные фолиевой кислоты, пуринов и пиримидинов), алкилирующие средства (*например*, азотистые иприты, нитрозомочевины, платину, алкилсульфонаты, гидразины, триазены, азиридины, веретенный яд, цитотоксические средства, ингибиторы топоизомераз и другие) и гипометилирующие средства (*например*, децитабин (5-аза-дезоксцитидин), зебуларин, изотиоцианаты, азацитидин (5-азацитидин), 5-фтор-2'-дезоксцитидин, 5,6-дигидро-5-азацитидин и другие). Иллюстративные средства включают акларубицин, актиномицин, алитретиноин, алтретамин, аминокперин, аминоклевулиновую кислоту, амрубицин, амсакрин, анагрелид, триоксид мышьяка, аспарагиназу, атрасентан, белотекан, бексаротен, бендамустин, блеомицин, бортезомиб, бусульфан, камптотецин, капецитабин, карбоплатин, карбоквон, кармофур, кармустин, целекоксиб, хлорамбуцил, хлорметин, цисплатин, кладрибин, клофарабин, кризантаспазу, циклофосфамид, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, даунорубицин, децитабин, демеколцин, доцетаксел, доксорубицин, эфапроксилар, элескломол, элзамитруцин, эноцитабин, эпирубицин, эстрамустин, этоглуцид, этопозид, флоксуридин, флударабин, фторурацил (5FU), фотемустин, гемцитабин, имплантаты Gliadel, гидроксикарбамид, гидроксимочевину, идарубицин, ифосфамид, иринотекан, ирофульвен, иксабепилон, ларотаксел, лейковорин, липосомальный доксорубицин, липосомальный даунорубицин, лонидамин, ломустин, лукантон, манносульфан, мазопрокол, мелфалан, меркаптопурин, месну, метотрексат, метиламиноклевулинат, митобронитол, митогуазон, митоган, митомицин, митоксантрон, недаплатин, нимустин, облимерсен, омацетаксин, ортатаксел, оксалиплатин, паклитаксел, пэгаспаргазу, пеметрексед, пентостатин, пирарубицин, пиксантрон, пликамицин, порфимер натрия, преднимустин, прокарбазин, ралтитрексед, ранимустин, рубитекан, сапацитабин, семустин, ситимаген цераденовек, сатраплатин, стрептозоцин, талапорфин, тегафур-урацил, темопорфин, темозоломид, тенипозид, тезетаксел, тестолактон, тетранитрат, тиотепу, тиазофурин, тиогуанин, типифарниб, топотекан, трабектедин, триазихон, триэтиленмеламин, триплатин, третиноин, тресульфан, трифосфамид, урамустин, валрубицин, вертепорфин, винбластин, винкристин, виндезин, винфлуниин, винорелбин, вориностат, зорубицин и другие цитостатические или цитотоксические средства,

описанные в данном документе.

[00224] Поскольку некоторые лекарственные средства действуют совместно лучше, чем по-отдельности, два или более лекарственных средств зачастую назначают в одно и то же время. Зачастую в качестве комбинированной химиотерапии применяют два или более химиотерапевтических средств.

[00225] В некоторых вариантах осуществления противораковое терапевтическое средство представляет собой средство для дифференцировки. Средства для дифференцировки включают ретиноиды (как, например, полностью транс-ретиноевая кислота (ATRA), 9-цис-ретиноевая кислота, 13-цис-ретиноевая кислота (13-cRA) и 4-гидроксифенретинамид (4-HPR)); триоксид мышьяка; ингибиторы гистондеацетилазы HDAC (как, например, азацитидин (Vidaza) и бутираты (например, фенилбутират натрия)); гибридные полярные соединения (как, например, гексаметилен-бис-ацетамид ((HMBA)); витамин D и цитокины (как, например, колониестимулирующие факторы, в том числе G-CSF, и GM-CSF, и интерфероны).

[00226] В некоторых вариантах осуществления противораковое терапевтическое средство представляет собой средство таргетной терапии. Таргетная терапия основывается на применении средств, специфичных для нерегулируемых белков раковых клеток. Низкомолекулярные лекарственные средства для таргетной терапии, как правило, представляют собой ингибиторы ферментативных доменов на мутировавших, сверхэкспрессированных или иным образом важных белках в раковой клетке. Известными примерами являются ингибиторы тирозинкиназы, такие как акситиниб, босутиниб, цедираниб, дазатиниб, эрлотиниб, иматиниб, гефитиниб, лапатиниб, лестауртиниб, нилотиниб, семаксаниб, сорафениб, сунитиниб и вандетаниб, а также ингибиторы циклин-зависимой киназы, такие как альвоцидид и селициклиб.

[00227] Другие средства таргетной терапии включают бигуаниды, такие как метформин или фенформин.

[00228] Таргетная терапия может также подразумевать малые пептиды в качестве «наводящих устройств», которые могут связываться с рецепторами клеточной поверхности или измененным внеклеточным матриксом, окружающим опухоль. Радионуклиды, которые прикреплены к данным пептидам (*например*, RGD), в конечном итоге разрушают раковую клетку, если нуклид распадается вблизи клетки. Пример такой терапии включает BEXXAR®.

[00229] В некоторых вариантах осуществления противораковое терапевтическое средство представляет собой антитело. Терапия моноклональными антителами является стратегией, при которой терапевтическое средство представляет собой антитело, которое специфично связывается с белком на поверхности раковых клеток. Примеры включают антитело к HER2/neu - трастузумаб (HERCEPTIN®), применяемое, как правило, при раке молочной железы, и антитело к CD20 - ритуксимаб и тозитумомаб, применяемые, как правило, при ряде В-клеточных злокачественных опухолей. Другие иллюстративные антитела включают цетуксимаб, панитумумаб, трастузумаб, алемтузумаб, бевацизумаб,

эдреколомаб и гемтузумаб. Иллюстративные слитые белки включают афлиберцепт и денилейкин-дифтитокс.

[00230] В некоторых вариантах осуществления противораковое терапевтическое средство представляет собой иммунотерапевтическое средство. Иммунотерапия рака относится к разнообразному набору терапевтических стратегий, разработанных для индуцирования собственной иммунной системы пациента для борьбы с опухолью. Современные способы для вызова иммунного ответа против опухолей включают внутрипузырную VCG иммунотерапию для поверхностного рака мочевого пузыря и применение интерферонов и других цитокинов для индуцирования иммунного ответа у пациентов с почечноклеточным раком и меланомой.

[00231] Аллогенная трансплантация гематopoэтических стволовых клеток может считаться формой иммунотерапии, поскольку иммунные клетки донора зачастую будут атаковать опухоль в виде эффекта «трансплантат против опухоли».

[00232] В некоторых вариантах осуществления противораковое терапевтическое средство представляет собой средство гормональной терапии. Рост некоторых видов опухолей можно ингибировать путем обеспечения или блокировки определенных гормонов. Типичные примеры гормон-чувствительных опухолей включают определенные типы рака молочной железы и предстательной железы. Удаление или блокировка эстрогена или тестостерона зачастую является важным дополнительным лечением. При определенных видах рака введение агонистов гормонов, таких как прогестогены, может быть благоприятным с терапевтической точки зрения.

[00233] В некоторых вариантах осуществления противораковое терапевтическое средство представляет собой ингибитор контрольной точки. Терапия с помощью ингибитора контрольной точки представляет собой форму противоракового средства лечения, при которой применяется воздействие на контрольные точки иммунной системы для восстановления функции иммунной системы в отношении раковых клеток. Примеры ингибиторов контрольных точек включают ипилимумаб, ниволумаб, пембролизумаб, атезолизумаб, авелумаб, дурвалумаб и т. п.

[00234] Другие противораковые терапевтические средства включают иматиниб, средства генной терапии, пептидные вакцины и вакцины на основе дендритных клеток, синтетические хлоротоксины, меченные радиоактивным изотопом лекарственные средства и антитела, химерные антигенные рецепторы или CAR-T (например, Kymriah® (тисагенлеклейсел), Yescarta® (аксикабтаген силолейсел)), Gliadel® (имплантат кармустина) и Avastin® (бевацизумаб).

[00235] В некоторых вариантах осуществления противораковое средство лечения представляет собой лучевую терапию. Лучевая терапия включает применение высокоэнергетического излучения (например, рентгеновских лучей, гамма-лучей или заряженных частиц) для повреждения и/или уничтожения раковых клеток и снижения объема опухолей. В способах по настоящему изобретению излучение может быть доставлено в опухоль головного мозга (например, глиому) с помощью устройства,

расположенного вне тела (наружная дистанционная лучевая терапия), с помощью радиоактивного материала, помещенного в тело рядом с опухолью головного мозга (внутренняя лучевая терапия, также называемая брахитерапией) или с помощью радиоактивных веществ, вводимых системно (например, радиоактивный йод), которые переносятся через кровоток к опухоли головного мозга. Альтернативно данные способы доставки могут применяться в комбинации.

[00236] В некоторых вариантах осуществления лучевая терапия предусматривает наружную лучевую терапию (например, наружную дистанционную лучевую терапию, включая фракционированную наружную дистанционную лучевую терапию, стереотаксическое облучение, такое как Cyberknife® или Gamma Knife®, протонную терапию и т. п.), где излучение доставляется к опухоли головного мозга (например, глиоме) с помощью прибора, находящегося вне тела. Наружная лучевая терапия может проводиться в виде курса из нескольких обработок на протяжении нескольких дней или недель. В одном аспекте данных вариантов осуществления излучение вводят в форме рентгеновских лучей.

[00237] В других вариантах осуществления лучевая терапия предусматривает внутреннюю лучевую терапию, где излучение исходит от имплантата или материала (жидкости, твердого, полутвердого или другого вещества), размещенного внутри тела. В одном аспекте данных вариантов осуществления внутренняя лучевая терапия представляет собой брахитерапию, где твердый источник радиоактивного излучения размещен внутри тела вблизи опухоли головного мозга. В другом аспекте данных вариантов осуществления внутренняя лучевая терапия предусматривает системное введение источника радиоактивного излучения, как правило, радионуклида (радиоактивного изотопа или незакрытого источника). Источник радиоактивного излучения может быть введен перорально или может быть введен посредством инъекции в вену.

Виды комбинированной терапии

[00238] В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в данном документе, включают дополнительную стадию совместного введения пациенту, нуждающемуся в этом, дополнительного средства терапии.

[00239] В некоторых вариантах осуществления лекарственный препарат, предназначенный для применения в лечении рака, характеризующегося наличием мутации IDH1 или IDH2, у пациента, нуждающегося в этом, предназначен для применения в комбинации при совместном введении с дополнительным средством терапии.

[00240] В другом аспекте твердая форма, лекарственное вещество, или соединение или фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция на их основе для применения в лечении рака, характеризующегося наличием мутации IDH1 или IDH2, предназначены для применения в комбинации при совместном введении дополнительного средства терапии.

[00241] Применяемый в данном документе термин «дополнительное средство терапии» включает средства противораковой терапии (включая противораковые терапевтические средства и противораковые средства лечения), описанные выше, а также средства терапии, не относящиеся к средствам противораковой терапии (включая не относящиеся к противораковым терапевтические средства и не относящиеся к противораковым средствам лечения), вводимые для лечения симптомов и/или вторичных эффектов рака. Иными словами, термин «дополнительное средство терапии» предусматривает дополнительные терапевтические средства (т. е. противораковые терапевтические средства и не относящиеся к противораковым терапевтическим средствам) и дополнительные средства лечения (т. е. противораковые средства лечения и не относящиеся к противораковым средствам лечения).

[00242] В некоторых вариантах осуществления дополнительное средство терапии представляет собой средство противораковой терапии (т. е. противораковое терапевтическое средство или противораковое средство лечения), описанное выше.

[00243] В некоторых вариантах осуществления дополнительное средство противораковой терапии представляет собой средство терапии, не относящееся к средствам противораковой терапии (т. е. не относящееся к противораковым терапевтическим средствам и не относящееся к противораковым средствам лечения).

[00244] В некоторых вариантах осуществления дополнительное средство терапии предусматривает одно или более из средства, химически реагирующего с ДНК, ингибитора PARP, противорвотного средства, противосудорожного или противоэпилептического средства, ингибитора контрольных точек, химиотерапии на основе PVC, бевацизумаба и гемцитабина.

[00245] В некоторых вариантах осуществления дополнительное средство терапии предусматривает средство, химически реагирующее с ДНК. Применяемые в данном документе «средства, химически реагирующие с ДНК» представляют собой такие средства, как, например, алкилирующие средства, средства, образующие поперечные связи, и ДНК-интеркалирующие средства, которые взаимодействуют ковалентно или нековалентно с клеточной ДНК. Например, средства, химически реагирующие с ДНК, включают адозелезин, алтретамин, бизелезин, бусульфан, карбоплатин, карбоквон, кармустин, хлорамбуцил, цисплатин, циклофосфамид, дакарбазин, эстрамустин, фотемустин, гепсульфам, ифосфамид, импросульфан, ирофульвен, ломустин, мехлорэтамин, мелфалан, митозоломид, надаплатин, оксалиплатин, пипосульфам, прокарбазин, семустин, стрептозоцин, темозоломид, тиотепу, тресульфам, диэтилнитрозоамин, бензо[а]пирен, доксорубицин, митомицин-С и т. п. Многие из таких средств, химически реагирующих с ДНК, применимы в терапии рака в качестве химиотерапевтических средств, химически реагирующих с ДНК.

[00246] В некоторых вариантах осуществления дополнительное средство терапии предусматривает ингибитор PARP. Применяемый в данном документе термин «ингибитор PARP» относится к ингибитору фермента, представляющего собой поли(ADP-

рибоза)полимеразу (PARP). Примеры ингибиторов PARP включают памипариб, олапариб, рукапариб, велапариб, инипариб, талазопариб, нирапариб и т. п.

[00247] В некоторых вариантах осуществления дополнительное средство терапии предусматривает ингибитор контрольных точек. Применяемый в данном документе термин «ингибитор контрольных точек» относится к терапевтическому средству, которое ингибирует иммунную контрольную точку (например, CTLA-4, PD-1/PD-L1 и т. п.), которая в противном случае предотвращала бы атаки иммунной системы на раковые клетки, тем самым позволяя иммунной системе атаковать раковые клетки. Примеры ингибиторов контрольных точек включают ипилимумаб, ниволумаб, пембролизумаб, атезолизумаб, авелумаб, дурвалумаб, BGB-A317, спартализумаб и т. п.

[00248] В некоторых вариантах осуществления дополнительное средство терапии предусматривает химиотерапию на основе PVC. Применяемый в данном документе термин «химиотерапия на основе PVC» относится к схеме химиотерапии, предусматривающей комбинированное введение прокарбазина, ломустина (который продается под торговым наименованием CCNU®) и винкристина (который продается под торговым наименованием Opocovin®). Как правило, винкрестин вводят внутривенно, при этом прокарбазин и ломустин вводят перорально. Зачастую химиотерапию на основе PCV применяют в циклическом режиме, при этом каждый цикл включает однократное введение винкристина и ломустина и 10-дневный курс лечения прокарбазином.

[00249] В некоторых вариантах осуществления дополнительное средство терапии представляет собой бевацизумаб. Бевацизумаб, который продается под торговым наименованием Avastin®, представляет собой рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело.

[00250] В некоторых вариантах осуществления дополнительное средство терапии представляет собой гемцитабин. Гемцитабин, который продается под торговым наименованием Gemzar®, представляет собой пиримидиновый нуклеозидный аналог.

[00251] В некоторых вариантах осуществления дополнительное средство терапии представляет собой не относящееся к противораковым терапевтическое средство. Применяемый в данном документе термин «не относящееся к противораковым терапевтическое средство» относится к терапевтическому средству, которое применяют для лечения симптомов, от которых страдают пациенты, пораженные раком и/или подвергающиеся лечению рака, но которое само по себе не показано для лечения рака. Примеры «не относящихся к противораковым терапевтическим средств» включают противосудорожные и противоэпилептические средства, противорвотные средства, противодиарейные средства и т. п.

[00252] В некоторых вариантах осуществления дополнительное средство терапии представляет собой противосудорожное или противоэпилептическое средства. Применяемый в данном документе термин «противосудорожное или противоэпилептическое средство» относится к лекарственному средству, которое является эффективным для лечения или предупреждения судорог, включая эпилептические

припадки. Примеры противосудорожных и противоэпилептических средств включают ацетазоламид, барбексаклон, бекламид, бриварацетам, каннабидиол, карбамазепин, клобазам, клоназепам, клоразепат, диазепам, дивалпрокс натрия, эсликарбазепина ацетат, этадион, этосуксимид, этотоин, этирацетам, фелбамат, фосфенитоин, габапентин, лакозамид, ламотригин, леветирацетам, лоразепам, мефенитоин, месуксимид, метазоламид, метилфенобарбитал, мидазолам, ниметазепам, нитразепам, окскарбазепин, паральдегид, параметадоин, перампанел, пирацетам, фенацемид, фенетурид, фенобарбитал, фенсуксимид, фенитоин, бромид калия, прегабалин, примидон, прогабид, пиридоксин, руфинамид, селетрацетам, вальпроат натрия, стирипентол, сультиам, темазепам, тиагабин, топирамат, триметадион, вальноктамид, вальпроевую кислоту, валпромид, вигабатрин, зонисамид и т. п.

[00253] В некоторых вариантах осуществления дополнительное средство терапии представляет собой противорвотное средство. Применяемый в данном документе термин «противорвотное средство» относится к лекарственному средству, которое является эффективным в снижении симптомов в виде рвоты и тошноты. Примеры противорвотных средств включают антагонисты рецепторов 5-НТ₃ (например, доласетрон, гранисетрон, ондансетрон, трописетрон, палонсетрон, мirtазапин и т. п.), агонисты дофамина (например, домперидон, оланзапин, дроперидол, галоперидол, хлорпромазин, прохлорперазин, ализаприд, прохлорперазин, метоклопрамид и т. п.), антагонисты рецепторов NK1 (например, апрепитант, касопитант, ролапитант и т. п.), антигистаминные средства (например, циннаризин, циклизин, дифенгидрамин, дименгидринат, доксиламин, меклизин, прометазин, гидроксизин и т. п.), каннабиноиды (например, каннабис, дронабинол, синтетические каннабиноиды и т. п.), бензодиазепины (например, мидазолам, лоразепам и т. п.), антихолинергические средства (например, скополамин и т. п.), стероиды (например, дексаметазон и т. п.), триметобензамид, имбирь лекарственный, пропофол, глюкозу/фруктозу/фосфорную кислоту (которая продается под торговым наименованием Emetrol®), мяту перечную, мусцимол, ажгон, висмут-субсалицилат и т. п.

[00254] В некоторых вариантах осуществления дополнительное средство терапии представляет собой противодиарейное средство. Примеры противодиарейных средств включают висмута субгаллат, *Saccharomyces boulardii* lyo, атропин, дифеноксилат, дифеноксин, *Lactobacillus acidophilus*, висмута субсалицилат, лоперамид, *Lactobacillus bulgaricus*, *Lactobacillus rhamnosus* GG, аттапульгит, крофелемер, симетикон и т. п.

[00255] В некоторых вариантах осуществления дополнительное средство терапии представляет собой не относящееся к противораковым средство лечения. Применяемый в данном документе термин «не относящееся к противораковым средство лечения» относится к средству лечения, которое применяют для лечения симптомов, от которых страдают пациенты, пораженные раком и/или подвергающиеся лечению рака, но которое само по себе не показано для лечения рака. Примеры не относящихся к противораковым средств лечения включают иглоукалывание, биологическую обратную связь, отвлечение внимания, эмоциональную поддержку и консультирование, гипноз, визуализацию,

расслабление, стимуляцию кожи и т. п.

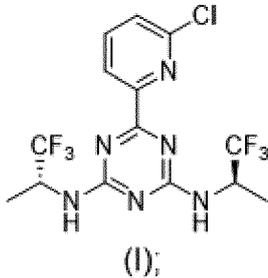
[00256] Термин «совместное введение», применяемый в данном документе, означает, что дополнительное средство терапии вводят до введения, одновременно с введением, последовательно с введением или после введения твердой формы, лекарственного вещества, или соединения или фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции на их основе в виде части схемы лечения с обеспечением благоприятного эффекта вследствие объединенного действия твердой формы, лекарственного вещества или соединения или фармацевтически приемлемой соли (или фармацевтической композиции на их основе) и дополнительного средства терапии. Если дополнительное средство терапии представляет собой дополнительное терапевтическое средство, то дополнительное терапевтическое средство может быть введено вместе с твердой формой, лекарственным веществом или соединением или фармацевтически приемлемой солью в виде части единичной лекарственной формы (такой как композиция согласно одному аспекту настоящего изобретения, содержащая сокристалл, лекарственное вещество, кристаллическую форму или дисперсию аморфного твердого вещества и терапевтическое средство) или в виде нескольких отдельных лекарственных форм. Альтернативно терапевтическое средство может быть введено до введения, последовательно с введением или после введения твердой формы, лекарственного вещества или соединения или фармацевтически приемлемой соли. В таком комбинированном терапевтическом лечении как твердую форму, лекарственное вещество или соединение или фармацевтически приемлемую соль, так и дополнительное(дополнительные) терапевтическое(терапевтические) средство(средства) вводят посредством традиционных способов. Введение пациенту композиции согласно одному аспекту настоящего изобретения, содержащей как твердую форму, лекарственное вещество или соединение или фармацевтически приемлемую соль, так и дополнительное терапевтическое средство, не исключает отдельного введения того же терапевтического средства, любого другого дополнительного терапевтического средства или твердой формы, лекарственного вещества или соединения или фармацевтически приемлемой соли указанному пациенту в другое время в течение курса лечения. Если дополнительное средство терапии представляет собой дополнительное средство лечения, то дополнительное средство лечения можно вводить до введения, последовательно с введением, одновременно с введением или после введения твердой формы, лекарственного вещества, или соединения или фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции на их основе.

[00257] В некоторых вариантах осуществления, если дополнительное средство терапии представляет собой средство противораковой терапии, то как твердую форму, лекарственное вещество или соединение или фармацевтически приемлемую соль, так и средство противораковой терапии вводят при уровнях дозы, составляющих от приблизительно 1 до 100% или от приблизительно 5 до 95% от дозы, обычно вводимой при схеме монотерапии.

Пронумерованные варианты осуществления

[00258] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к следующему.

1. Сокристалл, содержащий соединение формулы (I),



и лимонную кислоту.

2. Сокристалл согласно варианту осуществления 1, где сокристалл характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, полученной в режиме отражения, содержащей по меньшей мере одно положение пика, выраженное в градусах угла 2-тета ($\pm 0,2$ градуса угла 2-тета), выбранное из группы, состоящей из значений 5,7, 8,4, 11,4, 15,8, 18,1, 19,2, 21,1, 22,5 и 23,0.

3. Сокристалл согласно варианту осуществления 1 или 2, где порошковая рентгеновская дифрактограмма содержит по меньшей мере два положения пиков, выраженные в градусах угла 2-тета ($\pm 0,2$ градуса угла 2-тета), выбранные из группы, состоящей из значений 5,7, 8,4, 11,4, 15,8, 18,1, 19,2, 21,1, 22,5 и 23,0.

4. Сокристалл согласно любому из вариантов осуществления 1-3, где порошковая рентгеновская дифрактограмма содержит по меньшей мере три положения пиков, выраженные в градусах угла 2-тета ($\pm 0,2$ градуса угла 2-тета), выбранные из группы, состоящей из значений 5,7, 8,4, 11,4, 15,8, 18,1, 19,2, 21,1, 22,5 и 23,0.

5. Сокристалл согласно любому из вариантов осуществления 1-4, где порошковая рентгеновская дифрактограмма содержит по меньшей мере четыре положения пиков, выраженные в градусах угла 2-тета ($\pm 0,2$ градуса угла 2-тета), выбранные из группы, состоящей из значений 5,7, 8,4, 11,4, 15,8, 18,1, 19,2, 21,1, 22,5 и 23,0.

6. Сокристалл согласно любому из вариантов осуществления 1-5, где порошковая рентгеновская дифрактограмма содержит положения пиков, выраженные в градусах угла 2-тета ($\pm 0,2$ градуса угла 2-тета), составляющие 5,7 и 8,4, и по меньшей мере три положения пиков, выбранные из группы, состоящей из значений 11,4, 15,8, 18,1, 19,2, 21,1, 22,5 и 23,0.

7. Сокристалл согласно любому из вариантов осуществления 1-6, где сокристалл характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащей эндотермический пик, характеризующийся температурой начала фазового перехода, составляющей $170,6^{\circ}\text{C}$ ($\pm 2,0^{\circ}\text{C}$).

8. Сокристалл согласно любому из вариантов осуществления 1-7, дополнительно содержащий воду.

9. Сокристалл согласно любому из вариантов осуществления 1-8, где соединение

формулы (I), лимонная кислота и вода находятся в молярном соотношении 2:1:1.

10. Сокристалл согласно любому из вариантов осуществления 1-9, где сокристалл содержит четыре молекулы соединения формулы (I), две молекулы лимонной кислоты и две молекулы воды на элементарную ячейку.

11. Лекарственное вещество, содержащее сокристалл согласно любому из вариантов осуществления 1-10.

12. Лекарственное вещество согласно варианту осуществления 11, где лекарственное вещество содержит не более 1,0% (площадь пика, %, на хроматограмме HPLC) (R)-6-(6-хлорпиридин-2-ил)-N²-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина.

13. Лекарственное вещество согласно варианту осуществления 11 или 12, где лекарственное вещество содержит не более 1,0% (площадь пика, %, на хроматограмме HPLC) (R)-6-(6-хлорпиридин-2-ил)-N²-этил-N⁴-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина.

14. Лекарственное вещество согласно любому из вариантов осуществления 11-13, где лекарственное вещество содержит не более 1,0% (площадь пика, %, на хроматограмме HPLC) (R)-6-(6-хлорпиридин-2-ил)-N²-изопропил-N⁴-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина.

15. Лекарственное вещество согласно любому из вариантов осуществления 11-14, где лекарственное вещество содержит не более 1,0% (площадь пика, %, на хроматограмме HPLC) 6-(6-хлорпиридин-2-ил)-N²,N⁴-бис((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина.

16. Лекарственное вещество согласно любому из вариантов осуществления 11-15, где лекарственное вещество содержит не более 1,0% (площадь пика, %, на хроматограмме HPLC) 6-(6-хлорпиридин-2-ил)-N²-((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-N⁴-((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина.

17. Лекарственное вещество согласно любому из вариантов осуществления 11-16, где лекарственное вещество содержит не более 1,0% (площадь пика, %, на хроматограмме HPLC) (R)-4-(6-хлорпиридин-2-ил)-6-((1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)-1,3,5-триазин-2-ола.

18. Лекарственное вещество согласно любому из вариантов осуществления 11-17, где лекарственное вещество содержит не более 1,0% (площадь пика, %, на хроматограмме HPLC) (R)-4-хлор-6-(6-хлорпиридин-2-ил)-N-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2-амина.

19. Лекарственное вещество согласно любому из вариантов осуществления 11-18, где лекарственное вещество содержит не более 1,0% (площадь пика, %, на хроматограмме HPLC) 6-(4,6-бис(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)пиридин-2-ола.

20. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество сокристалла согласно любому из вариантов осуществления 1-10 или

лекарственное вещество согласно любому из вариантов осуществления 11-19 и одно или более фармацевтических вспомогательных веществ.

21. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 20, где фармацевтическая композиция содержит 1-10% вес/вес соединения формулы (I).

22. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 20 или 21, где фармацевтическая композиция находится в форме приемлемой для перорального применения лекарственной формы и содержит приблизительно 10 мг, приблизительно 25 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 100 мг, приблизительно 200 мг или приблизительно 300 мг соединения формулы (I).

23. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 22, где фармацевтическая композиция содержит приблизительно 10 мг или приблизительно 50 мг соединения формулы (I).

24. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 20, где фармацевтическая композиция содержит 20-30% вес/вес соединения формулы (I).

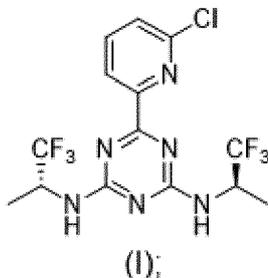
25. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 24, где фармацевтическая композиция находится в форме приемлемой для перорального применения лекарственной формы и содержит приблизительно 10 мг, приблизительно 25 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 100 мг, приблизительно 200 мг или приблизительно 300 мг соединения формулы (I).

26. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 25, где фармацевтическая композиция содержит приблизительно 10 мг или приблизительно 50 мг соединения формулы (I).

27. Фармацевтическая композиция, полученная посредством способа, включающего

смешивание терапевтически эффективного количества сокристалла согласно любому из вариантов осуществления 1-10 или лекарственного вещества согласно любому из вариантов осуществления 11-19 с одним или более фармацевтическими вспомогательными веществами с получением фармацевтической композиции.

28. Способ получения сокристалла, содержащего соединение формулы (I),



и лимонную кислоту, включающий
растворение соединения формулы (I) и лимонной кислоты в растворителе с
получением раствора и
осаждение сокристалла.

29. Способ согласно варианту осуществления 28, где растворитель

предусматривает ацетонитрил или ацетон.

30. Способ согласно варианту осуществления 28 или 29, где указанное осаждение включает охлаждение раствора.

31. Способ согласно любому из вариантов осуществления 28-30, где указанное осаждение включает выпаривание части растворителя из раствора.

32. Способ согласно любому из вариантов осуществления 28-31, где указанное осаждение включает добавление антирастворителя в раствор.

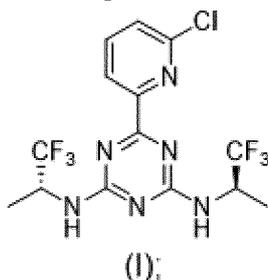
33. Способ согласно варианту осуществления 32, где антирастворитель предусматривает C₅-C₁₂-алкан или -циклоалкан.

34. Способ согласно варианту осуществления 32, где антирастворитель предусматривает толуол или МТБЕ.

35. Способ согласно любому из вариантов осуществления 28-34, где указанное осаждение включает введение затравки в раствор в виде кристаллов сокристалла.

36. Способ согласно любому из вариантов осуществления 28-35, дополнительно включающий выделение сокристалла.

37. Сокристалл, содержащий соединение формулы (I),



и малеиновую кислоту.

38. Сокристалл согласно варианту осуществления 37, где сокристалл характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, полученной в режиме отражения, содержащей по меньшей мере одно положение пика, выраженное в градусах угла 2-тета ($\pm 0,2$ градуса угла 2-тета), выбранное из группы, состоящей из значений 5,9, 8,1, 15,0, 15,2, 16,9, 17,8, 18,5, 21,1, 23,4, 26,9 и 28,2.

39. Сокристалл согласно варианту осуществления 37 или 38, где порошковая рентгеновская дифрактограмма содержит по меньшей мере два положения пиков, выраженные в градусах угла 2-тета ($\pm 0,2$ градуса угла 2-тета), выбранные из группы, состоящей из значений 5,9, 8,1, 15,0, 15,2, 16,9, 17,8, 18,5, 21,1, 23,4, 26,9 и 28,2.

40. Сокристалл согласно любому из вариантов осуществления 37-39, где порошковая рентгеновская дифрактограмма содержит по меньшей мере три положения пиков, выраженные в градусах угла 2-тета ($\pm 0,2$ градуса угла 2-тета), выбранные из группы, состоящей из значений 5,9, 8,1, 15,0, 15,2, 16,9, 17,8, 18,5, 21,1, 23,4, 26,9 и 28,2.

41. Сокристалл согласно любому из вариантов осуществления 37-40, где порошковая рентгеновская дифрактограмма содержит по меньшей мере четыре положения пиков, выраженные в градусах угла 2-тета ($\pm 0,2$ градуса угла 2-тета), выбранные из группы, состоящей из значений 5,9, 8,1, 15,0, 15,2, 16,9, 17,8, 18,5, 21,1,

23,4, 26,9 и 28,2.

42. Сокристалл согласно любому из вариантов осуществления 37-41, где порошковая рентгеновская дифрактограмма содержит положения пиков, выраженные в градусах угла 2-тета ($\pm 0,2$ градуса угла 2-тета), составляющие 8,1, 17,8 и 18,5, и по меньшей мере три положения пиков, выбранные из группы, состоящей из значений 5,9, 15,0, 15,2, 16,9, 21,1, 23,4, 26,9 и 28,2.

43. Сокристалл согласно любому из вариантов осуществления 37-42, где сокристалл характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащей эндотермические пики, характеризующиеся значениями температуры начала фазового перехода, составляющими $91,2^{\circ}\text{C}$ и $128,4^{\circ}\text{C}$ ($\pm 2,0^{\circ}\text{C}$).

44. Сокристалл согласно любому из вариантов осуществления 37-43, где соединение формулы (I) и малеиновая кислота находятся в молярном соотношении 1:1.

45. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество сокристалла согласно любому из вариантов осуществления 37-44 и одно или более фармацевтических вспомогательных веществ.

46. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 45, где фармацевтическая композиция содержит 1-10% вес/вес соединения формулы (I).

47. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 45 или 46, где фармацевтическая композиция находится в форме приемлемой для перорального применения лекарственной формы и содержит приблизительно 10 мг, приблизительно 25 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 100 мг, приблизительно 200 мг или приблизительно 300 мг соединения формулы (I).

48. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 47, где фармацевтическая композиция содержит приблизительно 10 мг или приблизительно 50 мг соединения формулы (I).

49. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 45, где фармацевтическая композиция содержит 20-30% вес/вес соединения формулы (I).

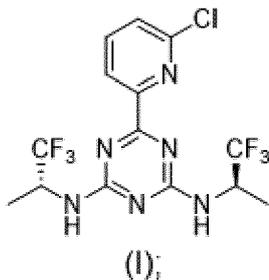
50. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 49, где фармацевтическая композиция находится в форме приемлемой для перорального применения лекарственной формы и содержит приблизительно 10 мг, приблизительно 25 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 100 мг, приблизительно 200 мг или приблизительно 300 мг соединения формулы (I).

51. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 50, где фармацевтическая композиция содержит приблизительно 10 мг или приблизительно 50 мг соединения формулы (I).

52. Фармацевтическая композиция, полученная посредством способа, включающего

смешивание терапевтически эффективного количества сокристалла согласно любому из вариантов осуществления 37-44 с одним или более фармацевтическими вспомогательными веществами с получением фармацевтической композиции.

53. Способ получения сокристалла, содержащего соединение формулы (I),



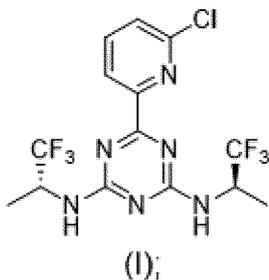
и малеиновую кислоту, включающий
растворение соединения формулы (I) и малеиновой кислоты в растворителе с
получением раствора и
осаждение сокристалла.

54. Способ согласно варианту осуществления 53, где растворитель предусматривает ацетонитрил или ацетон.

55. Способ согласно варианту осуществления 53 или 54, где указанное осаждение включает введение затравки в раствор в виде кристаллов сокристалла.

56. Способ согласно любому из вариантов осуществления 53-55, дополнительно включающий выделение сокристалла.

57. Кристаллическая форма соединения формулы (I),



где кристаллическая форма характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, полученной в режиме отражения, содержащей по меньшей мере одно положение пика, выраженное в градусах угла 2-тета ($\pm 0,2$ градуса угла 2-тета), выбранное из группы, состоящей из значений 11,7, 12,8, 14,2, 17,8, 19,8, 20,7, 21,8, 22,2 и 25,0.

58. Кристаллическая форма согласно варианту осуществления 57, где порошковая рентгеновская дифрактограмма содержит по меньшей мере два положения пиков, выраженные в градусах угла 2-тета ($\pm 0,2$ градуса угла 2-тета), выбранные из группы, состоящей из значений 11,7, 12,8, 14,2, 17,8, 19,8, 20,7, 21,8, 22,2 и 25,0.

59. Кристаллическая форма согласно варианту осуществления 57 или 58, где порошковая рентгеновская дифрактограмма содержит по меньшей мере три положения пиков, выраженные в градусах угла 2-тета ($\pm 0,2$ градуса угла 2-тета), выбранные из группы, состоящей из значений 11,7, 12,8, 14,2, 17,8, 19,8, 20,7, 21,8, 22,2 и 25,0.

60. Кристаллическая форма согласно любому из вариантов осуществления 57-59, где порошковая рентгеновская дифрактограмма содержит по меньшей мере четыре положения пиков, выраженные в градусах угла 2-тета ($\pm 0,2$ градуса угла 2-тета),

выбранные из группы, состоящей из значений 11,7, 12,8, 14,2, 17,8, 19,8, 20,7, 21,8, 22,2 и 25,0.

61. Кристаллическая форма согласно любому из вариантов осуществления 57-60, где порошковая рентгеновская дифрактограмма содержит положения пиков, выраженные в градусах угла 2-тета ($\pm 0,2$ градуса угла 2-тета), составляющие 11,7, 17,8 и 21,8, и по меньшей мере три положения пиков, выбранные из группы, состоящей из значений 12,8, 14,2, 19,8, 20,7, 22,2 и 25,0.

62. Кристаллическая форма согласно любому из вариантов осуществления 57-61, где кристаллическая форма характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащей эндотермический пик, характеризующийся температурой начала фазового перехода, составляющей $221,9^{\circ}\text{C}$ ($\pm 2,0^{\circ}\text{C}$).

63. Лекарственное вещество, содержащее кристаллическую форму согласно любому из вариантов осуществления 57-62.

64. Лекарственное вещество согласно варианту осуществления 63, где лекарственное вещество содержит не более 1,0% (площадь пика, %, на хроматограмме HPLC) (R)-6-(6-хлорпиридин-2-ил)-N²-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина.

65. Лекарственное вещество согласно варианту осуществления 63 или 64, где лекарственное вещество содержит не более 1,0% (площадь пика, %, на хроматограмме HPLC) (R)-6-(6-хлорпиридин-2-ил)-N²-этил-N⁴-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина.

66. Лекарственное вещество согласно любому из вариантов осуществления 63-65, где лекарственное вещество содержит не более 1,0% (площадь пика, %, на хроматограмме HPLC) (R)-6-(6-хлорпиридин-2-ил)-N²-изопропил-N⁴-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина.

67. Лекарственное вещество согласно любому из вариантов осуществления 63-66, где лекарственное вещество содержит не более 1,0% (площадь пика, %, на хроматограмме HPLC) 6-(6-хлорпиридин-2-ил)-N²,N⁴-бис((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина.

68. Лекарственное вещество согласно любому из вариантов осуществления 63-67, где лекарственное вещество содержит не более 1,0% (площадь пика, %, на хроматограмме HPLC) 6-(6-хлорпиридин-2-ил)-N²-((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-N⁴-((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина.

69. Лекарственное вещество согласно любому из вариантов осуществления 63-68, где лекарственное вещество содержит не более 1,0% (площадь пика, %, на хроматограмме HPLC) (R)-4-(6-хлорпиридин-2-ил)-6-((1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)-1,3,5-триазин-2-ола.

70. Лекарственное вещество согласно любому из вариантов осуществления 63-69, где лекарственное вещество содержит не более 1,0% (площадь пика, %, на хроматограмме HPLC) (R)-4-хлор-6-(6-хлорпиридин-2-ил)-N-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2-

амина.

71. Лекарственное вещество согласно любому из вариантов осуществления 63-70, где лекарственное вещество содержит не более 1,0% (площадь пика, %, на хроматограмме HPLC) 6-(4,6-бис(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)пиридин-2-ола.

72. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество кристаллической формы согласно любому из вариантов осуществления 57-62 или лекарственного вещества согласно любому из вариантов осуществления 63-71 и одно или более фармацевтических вспомогательных веществ.

73. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 72, где фармацевтическая композиция содержит 1-10% вес/вес соединения формулы (I).

74. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 72 или 73, где фармацевтическая композиция находится в форме приемлемой для перорального применения лекарственной формы и содержит приблизительно 10 мг, приблизительно 25 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 100 мг, приблизительно 200 мг или приблизительно 300 мг соединения формулы (I).

75. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 74, где фармацевтическая композиция содержит приблизительно 10 мг или приблизительно 50 мг соединения формулы (I).

76. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 72, где фармацевтическая композиция содержит 20-30% вес/вес соединения формулы (I).

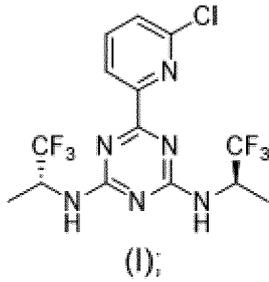
77. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 76, где фармацевтическая композиция находится в форме приемлемой для перорального применения лекарственной формы и содержит приблизительно 10 мг, приблизительно 25 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 100 мг, приблизительно 200 мг или приблизительно 300 мг соединения формулы (I).

78. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 77, где фармацевтическая композиция содержит приблизительно 10 мг или приблизительно 50 мг соединения формулы (I).

79. Фармацевтическая композиция, полученная посредством способа, включающего

смешивание терапевтически эффективного количества кристаллической формы согласно любому из вариантов осуществления 57-62 или лекарственного вещества согласно любому из вариантов осуществления 63-71 с одним или более фармацевтическими вспомогательными веществами с получением фармацевтической композиции.

80. Способ получения кристаллической формы соединения формулы (I),



включающий

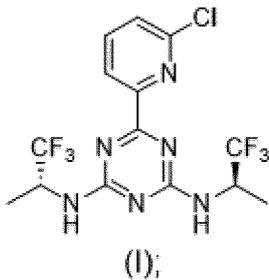
растворение соединения формулы (I) в этилацетате с получением раствора и осаждение кристаллической формы.

81. Способ согласно варианту осуществления 80, где осаждение кристаллической формы включает добавление гептана в раствор.

82. Способ согласно варианту осуществления 80 или 81, где указанное осаждение включает введение затравки в раствор в виде кристаллов кристаллической формы.

83. Способ согласно любому из вариантов осуществления 80-82, дополнительно включающий выделение кристаллической формы.

84. Кристаллическая форма соединения формулы (I),



где кристаллическая форма характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, полученной в режиме отражения, содержащей по меньшей мере одно положение пика, выраженное в градусах угла 2-тета ($\pm 0,2$ градуса угла 2-тета), выбранное из группы, состоящей из значений 11,9, 13,2, 15,5, 17,8, 18,6, 20,8, 23,2, 23,9 и 26,5.

85. Кристаллическая форма согласно варианту осуществления 84, где порошковая рентгеновская дифрактограмма содержит по меньшей мере два положения пиков, выраженные в градусах угла 2-тета ($\pm 0,2$ градуса угла 2-тета), выбранные из группы, состоящей из значений 11,9, 13,2, 15,5, 17,8, 18,6, 20,8, 23,2, 23,9 и 26,5.

86. Кристаллическая форма согласно варианту осуществления 84 или 85, где порошковая рентгеновская дифрактограмма содержит по меньшей мере три положения пиков, выраженные в градусах угла 2-тета ($\pm 0,2$ градуса угла 2-тета), выбранные из группы, состоящей из значений 11,9, 13,2, 15,5, 17,8, 18,6, 20,8, 23,2, 23,9 и 26,5.

87. Кристаллическая форма согласно любому из вариантов осуществления 84-86, где порошковая рентгеновская дифрактограмма содержит по меньшей мере четыре положения пиков, выраженные в градусах угла 2-тета ($\pm 0,2$ градуса угла 2-тета), выбранные из группы, состоящей из значений 11,9, 13,2, 15,5, 17,8, 18,6, 20,8, 23,2, 23,9 и 26,5.

88. Кристаллическая форма согласно любому из вариантов осуществления 84-87, где порошковая рентгеновская дифрактограмма содержит положения пиков, выраженные в градусах угла 2-тета ($\pm 0,2$ градуса угла 2-тета), составляющие 11,9, 17,8 и 23,9, и по меньшей мере три положения пиков, выбранные из группы, состоящей из значений 13,2, 15,5, 18,6, 20,8, 23,2 и 26,5.

89. Кристаллическая форма согласно любому из вариантов осуществления 84-88, где кристаллическая форма характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащей эндотермический пик, характеризующийся температурой начала фазового перехода, составляющей $221,5^{\circ}\text{C}$ ($\pm 2,0^{\circ}\text{C}$).

90. Кристаллическая форма согласно любому из вариантов осуществления 84-89, где кристаллическая форма является безводной.

91. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество кристаллической формы согласно любому из вариантов осуществления 84-90 и одно или более фармацевтических вспомогательных веществ.

92. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 91, где фармацевтическая композиция содержит 1-10% вес/вес соединения формулы (I).

93. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 91 или 92, где фармацевтическая композиция находится в форме приемлемой для перорального применения лекарственной формы и содержит приблизительно 10 мг, приблизительно 25 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 100 мг, приблизительно 200 мг или приблизительно 300 мг соединения формулы (I).

94. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 93, где фармацевтическая композиция содержит приблизительно 10 мг или приблизительно 50 мг соединения формулы (I).

95. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 91, где фармацевтическая композиция содержит 20-30% вес/вес соединения формулы (I).

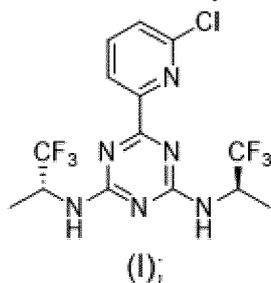
96. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 95, где фармацевтическая композиция находится в форме приемлемой для перорального применения лекарственной формы и содержит приблизительно 10 мг, приблизительно 25 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 100 мг, приблизительно 200 мг или приблизительно 300 мг соединения формулы (I).

97. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 96, где фармацевтическая композиция содержит приблизительно 10 мг или приблизительно 50 мг соединения формулы (I).

98. Фармацевтическая композиция, полученная посредством способа, включающего

смешивание терапевтически эффективного количества кристаллической формы согласно любому из вариантов осуществления 84-90 с одним или более фармацевтическими вспомогательными веществами с получением фармацевтической композиции.

99. Способ получения кристаллической формы соединения формулы (I),



включающий

растворение соединения формулы (I) в метилизобутилкетоне с получением раствора и

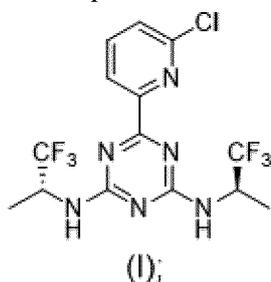
осаждение кристаллической формы.

100. Способ согласно варианту осуществления 99, где осаждение кристаллической формы включает добавление гептана в раствор.

101. Способ согласно варианту осуществления 99 или 100, где указанное осаждение включает введение затравки в раствор в виде кристаллов кристаллической формы.

102. Способ согласно любому из вариантов осуществления 99-101, дополнительно включающий выделение кристаллической формы.

103. Кристаллическая форма соединения формулы (I),



где кристаллическая форма характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, полученной в режиме отражения, содержащей по меньшей мере одно положение пика, выраженное в градусах угла 2-тета ($\pm 0,2$ градуса угла 2-тета), выбранное из группы, состоящей из значений 8,6, 10,5, 18,2, 20,2, 21,1 и 25,9.

104. Кристаллическая форма согласно варианту осуществления 103, где порошковая рентгеновская дифрактограмма содержит по меньшей мере два положения пиков, выраженные в градусах угла 2-тета ($\pm 0,2$ градуса угла 2-тета), выбранные из группы, состоящей из значений 8,6, 10,5, 18,2, 20,2, 21,1 и 25,9.

105. Кристаллическая форма согласно варианту осуществления 103 или 104, где порошковая рентгеновская дифрактограмма содержит по меньшей мере три положения пиков, выраженные в градусах угла 2-тета ($\pm 0,2$ градуса угла 2-тета), выбранные из группы, состоящей из значений 8,6, 10,5, 18,2, 20,2, 21,1 и 25,9.

106. Кристаллическая форма согласно любому из вариантов осуществления 103-105, где порошковая рентгеновская дифрактограмма содержит по меньшей мере четыре

положения пиков, выраженные в градусах угла 2-тета ($\pm 0,2$ градуса угла 2-тета), выбранные из группы, состоящей из значений 8,6, 10,5, 18,2, 20,2, 21,1 и 25,9.

107. Кристаллическая форма согласно любому из вариантов осуществления 103-106, где порошковая рентгеновская дифрактограмма содержит положения пиков, выраженные в градусах угла 2-тета ($\pm 0,2$ градуса угла 2-тета), составляющие 8,6 и 21,1, и по меньшей мере три положения пиков, выбранные из группы, состоящей из значений 8,6, 10,5, 18,2, 20,2, 21,1 и 25,9.

108. Кристаллическая форма согласно любому из вариантов осуществления 103-107, где кристаллическая форма характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащей эндотермический пик, характеризующийся температурой начала фазового перехода, составляющей $221,3^{\circ}\text{C}$ ($\pm 2,0^{\circ}\text{C}$).

109. Кристаллическая форма согласно любому из вариантов осуществления 103-108, где кристаллическая форма представляет собой тригидрат.

110. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество кристаллической формы согласно любому из вариантов осуществления 103-109 и одно или более фармацевтических вспомогательных веществ.

111. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 110, где фармацевтическая композиция содержит 1-10% вес/вес соединения формулы (I).

112. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 110 или 111, где фармацевтическая композиция находится в форме приемлемой для перорального применения лекарственной формы и содержит приблизительно 10 мг, приблизительно 25 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 100 мг, приблизительно 200 мг или приблизительно 300 мг соединения формулы (I).

113. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 112, где фармацевтическая композиция содержит приблизительно 10 мг или приблизительно 50 мг соединения формулы (I).

114. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 110, где фармацевтическая композиция содержит 20-30% вес/вес соединения формулы (I).

115. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 114, где фармацевтическая композиция находится в форме приемлемой для перорального применения лекарственной формы и содержит приблизительно 10 мг, приблизительно 25 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 100 мг, приблизительно 200 мг или приблизительно 300 мг соединения формулы (I).

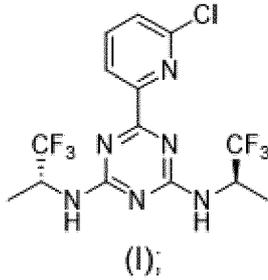
116. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 115, где фармацевтическая композиция содержит приблизительно 10 мг или приблизительно 50 мг соединения формулы (I).

117. Фармацевтическая композиция, полученная посредством способа, включающего

смешивание терапевтически эффективного количества кристаллической формы согласно любому из вариантов осуществления 103-109 с одним или более

фармацевтическими вспомогательными веществами с получением фармацевтической композиции.

118. Способ получения кристаллической формы соединения формулы (I),



включающий

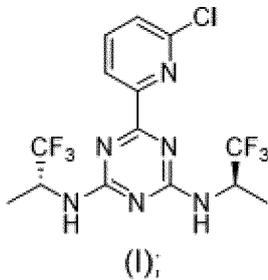
растворение соединения формулы (I) в диоксане с получением раствора и осаждение кристаллической формы.

119. Способ согласно варианту осуществления 118, где осаждение кристаллической формы включает добавление воды в раствор.

120. Способ согласно варианту осуществления 118 или 119, где указанное осаждение включает введение затравки в раствор в виде кристаллов кристаллической формы.

121. Способ согласно любому из вариантов осуществления 118-120, дополнительно включающий выделение кристаллической формы.

122. Кристаллическая форма соединения формулы (I),



где кристаллическая форма характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, полученной в режиме отражения, содержащей по меньшей мере одно положение пика, выраженное в градусах угла 2-тета ($\pm 0,2$ градуса угла 2-тета), выбранное из группы, состоящей из значений 8,6, 9,7, 10,5, 15,6, 15,9, 16,7, 17,9, 20,3, 21,2, 24,9, 26,6 и 27,0.

123. Кристаллическая форма согласно варианту осуществления 122, где порошковая рентгеновская дифрактограмма содержит по меньшей мере два положения пиков, выраженные в градусах угла 2-тета ($\pm 0,2$ градуса угла 2-тета), выбранные из группы, состоящей из значений 8,6, 9,7, 10,5, 15,6, 15,9, 16,7, 17,9, 20,3, 21,2, 24,9, 26,6 и 27,0.

124. Кристаллическая форма согласно варианту осуществления 122 или 123, где порошковая рентгеновская дифрактограмма содержит по меньшей мере три положения пиков, выраженные в градусах угла 2-тета ($\pm 0,2$ градуса угла 2-тета), выбранные из

группы, состоящей из значений 8,6, 9,7, 10,5, 15,6, 15,9, 16,7, 17,9, 20,3, 21,2, 24,9, 26,6 и 27,0.

125. Кристаллическая форма согласно любому из вариантов осуществления 122-124, где порошковая рентгеновская дифрактограмма содержит по меньшей мере четыре положения пиков, выраженные в градусах угла 2-тета ($\pm 0,2$ градуса угла 2-тета), выбранные из группы, состоящей из значений 8,6, 9,7, 10,5, 15,6, 15,9, 16,7, 17,9, 20,3, 21,2, 24,9, 26,6 и 27,0.

126. Кристаллическая форма согласно любому из вариантов осуществления 122-125, где порошковая рентгеновская дифрактограмма содержит положения пиков, выраженные в градусах угла 2-тета ($\pm 0,2$ градуса угла 2-тета), составляющие 15,9, 16,7 и 21,2, и по меньшей мере три положения пиков, выбранные из группы, состоящей из значений 8,6, 9,7, 10,5, 15,6, 17,9, 20,3, 24,9, 26,6 и 27,0.

127. Кристаллическая форма согласно любому из вариантов осуществления 122-126, где кристаллическая форма характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащей эндотермический пик, характеризующийся температурой начала фазового перехода, составляющей $221,3^{\circ}\text{C}$ ($\pm 2,0^{\circ}\text{C}$).

128. Кристаллическая форма согласно любому из вариантов осуществления 122-127, где кристаллическая форма представляет собой сольват с диоксаном.

129. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество кристаллической формы согласно любому из вариантов осуществления 122-128 и одно или более фармацевтических вспомогательных веществ.

130. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 129, где фармацевтическая композиция содержит 1-10% вес/вес соединения формулы (I).

131. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 129 или 130, где фармацевтическая композиция находится в форме приемлемой для перорального применения лекарственной формы и содержит приблизительно 10 мг, приблизительно 25 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 100 мг, приблизительно 200 мг или приблизительно 300 мг соединения формулы (I).

132. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 131, где фармацевтическая композиция содержит приблизительно 10 мг или приблизительно 50 мг соединения формулы (I).

133. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 129, где фармацевтическая композиция содержит 20-30% вес/вес соединения формулы (I).

134. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 133, где фармацевтическая композиция находится в форме приемлемой для перорального применения лекарственной формы и содержит приблизительно 10 мг, приблизительно 25 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 100 мг, приблизительно 200 мг или приблизительно 300 мг соединения формулы (I).

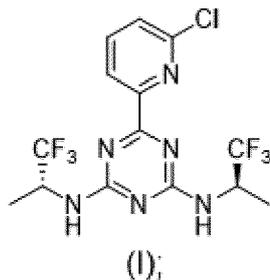
135. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 134, где фармацевтическая композиция содержит приблизительно 10 мг или приблизительно 50 мг

соединения формулы (I).

136. Фармацевтическая композиция, полученная посредством способа, включающего

смешивание терапевтически эффективного количества кристаллической формы согласно любому из вариантов осуществления 122-128 с одним или более фармацевтическими вспомогательными веществами с получением фармацевтической композиции.

137. Дисперсия аморфного твердого вещества, содержащая соединение формулы (I),

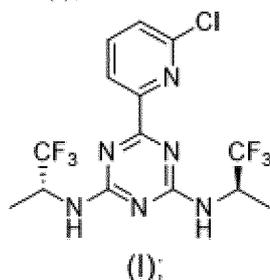


и полимер.

138. Дисперсия аморфного твердого вещества согласно варианту осуществления 137, где полимер представляет собой НРМСАС.

139. Дисперсия аморфного твердого вещества согласно варианту осуществления 138, где соединение формулы (I) и НРМСАС присутствуют в весовом соотношении, составляющем приблизительно 1:1.

140. Способ получения дисперсии аморфного твердого вещества соединения формулы (I),



включающий

смешивание соединения формулы (I), полимера и растворителя с получением смеси и

высушивание распылением смеси с получением дисперсии аморфного твердого вещества.

141. Способ согласно варианту осуществления 140, где соединение формулы (I), применяемое в указанном смешивании, находится в форме сокристалла, характеризующегося порошковой рентгеновской дифрактограммой, полученной в режиме отражения, содержащей по меньшей мере одно положение пика, выраженное в градусах угла 2-тета ($\pm 0,2$ градуса угла 2-тета), выбранное из группы, состоящей из значений 5,7,

8,4, 11,4, 15,8, 18,1, 19,2, 21,1, 22,5 и 23,0.

142. Способ согласно варианту осуществления 140, где соединение формулы (I) применяемое в указанном смешивании, находится в форме сокристалла, характеризующегося порошковой рентгеновской дифрактограммой, полученной в режиме отражения, содержащей по меньшей мере одно положение пика, выраженное в градусах угла 2-тета ($\pm 0,2$ градуса угла 2-тета), выбранное из группы, состоящей из значений 5,9, 8,1, 15,0, 15,2, 16,9, 17,8, 18,5, 21,1, 23,4, 26,9 и 28,2.

143. Способ согласно варианту осуществления 140, где соединение формулы (I), применяемое в указанном смешивании, находится в кристаллической форме, характеризующейся порошковой рентгеновской дифрактограммой, полученной в режиме отражения, содержащей по меньшей мере одно положение пика, выраженное в градусах угла 2-тета ($\pm 0,2$ градуса угла 2-тета), выбранное из группы, состоящей из значений 11,7, 12,8, 14,2, 17,8, 19,8, 20,7, 21,8, 22,2 и 25,0.

144. Способ согласно варианту осуществления 140, где соединение формулы (I), применяемое в указанном смешивании, находится в кристаллической форме, характеризующейся порошковой рентгеновской дифрактограммой, полученной в режиме отражения, содержащей по меньшей мере одно положение пика, выраженное в градусах угла 2-тета ($\pm 0,2$ градуса угла 2-тета), выбранное из группы, состоящей из значений 11,9, 13,2, 15,5, 17,8, 18,6, 20,8, 23,2, 23,9 и 26,5.

145. Способ согласно варианту осуществления 140, где соединение формулы (I), применяемое в указанном смешивании, находится в кристаллической форме, характеризующейся порошковой рентгеновской дифрактограммой, полученной в режиме отражения, содержащей по меньшей мере одно положение пика, выраженное в градусах угла 2-тета ($\pm 0,2$ градуса угла 2-тета), выбранное из группы, состоящей из значений 8,6, 10,5, 18,2, 20,2, 21,1 и 25,9.

146. Способ согласно варианту осуществления 140, где соединение формулы (I), применяемое в указанном смешивании, находится в кристаллической форме, характеризующейся порошковой рентгеновской дифрактограммой, полученной в режиме отражения, содержащей по меньшей мере одно положение пика, выраженное в градусах угла 2-тета ($\pm 0,2$ градуса угла 2-тета), выбранное из группы, состоящей из значений 8,6, 9,7, 10,5, 15,6, 15,9, 16,7, 17,9, 20,3, 21,2, 24,9, 26,6 и 27,0.

147. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество дисперсии аморфного твердого вещества согласно любому из вариантов осуществления 137-139 и одно или более фармацевтических вспомогательных веществ.

148. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 147, где фармацевтическая композиция содержит 1-10% вес/вес соединения формулы (I).

149. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 147 или 148, где фармацевтическая композиция находится в форме приемлемой для перорального применения лекарственной формы и содержит приблизительно 10 мг, приблизительно 25 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 100 мг, приблизительно 200 мг или

приблизительно 300 мг соединения формулы (I).

150. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 149, где фармацевтическая композиция содержит приблизительно 10 мг или приблизительно 50 мг соединения формулы (I).

151. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 147, где фармацевтическая композиция содержит 20-30% вес/вес соединения формулы (I).

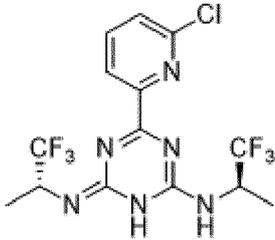
152. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 151, где фармацевтическая композиция находится в форме приемлемой для перорального применения лекарственной формы и содержит приблизительно 10 мг, приблизительно 25 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 100 мг, приблизительно 200 мг или приблизительно 300 мг соединения формулы (I).

153. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 152, где фармацевтическая композиция содержит приблизительно 10 мг или приблизительно 50 мг соединения формулы (I).

154. Фармацевтическая композиция, полученная посредством способа, включающего

смешивание терапевтически эффективного количества высушенной распылением дисперсии согласно любому из вариантов осуществления 137-139 с одним или более фармацевтическими вспомогательными веществами с получением фармацевтической композиции.

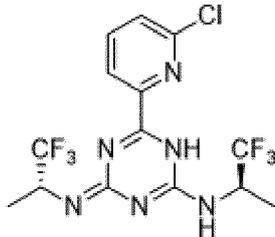
155. Соединение, которое представляет собой:



4-(6-хлорпиридин-2-ил)-N-((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-6-(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)имино)-1,6-дигидро-1,3,5-триазин-2-амин;

или его фармацевтически приемлемая соль.

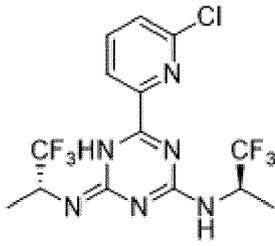
156. Соединение, которое представляет собой:



6-(6-хлорпиридин-2-ил)-N-((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-4-(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)имино)-1,4-дигидро-1,3,5-триазин-2-амин;

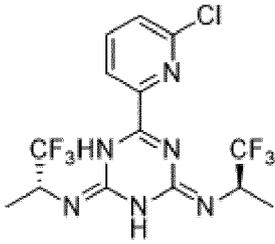
или его фармацевтически приемлемая соль.

157. Соединение, которое представляет собой:



6-(6-хлорпиридин-2-ил)-N-((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-4-(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)имино)-4,5-дигидро-1,3,5-триазин-2-амин;
или его фармацевтически приемлемая соль.

158. Соединение, которое представляет собой:



6-(6-хлорпиридин-2-ил)-N₂,N₄-бис((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4(1H,3H)-диимин;
или его фармацевтически приемлемая соль.

159. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения согласно любому из вариантов осуществления 114-117 или его фармацевтически приемлемой соли и одно или более фармацевтических вспомогательных веществ.

160. Способ лечения рака, характеризующегося наличием мутации IDH1 или IDH2, у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества сокристалла согласно любому из вариантов осуществления 1-10 и 37-44, кристаллической формы согласно любому из вариантов осуществления 57-62, 84-90, 103-109 и 122-128, дисперсии аморфного твердого вещества согласно любому из вариантов осуществления 137-139, лекарственного вещества согласно любому из вариантов осуществления 11-19 и 63-71, соединения или фармацевтически приемлемой соли согласно любому из вариантов осуществления 155-158 или фармацевтической композиции согласно любому из вариантов осуществления 20-27, 45-52, 72-79, 91-98, 110-117, 129-136, 147-154 и 159.

161. Способ согласно варианту осуществления 160, где рак характеризуется наличием мутации IDH1.

162. Способ согласно варианту осуществления 161, где мутация IDH1 представляет собой мутацию R132X.

163. Способ согласно варианту осуществления 161, где мутация IDH1 представляет собой мутацию R132H или R132C.

164. Способ согласно любому из вариантов осуществления 161-163, где мутация IDH1 приводит к накоплению R(-)-2-гидроксиглутарата у пациента.

165. Способ согласно варианту осуществления 160, где рак характеризуется наличием мутации IDH2.

166. Способ согласно варианту осуществления 165, где мутация IDH2 представляет собой мутацию R140X.

167. Способ согласно варианту осуществления 165, где мутация IDH2 представляет собой мутацию R140Q, R140W или R140L.

168. Способ согласно варианту осуществления 165, где мутация IDH2 представляет собой мутацию R172X.

169. Способ согласно варианту осуществления 165, где мутация IDH2 представляет собой мутацию R172K или R172G.

170. Способ согласно любому из вариантов осуществления 165-169, где мутация IDH2 приводит к накоплению R(-)-2-гидроксиглутарата у пациента.

171. Способ лечения рака, характеризующегося наличием мутации IDH1 и мутации IDH2, у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества сокристалла согласно любому из вариантов осуществления 1-10 и 37-44, кристаллической формы согласно любому из вариантов осуществления 57-62, 84-90, 103-109 и 122-128, дисперсии аморфного твердого вещества согласно любому из вариантов осуществления 137-139, лекарственного вещества согласно любому из вариантов осуществления 11-19 и 63-71, соединения или фармацевтически приемлемой соли согласно любому из вариантов осуществления 155-158 или фармацевтической композиции согласно любому из вариантов осуществления 20-27, 45-52, 72-79, 91-98, 110-117, 129-136, 147-154 и 159.

172. Способ согласно любому из вариантов осуществления 160-171, где рак выбран из глиомы, острого миелогенного лейкоза, саркомы, меланомы, немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), видов холангиокарциномы, хондросаркомы, миелодиспластических синдромов (MDS), миелопролиферативного новообразования (MPN), рака толстой кишки и ангиоиммунобластной неходжкинской лимфомы (NHL).

173. Способ согласно любому из вариантов осуществления 160-172, где рак представляет собой глиому.

174. Способ согласно варианту осуществления 173, где глиома представляет собой глиому низкой степени злокачественности или вторичную глиому высокой степени злокачественности.

175. Способ согласно варианту осуществления 173 или 174, где глиома представляет собой вторичную глиому высокой степени злокачественности, и при этом вторичная глиома высокой степени злокачественности представляет собой глиобластому.

176. Способ согласно любому из вариантов осуществления 160-175, где рак является рефрактерным или рецидивирующим.

177. Способ согласно любому из вариантов осуществления 160-175, где рак является впервые диагностированным раком или раком, который ранее не лечили.

178. Способ согласно любому из вариантов осуществления 160-177, дополнительно

включающий совместное введение дополнительного средства терапии пациенту.

179. Способ согласно любому из вариантов осуществления 160-178, где пациенту ранее вводили средство противораковой терапии для лечения рака.

180. Способ согласно любому из вариантов осуществления 160-179, где сокристалл, кристаллическую форму, дисперсию аморфного твердого вещества, лекарственное вещество, соединение или фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию вводят в количестве приблизительно 10 мг, приблизительно 25 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 100 мг, приблизительно 200 мг или приблизительно 300 мг в сутки в пересчете на количество соединения формулы (I).

181. Способ согласно любому из вариантов осуществления 160-179, где сокристалл, кристаллическую форму, дисперсию аморфного твердого вещества, лекарственное вещество, соединение или фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию вводят в количестве приблизительно 10 мг или приблизительно 50 мг в сутки в пересчете на количество соединения формулы (I).

182. Способ согласно любому из вариантов осуществления 160-179, где сокристалл, кристаллическую форму, дисперсию аморфного твердого вещества, лекарственное вещество, соединение или фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию вводят в количестве приблизительно 10 мг, приблизительно 25 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 100 мг, приблизительно 200 мг или приблизительно 300 мг два раза в сутки в пересчете на количество соединения формулы (I).

183. Способ согласно любому из вариантов осуществления 160-179, где сокристалл, кристаллическую форму, дисперсию аморфного твердого вещества, лекарственное вещество, соединение или фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию вводят в количестве приблизительно 10 мг или приблизительно 50 мг два раза в сутки в пересчете на количество соединения формулы (I).

184. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:

(R)-6-(6-хлорпиридин-2-ил)-N²-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина;

(R)-6-(6-хлорпиридин-2-ил)-N²-этил-N⁴-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина;

(R)-6-(6-хлорпиридин-2-ил)-N²-изопропил-N⁴-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина;

(R)-4-(6-хлорпиридин-2-ил)-6-((1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)-1,3,5-триазин-2-ола;

(R)-4-хлор-6-(6-хлорпиридин-2-ил)-N-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2-амина и

6-(4,6-бис(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)пиридин-2-ола.

ПРИМЕРЫ

[00259] Общие примечания к экспериментам

[00260] В следующих примерах, если не указано иное, реагенты (химические вещества) приобретали у коммерческих поставщиков (таких как Alfa, Acros, Sigma Aldrich, TCI и Shanghai Chemical Reagent Company) и применяли без дополнительной очистки.

[00261] Приборы и способы

[00262] Анализ с помощью порошковой рентгеновской дифракции (XRPD). Анализ XRPD проводили либо на порошковом рентгеновском дифрактометре PANalytical Empyrean с 12 автоматическими платформами для образцов, либо на порошковом рентгеновском дифрактометре Bruker D8 Advance.

[00263] Параметры, используемые для анализа XRPD на дифрактометре PANalytical Empyrean, представлены в таблице 2.

[00264] **Таблица 2.** Параметры XRPD (дифрактометр PANalytical Empyrean)

Параметр	Значение
Длина волны рентгеновского излучения	Cu, λ , K α 1 (Å): 1,540598, K α 2 (Å): 1,544426, соотношение интенсивности K α 2/K α 1: 0,50
Настройка рентгеновской трубки	45 кВ, 40 мА
Щель расходимости	Автоматически
Режим сканирования	Непрерывно
Диапазон сканирования ($^{\circ}$ 2-тета)	3 $^{\circ}$ -40 $^{\circ}$
Размер шага ($^{\circ}$ 2-тета)	0,0170
Скорость сканирования ($^{\circ}$ 2-тета/минута)	Приблизительно 10

[00265] Параметры, используемые для анализа XRPD на дифрактометре Bruker D8 Advance, представлены в таблице 3.

[00266] **Таблица 3.** Параметры XRPD (дифрактометр Bruker D8 Advance)

Параметр	Значение
Генератор рентгеновского излучения	Cu, k-Alpha1, ($\lambda=1,54060$ Å)
Ток трубки (мА)	40
Первичная щель Соллера (град.)	2,5
Щель детектора (мм)	10,5
Ось сканирования	2-тета/тета
Скорость сканирования (град./мин.)	10
Напряжение трубки (кВ)	40
Щель расходимости (мм)	0,60
Вторичная щель Соллера (град.)	2,5
Антирассеивающая щель (мм)	7,1

Размер шага (град.)	0,02
Объем сканирования (град.)	4-40

[00267] ^1H и ^{13}C ЯМР-анализ. Если не указано иное, ^1H и ^{13}C ЯМР-спектры жидкости получали на ЯМР-спектрометре Bruker при 400 МГц.

[00268] Анализ посредством динамической сорбции пара (DVS). DVS измеряли посредством SMS (систем измерений поверхности) DVS Intrinsic. Относительную влажность при 25°C калибровали относительно точки поглощения влаги из воздуха для LiCl, $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2$ и KCl. Параметры, используемые для анализа DVS, перечислены в таблице 4.

[00269] **Таблица 4.** Параметры анализа DVS

Параметр	Значение
Температура	25°C
Размер образца	10-20 мг
Газ и скорость потока	N_2 , 200 мл/мин.
dm/dt	0,002%/мин.
Минимальная продолжительность стабильности dm/dt	10 минут
Время максимального равновесия	180 минут
Диапазон относительной влажности	95% - 0% - 95%

[00270] Анализ с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC) - способ 1. Процедуру HPLC с обращенной фазой, идентифицированную в данном документе как способ 1 HPLC, проводили при условиях, описанных в таблице 5.

[00271] **Таблица 5.** Условия способа 1 HPLC

Колонка	Inertsil ODS-3, 4,6 мм X 250 мм, 5 мкм
Температура колонки	35°C
Подвижная фаза А	0,05% H_3PO_4 в воде, об./об.
Подвижная фаза В	Ацетонитрил/метанол: 90/10, об./об. с 0,05% H_3PO_4
Разбавитель	Ацетонитрил/вода=80/20 (об./об.)
Скорость потока	1,0 мл/мин.
Детекция	220 нм
Объем впрыска	5 мкл
Время хроматографирования	40 минут
Градиентная программа	Анализ проводили в рамках программы градиентного элюирования с использованием подвижной фазы А (5-60%) и подвижной фазы В (40-95%).

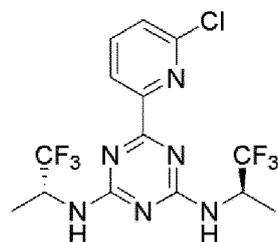
[00272] Анализ с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC) - способ 2. Процедуру изократической HPLC с нормальной фазой, идентифицированную в данном документе как способ 2 HPLC, проводили при условиях, описанных в таблице 6.

[00273] **Таблица 6.** Условия способа 2 HPLC

Колонка	Chiralpak AD-H, 250 x 4,6 мм, колонка 5 мкм
Температура колонки	40°C
Подвижная фаза	н-гексан; изопропанол: 95:5 (об./об.)
Разбавитель	Изопропанол
Скорость потока	0,8 мл/мин.
Детекция	220 нм
Объем впрыска	4 мкл
Время хроматографирования	25 минут

[00274] Пример 1

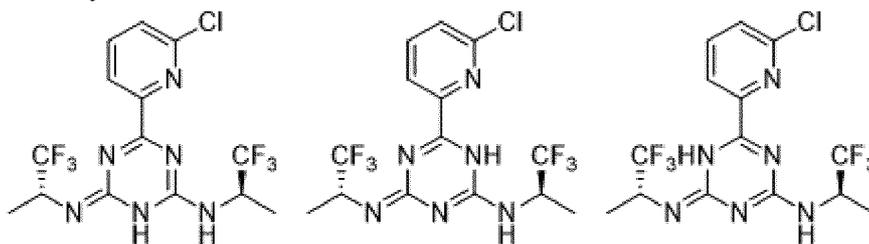
[00275] Получение 6-(6-хлорпиридин-2-ил)-N²,N⁴-бис((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина (соединение 1)



Соединение 1

[00276] Синтез 6-(6-хлорпиридин-2-ил)-N²,N⁴-бис((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина, который упоминается в примерах как соединение 1, описан в абзацах [1032]-[1036] публикации заявки на патент США № 2015/0018328 A1, при этом абзацы включены в данный документ посредством ссылки.

[00277] При некоторых условиях соединение 1 существует по меньшей мере частично в одной или более таутомерных формах, включая без ограничения одну или более из следующих.



[00278] Как используется в примерах, термин «соединение 1» следует понимать как относящийся к 6-(6-хлорпиридин-2-ил)-N²,N⁴-бис((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамину или любому его таутомеру(таутомерам). Геометрические параметры двойной связи вышеупомянутых таутомеров не были определены, и, следовательно, химические структуры, представляющие вышеуказанные таутомеры, не предназначены для представления конкретной геометрии двойной связи.

[00279] Наличие одного или более таутомеров определяли с помощью ¹H, ¹³C и ¹⁵N ЯМР-спектроскопии в фазе раствора. Спектры ЯМР получали на ЯМР-спектрометре Varian Unity Inova 500 МГц, оснащенный зондом с пятью ядрами и широкополосным

зондом. Образцы соединения 1 растворяли в CD₃OD или DMSO-d₆ и химические сдвиги ¹H и ¹³C ЯМР соотносили с соответствующими пиками растворителя. Химические сдвиги ¹⁵N ЯМР устанавливали с использованием макрофункции поставщика «setref».

[00280] Одномерные спектры ¹H ЯМР соединения 1 в CD₃OD, взятые в диапазоне температур от 25°C до 85°C, показаны на фигурах 1 и 2. Спектры ¹H ЯМР включали множественные резонансы в метиновой области (4,90-5,40 ppm), которые коалесцировали при повышенной температуре (например, 85°C), что согласуется с наличием таутомерии.

[00281] Одномерный спектр ¹H ЯМР соединения 1 в DMSO-d₆ (фигура 3) также включает множественные -NH (8,21, 8,49 и 8,60 ppm), ароматические (8,25 и 8,35 ppm) и метиновые (4,94 и 5,11 ppm) резонансы, которые, как ожидали, будут представлены в виде отдельных резонансов в отсутствие таутомерии.

[00282] Одномерный спектр ¹³C ЯМР соединения 1 в DMSO-d₆ (фигура 4) также включает множественные резонансы, которые, как ожидали, будут представлены в виде отдельных резонансов в отсутствие таутомерии. Например, спектр включает два резонанса, соответствующих метиновым атомам углерода (46,8 и 47,1 ppm).

[00283] Одномерный спектр ¹⁵N ЯМР с усилением сигнала за счет ядерного эффекта Оверхаузера соединения 1 в DMSO-d₆ (фигура 5) также включает множественные резонансы, которые, как ожидали, будут представлены в виде отдельных резонансов в отсутствие таутомерии. Например, спектр включает три резонанса, соответствующие группам -NH (-285,0, -284,9 и -284,4 ppm).

[00284] Пример 2

[00285] Получение (R)-4-хлор-6-(6-хлорпиридин-2-ил)-N-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2-амин (соединение 2)

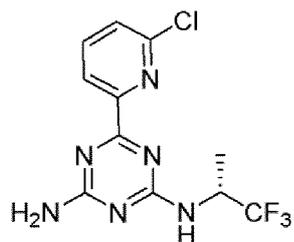


[00286] В трехгорлую круглодонную колбу объемом 3 л загружали 2,4-дихлор-6-(6-хлорпиридин-2-ил)-1,3,5-триазин (120 г, 458,9 ммоль), синтез которого описан в абзаце [1034] публикации заявки на патент США № 2015/0018328 A1, (R)-1,1,1-трифторпропан-2-амин гидрохлорид (72 г, 481,5 ммоль) и 1,4-диоксан (960 мл). К смеси по каплям добавляли N, N-диизопропилэтиламин (DIPEA) (303 мл, 1,735 моль) при температуре ниже 30°C и полученную смесь перемешивали при 45°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. К остатку добавляли воду (1 л) и этилацетат (1 л). Слои разделяли и органический слой промывали водой (1 л x 2), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаточный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением (R)-4-хлор-6-(6-хлорпиридин-2-

ил)-N-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2-амин (соединение 2, 135 г) с выходом 87%. С помощью LC-MS (Chromolith SpeedROD, RP-18e, колонка 50*4,6 мм с элюированием с помощью воды/CH₃CN в течение 5 минут) обнаружили, что (M+1) = 338. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,38-8,28 (m, 1H), 7,80-7,75 (m, 1H), 7,48-7,46 (m, 1H), 6,05-5,73 (m, 1H), 5,09-4,87 (m, 1H), 1,43-1,38 (m, 3H) ppm.

[00287] Пример 3

[00288] Получение (R)-6-(6-хлорпиридин-2-ил)-N²-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина (соединение 3)

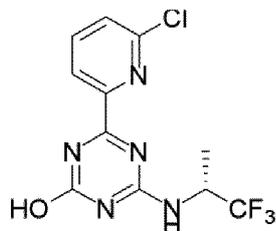


Соединение 3

[00289] К смеси (R)-4-хлор-6-(6-хлорпиридин-2-ил)-N-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2-амин (соединение 2, 20 г, 59,2 ммоль) в тетрагидрофуране (THF) (100 мл) добавляли гидроксид аммония (NH₄OH) (40 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. К смеси добавляли воду (100 мл) и этилацетат (100 мл). Слои разделяли и органический слой промывали водой (100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаточный материал перекристаллизовывали из этанола (36 мл) и н-гептанов (36 мл) с получением (R)-6-(6-хлорпиридин-2-ил)-N²-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина (соединение 3, 10,2 г) в виде белого твердого вещества с выходом 54%. С помощью LC-MS (Chromolith SpeedROD, RP-18e, колонка 50*4,6 мм с элюированием с помощью воды/CH₃CN в течение 5 минут) обнаружили, что (M+1) = 319. ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 8,33-8,00 (m, 3H), 7,65 (d, 1H), 7,40-7,21 (m, 2H), 5,13-4,86 (m, 1H), 1,33 (d, 3H) ppm.

[00290] Пример 4

[00291] Получение (R)-4-(6-хлорпиридин-2-ил)-6-((1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)-1,3,5-триазин-2-ола (соединение 4)



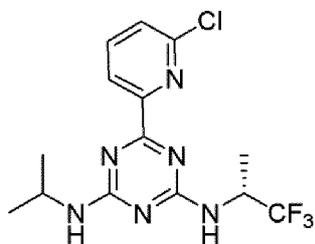
Соединение 4

[00292] В трехгорлую круглодонную колбу объемом 1 л загружали (R)-4-хлор-6-(6-хлорпиридин-2-ил)-N-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2-амин (соединение 2, 20 г, 59,2 ммоль), N-метил-2-пирролидон (NMP) (200 мл), ацетат натрия (24 г, 292,6 ммоль) и

уксусную кислоту (7,2 г, 119,9 ммоль) при 25°C. Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли воду (1 л) и дихлорметан (DCM) (400 мл). Слои разделяли и органический слой промывали водой (200 мл x 2), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле и затем растирали в этилацетате (30 мл) с получением (R)-4-(6-хлорпиридин-2-ил)-6-((1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)-1,3,5-триазин-2-ола (соединение 4, 10,4 г) в виде белого твердого вещества с выходом 55%. С помощью LC-MS (Chromolith SpeedROD, RP-18e, колонка 50*4,6 мм с элюированием с помощью воды/CH₃CN в течение 5 минут) обнаружили, что (M+1) = 320. ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 11,85 (br. s, 1H), 8,78-8,13 (m, 3H), 7,84 (d, 1H), 5,16-4,86 (m, 1H), 1,34 (d, 3H) ppm.

[00293] Пример 5

[00294] Получение (R)-6-(6-хлорпиридин-2-ил)-N²-изопропил-N⁴-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина (соединение 5)

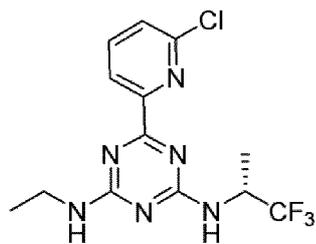


Соединение 5

[00295] К смеси (R)-4-хлор-6-(6-хлорпиридин-2-ил)-N-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2-амина (соединение 2, 30 г, 88,7 ммоль) в тетрагидрофуране (THF) (100 мл) добавляли изопропиламин (15,3 мл, 186,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 15-20°C в течение ночи, а затем концентрировали под вакуумом. Остаточный материал перекристаллизовывали из этилацетата (70 мл) и н-гептана (140 мл) с получением (R)-6-(6-хлорпиридин-2-ил)-N²-изопропил-N⁴-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина (соединение 5, 20,4 г) в виде белого твердого вещества с выходом 64%. С помощью LC-MS (Chromolith SpeedROD, RP-18e, колонка 50*4,6 мм с элюированием с помощью воды/CH₃CN в течение 5 минут) обнаружили, что (M+1) = 361. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,25-8,19 (m, 1H), 7,72-7,68 (m, 1H), 7,38 (d, 1H), 5,39-5,33 (m, 2H), 5,03-4,86 (m, 1H), 4,15-4,08 (m, 1H), 1,35-1,29 (m, 3H), 1,19-1,17 (m, 6H) ppm.

[00296] Пример 6

[00297] Получение (R)-6-(6-хлорпиридин-2-ил)-N²-этил-N⁴-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина (соединение 6)

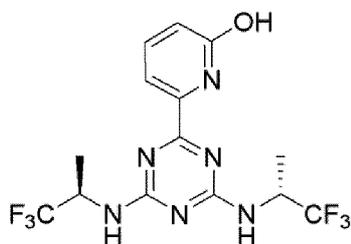


Соединение 6

[00298] К смеси (R)-4-хлор-6-(6-хлорпиридин-2-ил)-N-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2-амин (соединение 2, 30 г, 88,7 ммоль) в тетрагидрофуране (THF) (100 мл) добавляли этиламин (12 г, 65-70% в воде). Реакционную смесь перемешивали при 15-20°C в течение ночи, а затем концентрировали под вакуумом. Остаточный материал перекристаллизовывали из этилацетата (70 мл) и н-гептана (140 мл) с получением (R)-6-(6-хлорпиридин-2-ил)-N²-этил-N⁴-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина (соединение 6, 20,2 г) в виде белого твердого вещества с выходом 65%. С помощью LC-MS (Chromolith SpeedROD, RP-18e, колонка 50*4,6 мм с элюированием с помощью воды/CH₃CN в течение 5 минут) обнаружили, что (M+1) = 347. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,25-8,19 (m, 1H), 7,72-7,68 (m, 1H), 7,38 (d, 1H), 5,52-5,16 (m, 2H), 4,94-4,88 (m, 1H), 3,54-3,35 (m, 2H), 1,35-1,29 (m, 3H), 1,20-1,14 (m, 3H) ppm.

[00299] Пример 7

[00300] Получение 6-(4,6-бис(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)пиридин-2-ола (соединение 7)



Соединение 7

[00301] К раствору метоксида натрия (CH₃ONa) (150 мл, 30 вес. % в метаноле) по частям добавляли 6-(6-хлорпиридин-2-ил)-N²,N⁴-бис((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин (соединение 1, 30 г, 72,3 ммоль) при 15-20°C. Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником и перемешивали в течение 4 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры и выливали в ледяную воду (300 мл) с температурой ниже 10°C. К реакционной смеси добавляли дихлорметан (DCM) (500 мл). Слои разделяли и органический слой промывали водой (200 мл x 2), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением 6-(6-метоксипиридин-2-ил)-N²,N⁴-бис((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина (27 г) в виде белого твердого вещества с выходом 90%. ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 8,31-8,12 (m, 2H), 7,92-7,83 (m, 2H), 6,99-6,97 (m, 1H), 5,10-4,93 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 1,35

(m, 6H) ppm.

[00302] Раствор 6-(6-метоксипиридин-2-ил)-N²,N⁴-бис((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина (20 г, 48,7 ммоль) в бромоводороде (HBr) (200 мл, водный раствор 40 вес. %) перемешивали при 100°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду (1 л) и гидроксид натрия (1 н. водный раствор) добавляли для доведения pH до 7. Полученную взвесь фильтровали и твердые вещества растворяли в этилацетате (200 мл). Органический слой промывали водой (200 мл x 2), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом с получением 6-(4,6-бис(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)пиридин-2-ола (соединение 7, 18 г) в виде белого твердого вещества с выходом 93%. С помощью LC-MS (Chromolith SpeedROD, RP-18e, колонка 50*4,6 мм с элюированием с помощью воды/CH₃CN в течение 5 минут) обнаружили, что (M+1) = 397. ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 11,32 (br. s, 1H), 8,48-8,00 (m, 2H), 7,63-7,56 (m, 1H), 7,33-7,18 (m, 1H), 6,62-6,58 (m, 1H), 5,66-5,45 (m, 1H), 5,00-4,87 (m, 1H), 1,30 (m, 6H) ppm.

[00303] Пример 8

[00304] Получение 6-(6-хлорпиридин-2-ил)-N²-((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-N⁴-((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина (соединение 8)



[00305] Синтез 6-(6-хлорпиридин-2-ил)-N²-((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-N⁴-((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина, который упоминается в примерах как соединение 8, описан в абзацах [1032]-[1034], [1037] и [1040]-[1041] публикации заявки на патент США № 2015/0018328 A1, при этом абзацы включены в данный документ посредством ссылки.

[00306] Пример 9

[00307] Получение 6-(6-хлорпиридин-2-ил)-N²,N⁴-бис((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина (соединение 9)



[00308] Синтез 6-(6-хлорпиридин-2-ил)-N²,N⁴-бис((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина, который упоминается в примерах как соединение 9, описан в абзацах [1032]-[1034] и [1037]-[1039] публикации заявки на патент США № 2015/0018328 A1, при этом абзацы включены в данный документ посредством ссылки.

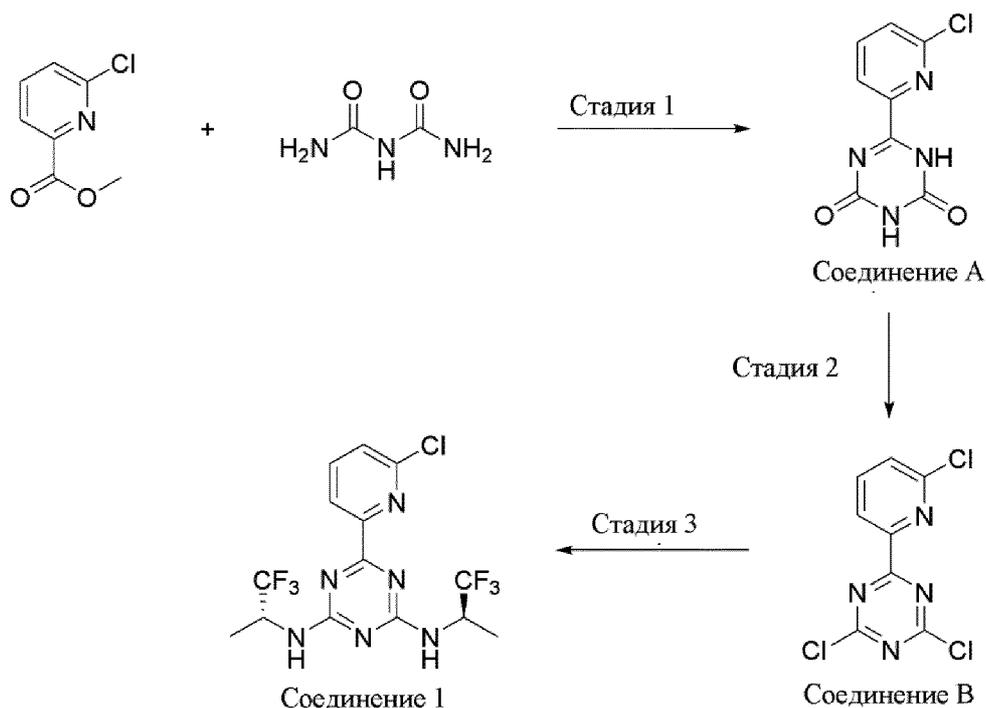
[00309] Пример 10

[00310] Альтернативное получение 6-(6-хлорпиридин-2-ил)-N²,N⁴-бис((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина (соединение 1)



[00311] Альтернативное получение соединения 1 описано на схеме 1.

[00312] **Схема 1.** Альтернативное получение соединения 1



[00313] Стадия 1. Получение 6-(6-хлорпиридин-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4(1H,3H)-диона (соединение А).

[00314] В реактор объемом 2000 л загружали этанол (344 кг), метил-6-хлорпиколинат (20,1 кг, 117,1 моль) и биурет-(2-имидодикарбоновый диамид) (14,85 кг, 140,5 моль). Полученную смесь нагревали до 30-35°C и перемешивали при данной температуре в течение 30-60 мин., при этом в течение данного периода времени добавляли триметилортоформиат (15,4 кг, 140,5 моль) и трифторуксусную кислоту (1,4 кг, 12,3 моль). Полученную смесь нагревали до 50-55°C, перемешивали при данной температуре в

течение 2 часов, а затем охлаждали до 25-30°C. Добавляли воду (200 кг) и доводили рН до значения ≤ 1 путем добавления HCl (35% водный раствор). Смесь перемешивали при 30-35°C в течение 2-4 часов и затем фильтровали. Влажный осадок промывали с помощью 60% водного раствора этанола (185 кг) и переносили обратно в реактор. Добавляли дихлорметан (213 кг) и полученную смесь перемешивали при 25-30°C в течение 2-3 часов и затем фильтровали. Влажный осадок промывали дихлорметаном (40 кг) и высушивали под вакуумом при 45-50°C в течение 40-80 часов с получением неочищенного соединения А (11,7 кг).

[00315] Неочищенное соединение А (11,5 кг) и DMSO (250 кг) добавляли в реактор объемом 2000 л и полученную смесь перемешивали при 25-30°C в течение 2-4 часов, а затем фильтровали. Влажный осадок промывали водой (38 кг) и затем осадок переносили обратно в реактор. Добавляли воду (227 кг) в реактор и полученную смесь перемешивали при 25-30°C в течение 30-60 мин., а затем фильтровали. Влажный осадок промывали водой (50 кг) и высушивали под вакуумом при 45-50°C в течение 30-60 часов с получением соединения А (9,05 кг).

[00316] Стадия 2. Получение 2,4-дихлор-6-(6-хлорпиридин-2-ил)-1,3,5-триазина (соединение В).

[00317] В реактор объемом 250 л загружали соединение А (8,9 кг, 39,7 моль), бензилтриэтиламмония хлорид (19,0 кг, 79,4 моль) и POCl₃ (37,0 кг, 238,2 моль). Полученную смесь перемешивали при 95-105°C в течение 18-24 часов, охлаждали до 30-40°C и концентрировали при пониженном давлении до 18-36 л. Добавляли этилацетат (3×53,0 кг) и полученный раствор концентрировали при пониженном давлении до 18-36 л. Добавляли дополнительное количество этилацетата (112,0 кг) и полученную смесь охлаждали до 10-20°C.

[00318] В реактор объемом 1000 л загружали Na₂HPO₄ (6,6 кг), NaH₂PO₄·2H₂O (20,0 кг) и технологическую воду (98,0 кг) и смесь охлаждали до 0-15°C. Раствор из реактора объемом 250 л переносили в реактор объемом 1000 л. Этилацетат (26 кг) загружали в реактор объемом 250 л и переносили в реактор объемом 1000 л. Полученный раствор перемешивали при 15-25°C в течение 2-4 часов, а затем оставляли отстояться в течение 30-60 мин. Слои разделяли и органический слой промывали три раза водным раствором хлорида натрия. Этилацетат (133,0 кг) добавляли к органическому слою и полученный раствор переносили в отдельный реактор через картриджный фильтр. Раствор концентрировали при пониженном давлении до 1-2 объемов, добавляли дополнительное количество этилацетата (54,0 кг) и раствор снова концентрировали при пониженном давлении до 1-2 объемов. Добавляли н-гептан (2×50,0 кг) в течение 2-3 часов и полученную смесь перемешивали в течение 1-2 часов и затем концентрировали при пониженном давлении до 3-5 объемов после каждого добавления н-гептана. Затем смесь фильтровали и влажный осадок добавляли обратно в реактор, суспендировали с помощью н-гептана (40,0 кг) и фильтровали. Влажный осадок высушивали в фильтре при 20-30°C в течение 10-15 часов с получением соединения В (9,4 кг).

[00319] Стадия 3. Получение 6-(6-хлорпиридин-2-ил)-N²,N⁴-бис((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина (соединение 1).

[00320] В реактор объемом 300 л загружали соединение В (7,3 кг, 27,9 моль), (R)-1,1,1-трифторпропан-2-амина гидрохлорид (9,7 кг, 64,2 моль) и N-метил-2-пирролидон (44,4 кг). Реакционную смесь охлаждали до 10-25°C и добавляли диизопропилэтиламин (17,0 кг, 128,4 моль) в течение приблизительно 1 часа. Смесь перемешивали в течение приблизительно 10 минут при 10-20°C, в течение приблизительно 1-2 часов при 45-55°C и в течение приблизительно 20 часов при 95-105°C, а затем охлаждали до 45-55°C. Технологическую воду (4 кг) добавляли по каплям в течение приблизительно 1 часа и полученный раствор переносили в реактор объемом 500 л, промывали N-метил-2-пирролидоном (2 кг). Дополнительное количество технологической воды (34,0 кг) добавляли по каплям в течение приблизительно 3 часов при 45-55°C и полученную смесь перемешивали в течение приблизительно 3,5 часа при 20-30°C. Добавляли дополнительное количество технологической воды (7,4 кг) и полученную смесь центрифугировали, промывали технологической водой (9 кг). Влажный осадок суспендировали с помощью технологической воды (89 кг) и полученную взвесь центрифугировали, промывали технологической водой (21 кг). Влажный осадок переносили обратно в реактор объемом 500 л и добавляли ацетонитрил (2×133 кг). Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении до 3-5 объемов и добавляли углерод (1,1 кг) и диатомит (6,0 кг). Смесь фильтровали, промывали ацетонитрилом (37 кг) и фильтрат переносили в реактор объемом 100 л через картриджный фильтр. Раствор концентрировали при пониженном давлении до 5-5,5 объемов и очищенную воду (55 кг) добавляли по каплям в течение 2-3 часов через картриджный фильтр. Смесь перемешивали в течение 2-5 часов при 20-30°C и добавляли дополнительное количество очищенной воды (4 кг) по каплям в течение 1 часа через картриджный фильтр. Смесь фильтровали, промывали ацетонитрилом/водой (15 кг, 1:1) и влажный осадок высушивали в течение 20-80 часов при 50-60° с получением соединения 1 (8,38 кг).

[00321] Пример 11

[00322] Получение и определение характеристик сокристалла типа А соединения 1 и лимонной кислоты

[00323] Во флакон объемом 20 мл загружали 1,02 г соединения 1 и 508,0 мг моногидрата лимонной кислоты и добавляли ацетонитрил (20 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре (20-25°C) в течение 24 часов, в ходе чего образовывался осадок. Осадок собирали путем фильтрации через воронку Бюхнера и твердые вещества высушивали при комнатной температуре в течение 15,5 ч. с получением сокристалла типа А соединения 1 и лимонной кислоты. Сокристалл анализировали посредством анализа XRPD, ¹H ЯМР, DSC, TGA и DVS.

[00324] Дифрактограмма XRPD сокристалла, полученная на дифрактометре PANalytical Empyrean в режиме отражения, показана на фигуре 6. Положения пиков,

значения высоты пиков и значения относительной интенсивности пиков на дифрактограмме XRPD перечислены в таблице 7.

[00325] Таблица 7. Пики XRPD сокристалла типа А на основе лимонной кислоты

Положение [°2-тета]	Высота [импульсы]	Относительная интенсивность [%]
3,3	320,80	5,09
5,8	6307,39	100,00
8,0	147,68	2,34
8,6	424,08	6,72
9,1	322,42	5,11
11,3	289,23	4,59
11,5	340,65	5,40
12,6	294,33	4,67
13,2	169,35	2,68
14,3	101,97	1,62
15,2	124,86	1,98
15,9	923,05	14,63
16,8	140,87	2,23
17,4	297,53	4,72
18,2	531,02	8,42
18,8	198,90	3,15
19,3	1544,98	24,49
20,2	80,24	1,27
21,2	609,69	9,67
22,6	1088,07	17,25
23,1	3138,13	49,75
23,9	86,31	1,37
25,3	86,80	1,38
25,5	95,20	1,51
27,5	38,04	0,60
28,2	320,14	5,08
29,0	248,48	3,94
30,7	45,88	0,73
32,0	19,96	0,32
34,0	72,44	1,15
34,9	123,55	1,96
36,2	42,49	0,67
38,3	75,74	1,20
39,1	49,74	0,79

[00326] Спектр ^1H ЯМР сокристалла, взятый в CD_3OD , показан на фигуре 7. Интеграции пиков в спектре ^1H ЯМР выявили молярное соотношение 1:0,5 между соединением 1 и лимонной кислотой. Частичный ^1H ЯМР (CD_3OD) δ 8,46-8,42 (m, 1H), 8,00-7,95 (m, 1H), 7,63-7,61 (m, 1H), 2,93 (d, J=16 Гц, 1H), 2,81 (d, J=16 Гц, 1H) ppm.

[00327] Термограммы DSC и TGA сокристалла показаны на фигуре 8. Анализ DSC проводили с помощью Q2000 DSC от TA Instruments в завальцованном алюминиевом тигле. Температуру и тепловой поток калибровали по плавлению индия. Анализ DSC

проводили в температурном диапазоне от комнатной температуры до необходимой температуры при скорости изменения температуры 10°C в минуту с использованием N_2 в качестве продувочного газа. TGA проводили при скорости изменения температуры от к. т. до необходимой температуры, составляющей $10^{\circ}\text{C}/\text{мин.}$, в открытом алюминиевом тигле с использованием Q5000 TGA от TA Instruments с N_2 в качестве продувочного газа. Термограмма DSC содержит эндотермический пик, характеризующийся температурой начала фазового перехода $171,5^{\circ}\text{C}$. Термограмма TGA указывает на потерю веса $3,5\%$ вплоть до 120°C .

[00328] Гигроскопичность сокристалла определяли с помощью анализа DVS при 25°C в диапазоне относительной влажности $0-95\%$. График изотермы DVS показан на фигуре 9 и указывает на поглощение воды $0,5\%$ при относительной влажности 80% , что указывает на то, что сокристалл на основе лимонной кислоты является незначительно гигроскопичным. Анализ XRPD материала, оставшегося после анализа DVS, подтверждал, что не происходило изменения формы.

[00329] Пример 12

[00330] Анализ рентгеновской дифракции монокристаллов сокристалла типа А соединения 1 и лимонной кислоты

[00331] Монокристаллы сокристалла типа А на основе лимонной кислоты, подходящие для определения структуры, получали путем медленного охлаждения раствора соединения 1 и безводной лимонной кислоты в *n*-бутаноле/гептанах ($1/3$, об./об.). Подробности эксперимента были следующими: $12,5$ мг соединения 1 и $6,1$ мг безводной лимонной кислоты отвешивали во флакон объемом 3 мл. $1,2$ мл растворителя (*n*-бутанол/гептаны, $1/3$ об./об.) добавляли во флакон и смесь уравнивали при 45°C с образованием суспензии, которую фильтровали (PTFE-мембрана $0,45$ мкм) в два флакона объемом 3 мл. Зерна сокристалла типа А на основе лимонной кислоты добавляли к насыщенным растворам, которые затем охлаждали от 45°C до 5°C при скорости $0,01^{\circ}\text{C}/\text{мин.}$ (в течение 4000 мин.). Через пять суток получали иглоподобные кристаллы сокристалла типа А на основе лимонной кислоты.

[00332] Данные по интенсивности рентгеновских лучей собирали при $290(2)$ К с использованием дифрактометра Bruker D8 ADVANCE (излучение $\text{Mo K}\alpha$, $\lambda=0,71073$ Å). Прямые методы разрешения структуры, вычисления разности Фурье и уточнение методом наименьших квадратов по полной матрице относительно F2 проводили с использованием SHELXTL (Sheldrick G M. A short history of SHELX. Acta Crystallogr A, **2008**, 64: 112-122) и OLEX2 (O. V. Dolomanov, L. J. Bourhis, R. J. Gildea, J. A. K. Howard and H. Puschmann. «OLEX2: a complete structure solution, refinement and analysis program». J. Appl. Cryst. **2009**, 42, 339-341). Молекулярные графики создавали в соответствии с Diamond (Brandenburg, K. DIAMOND, **1999**, Crystal Impact GbR, Bonn, Germany) и Mercury (Macrae, C. F., Edgington, P. R., McCabe, P., Pidcock, E., Shields, G. P., Taylor, R., Towler, M. & van de Streek, J. J. Appl. Cryst. 2006, 39, 453-457).

[00333] Монокристаллическая структура сокристалла типа А на основе лимонной

кислоты была успешно получена. Данные о кристаллах и уточнение структуры приведены в таблице 8. Изображение ORTEP кристаллической структуры показано на фигуре 10, а элементарная ячейка показана на фигуре 11. В кристаллической структуре молярное соотношение соединения 1:лимонная кислота: H₂O составляет 2:1:1. На элементарную ячейку приходится четыре молекулы соединения 1, две молекулы лимонной кислоты и две молекулы воды.

[00334] **Таблица 8.** Данные о кристаллах и уточнение структуры для монокристалла сокристалла типа А на основе лимонной кислоты

Идентификационный код	CP8338A	
Эмпирическая формула	C ₃₄ H ₃₆ Cl ₂ F ₁₂ N ₁₂ O ₈	
Молекулярная масса по формуле соединения	1039,65	
Температура	290(2) К	
Длина волны	0,71073 Å	
Кристаллическая система, пространственная группа	Триклинная	<i>P</i> 1
Параметры элементарной ячейки	$a = 6,8548(10) \text{ \AA}$ $b = 16,148(2) \text{ \AA}$ $c = 21,388(3) \text{ \AA}$	$\alpha = 76,223(4) \text{ град.}$ $\beta = 89,131(4) \text{ град.}$ $\gamma = 79,087(4) \text{ град.}$
Объем	2256,7(6) Å ³	
Z, рассчитанная плотность	2	1,530 Мг/м ³
Коэффициент поглощения	0,255 мм ⁻¹	
<i>F</i> (000)	1060	
Размер кристалла	0,23 x 0,16 x 0,13 мм ³	
Диапазон тета для сбора данных	2,59—25,06 град.	
Ограничивающие показатели	$-8 \leq h \leq 8$ $-19 \leq k \leq 19$ $-25 \leq l \leq 25$	
Собранные/уникальные отражения	46324 / 14971 [<i>R</i> (int) = 0,0442]	
Полнота	97,9%	
Метод уточнения	Наименьшие квадраты по полной матрице относительно <i>F</i> ²	
Данные/ограничения/параметры	14971 / 52 / 881	
Критерий согласия по <i>F</i> ²	1,153	
Конечные <i>R</i> -факторы [<i>I</i> >2σ(<i>I</i>)]	<i>R</i> ₁ = 0,1214	w <i>R</i> ₂ = 0,2825
Самая большая разность: пик и впадина	0,845 и -0,834 e·Å ⁻³	
Параметр абсолютной структуры	0,40(14)	

[00335] Пример 13

[00336] Получение и определение характеристик сокристалла типа А соединения 1 и малеиновой кислоты

[00337] Соединение 1 (100,4 мг) и малеиновую кислоту (28,3 мг) растворяли в ацетоне (2,0 мл) и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в

течение одних суток, в течение которых образовывался осадок. Осадок выделяли и высушивали на воздухе при комнатной температуре с получением сокристалла типа А соединения 1 и малеиновой кислоты. Сокристалл анализировали посредством анализа XRPD, ^1H ЯМР, DSC, TGA и DVS.

[00338] Дифрактограмма XRPD сокристалла, полученная на дифрактометре PANalytical Empyrean в режиме отражения, показана на фигуре 12. Положения пиков, значения высоты пиков и значения относительной интенсивности пиков на дифрактограмме XRPD перечислены в таблице 9.

[00339] **Таблица 9.** Пики XRPD сокристалла типа А на основе малеиновой кислоты

Положение [$^{\circ}$ 2-тета]	Высота [импульсы]	Относительная интенсивность [%]
5,9	1016,70	96,62
8,1	1052,24	100,00
8,8	50,23	4,77
12,2	128,67	12,23
13,4	177,56	16,87
14,1	187,79	17,85
14,6	145,97	13,87
15,0	365,04	34,69
15,2	384,90	36,58
16,9	314,16	29,86
17,8	750,78	71,35
18,5	694,00	65,96
19,5	136,27	12,95
20,3	85,97	8,17
21,1	228,41	21,71
21,8	191,44	18,19
22,7	145,37	13,82
23,4	294,84	28,02
24,7	89,70	8,52
26,1	146,52	13,93
26,4	180,26	17,13
26,9	230,07	21,87
28,2	218,34	20,75
29,0	98,38	9,35
36,9	26,92	2,56

[00340] Спектр ^1H ЯМР сокристалла, взятый в CD_3OD , показан на фигуре 13. Интеграции пиков в спектре ^1H ЯМР выявили молярное соотношение приблизительно 1:1,1 между соединением 1 и малеиновой кислотой, что позволяет предположить, что соотношение соединения 1 и малеиновой кислоты в сокристалле составляет 1:1. Частичный ^1H ЯМР (CD_3OD) δ 8,45-8,41 (m, 1H), 8,01-7,96 (m, 1H), 7,67-7,62 (m, 1H), 6,31 (s, 2H).

[00341] Термограммы DSC и TGA сокристалла показаны на фигуре 14. Анализ DSC проводили с помощью Q2000 DSC от TA Instruments в завальцованном алюминиевом

тигле. Температуру и тепловой поток калибровали по плавлению индия. Анализ DSC проводили в температурном диапазоне от комнатной температуры до необходимой температуры, при этом скорость изменения температуры составляла 10°C в минуту при использовании N_2 в качестве продувочного газа. TGA проводили при скорости изменения температуры от к. т. до необходимой температуры, составляющей $10^{\circ}\text{C}/\text{мин.}$, в открытом алюминиевом тигле с использованием Q5000 TGA от TA Instruments с N_2 в качестве продувочного газа. Термограмма DSC содержит два эндотермических пика, характеризующихся температурой начала фазового перехода $91,2^{\circ}\text{C}$ и $128,4^{\circ}\text{C}$. Термограмма TGA указывает на потерю веса 2,5% вплоть до 115°C .

[00342] Гигроскопичность сокристалла определяли с помощью анализа DVS при 25°C в диапазоне относительной влажности 0-95%. График изотермы DVS показан на фигуре 15 и указывает на поглощение воды 2,0% при относительной влажности 80%, что указывает на то, что сокристалл на основе малеиновой кислоты является незначительно гигроскопичным. Анализ XRPD материала, оставшегося после анализа DVS, подтверждал, что не происходило изменения формы.

[00343] Пример 14

[00344] Получение и определение характеристик сокристалла типа А соединения 1 и лимонной кислоты

[00345] В реактор объемом 100 л загружали 1,5 кг (7,9 моль) безводной лимонной кислоты и 31,0 кг ацетона. Смесь перемешивали при $20-30^{\circ}\text{C}$ до полного растворения лимонной кислоты (~30-90 мин.) и полученный раствор переносили в реактор объемом 500 л. Реактор объемом 100 л промывали дополнительными 5,0 кг ацетона, который затем добавляли в реактор объемом 500 л. Соединение 1 (6,73 кг, 16,2 моль), полученное как описано в примере 10, добавляли в реактор и смесь перемешивали при $20-30^{\circ}\text{C}$ до полного растворения соединения 1 (~1 ч.). После перемешивания в течение дополнительных 1-2 часов при $20-30^{\circ}\text{C}$ 75,0 г очищенной воды добавляли в реактор. н-Гептан (13,0 кг) добавляли в реактор в течение периода 1 час, а затем добавляли зерна кристаллов сокристалла типа А на основе лимонной кислоты (46 г). Смесь перемешивали в течение 1-2 часов при $20-30^{\circ}\text{C}$, а затем добавляли дополнительное количество н-гептана (104,0 кг) в течение периода 2-4 часов.

[00346] Полученную смесь перемешивали в течение дополнительных 2-3 часов при $20-30^{\circ}\text{C}$, а затем реактор охлаждали до $10-20^{\circ}\text{C}$. Смесь измельчали во влажном состоянии (7900 об./мин.) при $10-20^{\circ}\text{C}$. Смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали с помощью 7 кг раствора ацетона/н-гептана (7 объемов/25 объемов), а затем высушивали в течение 10-20 часов при $\leq 30^{\circ}\text{C}$ с получением 7,15 кг сокристалла типа А на основе лимонной кислоты. Характеристики выделенного сокристалла определяли с помощью элементного анализа, анализа ^1H ЯМР, анализа ^{13}C ЯМР, анализа FTIR, спектроскопии в УФ/видимой области, анализа XRPD, анализа DSC, анализа TGA и анализа HPLC.

[00347] Результаты элементного анализа сокристалла приведены в таблице 10. Измеренная элементная композиция соответствует теоретической композиции, как

определено из химической формулы $C_{34}H_{36}Cl_2F_{12}N_{12}O_8$, на основе молярного соотношения 2:1:1 соединение 1:лимонная кислота: H_2O .

[00348] **Таблица 10.** Элементный анализ сокристалла типа А на основе лимонной кислоты

Элемент	Теоретическое значение	Наблюдаемое значение
Углерод	39,28%	39,10%
Водород	3,49%	3,54%
Азот	16,17%	15,64%

[00349] Спектры 1H и ^{13}C ЯМР сокристалла, взятого в CD_3OD , показаны на фигурах 16 и 17 соответственно. Интеграции пиков в спектре 1H ЯМР выявили молярное соотношение 1:0,5 между соединением 1 и лимонной кислотой. Частичный 1H ЯМР (CD_3OD) δ 8,43-8,40 (m, 1H), 7,98-7,93 (m, 1H), 7,61-7,59 (m, 1H), 2,91 (d, J=16 Гц, 1H), 2,79 (d, J=16 Гц, 1 H) ppm.

[00350] Спектр FTIR сокристалла, полученный на спектрометре Nicolet IS10 FTIR, показан на фигуре 18. Спектр FTIR получали на твердом материале с использованием устройства с нарушенным полным отражением. Спектр включает полосы при 1653, 1590, 1549, 1271 и 1143 cm^{-1} .

[00351] Спектр в УФ/видимой области сокристалла, полученный на спектрофотометре Agilent 8453 при концентрации 5,2 мкг/мл в ацетонитриле, показан на фигуре 19. Спектр имеет полосы поглощения с максимумами при 204 нм, 216 нм и 281 нм.

[00352] Дифрактограмма XRPD сокристалла, полученная при комнатной температуре в режиме отражения на дифрактометре Bruker D8 Advance, показана на фигуре 20. Положения пиков, значения высоты пиков и значения относительной интенсивности пиков на дифрактограмме XRPD перечислены в таблице 11.

[00353] **Таблица 11.** Пики XRPD сокристалла типа А на основе лимонной кислоты

Положение [$^{\circ}2$ -тета]	Высота [импульсы]	Относительная интенсивность [%]
5,7	41917	100,0
6,1	355	0,8
7,8	323	0,8
8,4	1348	3,2
9,0	1084	2,6
11,3	1059	2,5
11,4	1144	2,7
12,5	983	2,3
13,1	477	1,1
13,6	249	0,6
13,8	173	0,4
14,2	579	1,4
15,1	317	0,8
15,8	3288	7,8
16,3	90,6	0,2
16,7	441	1,1
17,2	1104	2,6

18,1	1502	3,6
18,7	866	2,1
19,2	4667	11,1
20,1	300	0,7
21,1	1689	4,0
21,7	97,3	0,2
22,5	4164	9,9
23,0	12972	30,9
23,8	174	0,4
24,7	212	0,5
24,7	173	0,4
25,2	140	0,3
25,4	308	0,7
25,9	242	0,6
26,4	159	0,4
26,7	223	0,5
27,4	217	0,5
28,1	1306	3,1
28,8	777	1,9
29,9	164	0,4
30,6	190	0,5
30,9	74,2	0,2
31,5	66,7	0,2
32,0	89,3	0,2
33,8	250	0,6
34,2	203	0,5
34,8	423	1,0
35,3	96,6	0,2
36,2	216	0,5
36,6	107	0,3
37,2	53,6	0,1
38,0	145	0,3
38,1	212	0,5
39,0	242	0,6
39,6	89,9	0,2

[00354] Термограмма DSC сокристалла показана на фигуре 21. Анализ DSC проводили на приборе TA Q20 DSC со скоростью изменения температуры 10,0°C/минута и с использованием N₂ в качестве продувочного газа. Термограмма содержит эндотермический пик, характеризующийся температурой начала фазового перехода 170,6°C и температурой пика 173,0°C.

[00355] Кривая TGA сокристалла показана на фигуре 22. TGA проводили на системе TA Q5000 IR TGA со скоростью изменения температуры 10°C/минута и с использованием N₂ в качестве продувочного газа. Сокристалл продемонстрировал потерю веса 1,692% вплоть до 136,06°C. Быструю потерю веса наблюдали при значениях более примерно 165°C, что, как полагают, является результатом разложения.

[00356] Профиль чистоты сокристалла определяли с помощью анализа HPLC

(способ 1). Концентрации (вес/вес %) соединений 2-7 и общее количество примесей представлены в таблице 12. Концентрации (вес/вес %) определяли по площади пика HPLC исходя из предположения, что соединения 1-7 имеют относительный коэффициент чувствительности детектора, составляющий 1. Концентрация (вес/вес %) каждого соединения, приведенного в таблице 12, соответствует площади пика HPLC, соответствующей соединению, в виде доли в процентах от общей площади пика, соответствующей соединению 1 и любым органическим примесям. Концентрация (вес/вес %) всех примесей, приведенных в таблице 12, соответствует общей площади пика HPLC, соответствующей органическим примесям (соединения 2-7), в виде доли в процентах от общей площади пика, соответствующей соединению 1 и любым органическим примесям. Стереоизомеры соединения 1 (соединения 8 и 9) совместно элюируют с соединением 1 в условиях способа 1 HPLC и, следовательно, не включают в концентрацию всех примесей.

[00357] **Таблица 12.** Анализ партии сокристаллов на основе лимонной кислоты с помощью способа 1 HPLC

Соединение	Результат (вес/вес %)
Соединение 3	Не обнаружено
Соединение 4	<0,05%
Соединение 6	<0,05%
Соединение 5	0,12%
Соединение 7	<0,05%
Соединение 2	<0,05%
Общее содержание примесей	0,12%

[00358] Стереохимическую чистоту сокристалла определяли с помощью анализа HPLC (способ 2). Концентрации (вес/вес %) соединений 8 и 9 представлены в таблице 13. Концентрации (вес/вес %) определяли с помощью площади пика HPLC, исходя из предположения, что соединения 1, 8 и 9 имеют относительный коэффициент чувствительности детектора, составляющий 1. Концентрации (вес/вес %) соединений 8 и 9, приведенные в таблице 13, соответствуют площади пика HPLC, соответствующей соединению, в виде доли в процентах от общей площади пика, соответствующей соединениям 1, 8 и 9.

[00359] **Таблица 13.** Анализ партии сокристаллов на основе лимонной кислоты с помощью способа 2 HPLC

Соединение	Результат (вес/вес %)
Соединение 8	0,33%
Соединение 9	<0,05%

[00360] Пример 15

[00361] Получение сокристалла типа А соединения 1 и лимонной кислоты

[00362] В реактор объемом 30 л (реактор 1) загружали 1,2 кг соединения 1 (2,9 моль) и 1,87 кг ацетона и полученную смесь перемешивали в течение 0,5 часа при 25-28°C. Во второй реактор (реактор 2) загружали 297,9 г моногидрата лимонной кислоты (1,42 моль) и 674 г ацетона и полученную смесь перемешивали в течение 0,5 часа при 25-28°C. Половину содержимого реактора 2 переносили в реактор 1 при 37-43°C, а затем зерна кристаллов сокристалла типа А на основе лимонной кислоты (6 г) добавляли в

реактор 1. Полученную смесь в реакторе 1 перемешивали в течение 1,5 часа при 37-43°C. Оставшееся содержимое реактора 2 переносили в реактор 1 в течение периода 0,5-1,5 часа при 37-43°C, а затем н-гептан (6690 г) добавляли в реактор 1 в течение периода 2,5 часа при 37-43°C. Реактор 1 охлаждали до 8-12°C в течение периода 2,5 часа и продолжали перемешивание в течение 1-3 часов при 8-12°C.

[00363] Затем реакцию смесь в реакторе 1 фильтровали в атмосфере азота и осадок на фильтре промывали с помощью 2800 мл раствора ацетон/н-гептан (1/3 об./об.). Осадок на фильтре высушивали под вакуумом в течение 16-48 часов при 25-30°C с получением 1430 г сокристалла типа А на основе лимонной кислоты в виде белого твердого вещества.

[00364] Пример 16

[00365] Получение и определение характеристик свободной формы типа А соединения 1

[00366] Соединение 1 (450,0 г), полученное, как описано в примере 10, растворяли в 1,0 л этилацетата при 70-80°C. 4,0 л н-гептана добавляли по каплям в раствор при 70-80°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали до 0-10°C в течение 3 ч., а затем перемешивали в течение 16 ч. при 0-10°C. Полученную суспензию фильтровали и влажный осадок высушивали при 40-45°C в течение 16 ч. с получением 400 г сухого осадка кристаллической свободной формы типа А. Характеристики выделенного кристаллического материала определяли с помощью элементного анализа, анализа XRPD, анализа DSC, анализа TGA и анализа HPLC.

[00367] Результаты элементного анализа приведены в таблице 14. Измеренная элементная композиция соответствует теоретической композиции, как определено из химической формулы $C_{14}H_{13}ClF_6N_6$.

[00368] **Таблица 14.** Элементный анализ свободной формы типа А

Элемент	Наблюдаемое значение
Углерод	40,42
Водород	3,322
Азот	19,70

[00369] Дифрактограмма XRPD свободной формы типа А, полученная при комнатной температуре в режиме отражения на дифрактометре Bruker D8 Advance, показана на фигуре 23. Положения пиков, значения высоты пиков и значения относительной интенсивности пиков на дифрактограмме XRPD перечислены в таблице 15.

[00370] **Таблица 15.** Пики XRPD свободной формы типа А

Положение [°2-тета]	Высота [импульсы]	Относительная интенсивность [%]
5,8	268	4,2
7,8	124	2,0
8,4	642	10,1
9,3	298	4,7
9,8	1213	19,1
11,0	247	3,9

11,7	3674	58,0
12,8	1736	27,4
14,2	2609	41,2
15,7	309	4,9
16,1	943	14,9
16,5	538	8,5
17,5	609	9,6
17,8	6336	100,0
18,2	379	6,0
18,8	1056	16,7
19,0	325	5,1
19,5	817	12,9
19,8	1553	24,5
20,0	926	14,6
20,7	2288	36,1
21,8	3273	51,7
22,2	1281	20,2
22,8	500	7,9
23,1	381	6,0
23,6	804	12,7
24,1	337	5,3
24,7	707	11,2
25,0	1517	23,9
25,6	209	3,3
26,0	282	4,4
26,2	243	3,8
26,8	592	9,3
27,4	305	4,8
27,8	290	4,6
27,9	383	6,0
28,2	249	3,9
28,5	455	7,2
28,9	373	5,9
29,9	137	2,2
30,5	106	1,7
31,0	408	6,4
31,1	518	8,2
32,1	105	1,7
32,3	158	2,5
33,0	186	2,9
33,5	66	1,0
33,9	118	1,9
34,0	275	4,3
34,4	78	1,2
35,1	54	0,9
36,3	122	1,9
36,8	103	1,6
37,3	56	0,9

38,8	58	0,9
39,4	86	1,4
39,4	76	1,2

[00371] Термограмма DSC свободной формы типа А показана на фигуре 24. Анализ DSC проводили на приборе TA Q20 DSC со скоростью изменения температуры 10,0°C/минута и с использованием N₂ в качестве продувочного газа. Термограмма содержит эндотермический пик, характеризующийся температурой начала фазового перехода 221,9°C и температурой пика 223,1°C.

[00372] Кривая TGA свободной формы типа А показана на фигуре 25. TGA проводили на системе TA Q5000 IR TGA со скоростью изменения температуры 10°C/минута и с использованием N₂ в качестве продувочного газа. Кривая демонстрирует потерю веса 0,011%.

[00373] Профиль чистоты свободной формы типа А определяли посредством анализа HPLC (способ 1). Концентрации (вес/вес %) соединений 2-7 и общее количество примесей представлены в таблице 16. Концентрации (вес/вес %) определяли по площади пика HPLC исходя из предположения, что соединения 1-7 имеют относительный коэффициент чувствительности детектора, составляющий 1. Концентрация (вес/вес %) каждого соединения, приведенного в таблице 16, соответствует площади пика HPLC, соответствующей соединению, в виде доли в процентах от общей площади пика, соответствующей соединению 1 и любым органическим примесям. Концентрация (вес/вес %) всех примесей, приведенных в таблице 16, соответствует общей площади пика HPLC, соответствующей органическим примесям (соединения 2-7), в виде доли в процентах от общей площади пика, соответствующей соединению 1 и любым органическим примесям. Стереоизомеры соединения 1 (соединения 8 и 9) совместно элюируют с соединением 1 в условиях способа 1 HPLC и, следовательно, не включают в концентрацию всех примесей.

[00374] **Таблица 16.** Анализ партии свободной формы типа А посредством способа 1 HPLC

Соединение	Результат (вес/вес %)
Соединение 3	
Соединение 4	
Соединение 6	0,05%
Соединение 5	0,12%
Соединение 7	
Соединение 2	0,10%
Общее содержание примесей	0,27%

[00375] Стереохимическую чистоту свободной формы типа А определяли с помощью анализа HPLC (способ 2). Концентрации (вес/вес %) соединений 8 и 9 представлены в таблице 17. Концентрации (вес/вес %) определяли с помощью площади пика HPLC, исходя из предположения, что соединения 1, 8 и 9 имеют относительный коэффициент чувствительности детектора, составляющий 1. Концентрации соединений 8 и 9, приведенные в таблице 17, соответствуют площади пика HPLC, соответствующей

соединению, в виде доли в процентах от общей площади пика, соответствующей соединениям 1, 8 и 9.

[00376] **Таблица 17.** Анализ партии свободной формы типа А посредством способа 2 HPLC

Соединение	Результат (вес/вес %)
Соединение 8	0,33%
Соединение 9	Не обнаружено

[00377] Пример 17

[00378] Анализ рентгеновской дифракции монокристаллов свободной формы типа А соединения 1

[00379] Бесцветные игловидные монокристаллы соединения 1 перекристаллизовали из смеси дихлорметана и толуола путем медленного выпаривания.

[00380] Подходящий кристалл ($0,55 \times 0,17 \times 0,11 \text{ мм}^3$) выбирали и устанавливали на нейлоновую петлю с маслом Paratone. Данные собирали с использованием дифрактометра Bruker APEX-II CCD, оснащенного низкотемпературным устройством Oxford Cryosystems, работающим при $T=173(2) \text{ К}$.

[00381] Данные измеряли с использованием сканирований ω и ϕ $1,00^\circ$ на рамку считывания в течение 30,00 с использованием излучения $\text{CuK}\alpha$ (герметичная трубка, 40 кВ, 30 мА). Общее количество прогонов и изображений было основано на стратегическом вычислении из программы COSMO (BRUKER, V1.61, 2009). Фактически достигнутое разрешение составляло $\Theta=72,008$.

[00382] Параметры ячейки были получены с использованием программного обеспечения SAINT (Bruker, V8.34A, 2013) и уточнены с использованием SAINT (Bruker, V8.34A, 2013) на 9424 отражениях, 34 из наблюдаемых отражений.

[00383] Сокращение данных выполняли с использованием программного обеспечения SAINT (Bruker, V8.34A, 2013), которое корректировало поляризацию Лоренца. Конечная полнота от 100,00 до 72,008 в Θ . Коэффициент поглощения (μ) данного материала составляет 2,490, а минимальное и максимальное значения пропускания составляют 0,5542 и 0,7536.

[00384] Структура была разрешена прямыми методами с использованием программного обеспечения для решения структуры ShelXS (Sheldrick G M. A short history of SHELX. Acta Crystallogr A, **2008**, 64: 112-122) и была уточнена методом наименьших квадратов с использованием версии 2014/6 XL (Sheldrick G M. A short history of SHELX. Acta Crystallogr A, **2008**, 64: 112-122).

[00385] Структура была разрешена в пространственной группе C2221 (№ 20). Все атомы, не являющиеся водородом, уточнены анизотропно. Положения атомов водорода вычисляли геометрически и уточняли с использованием модели «наездника», за исключением тех, которые находятся на гетероатомах. Они были обнаружены с помощью разностных методов Фурье и уточнены изотропно.

Структура, уточненная методом наименьших квадратов относительно F2, ShelXL-97, включенная в Olex2 (O. V. Dolomanov, L. J. Bourhis, R. J. Gildea, J. A. K. Howard and H.

Puschmann. «OLEX2: a complete structure solution, refinement and analysis program». J. Appl. Cryst. **2009**, 42, 339-341). Все атомы Н были размещены в вычисленных положениях и уточнены с использованием модели «наездника».

[00386] Параметр Флэка был уточнен до значения 0,025(5), что подтверждает абсолютную стереохимию. Определение абсолютной структуры с использованием байесовской статистики по разностям в соответствии с Бийво (Bijvoet differences) с использованием программы в рамках PLATON (A.L. Spek, Single-crystal structure validation with the program PLATON, J. Appl. Cryst., (2003), 36, 7-13) также демонстрировало на основании данного сравнения, что авторы настоящего изобретения получали правильный энантиомер.

[00387] Данные о кристаллах перечислены в таблице 18. Изображение ORTEP кристаллической структуры показано на фигуре 26, а элементарная ячейка показана на фигуре 27. Смоделированная на основании данных интенсивности монокристалла порошковая рентгеновская дифрактограмма соответствует дифрактограмме XRPD свободной формы типа А, как описано в примере 17.

[00388] **Таблица 18.** Данные о кристаллах для монокристалла свободной формы типа А

Формула	$C_{28}H_{26}Cl_2F_{12}N_{12}$
Молекулярная масса по формуле соединения	829,51
Кристаллическая система	Орторомбическая
Пространственная группа	$C222_1$ (№ 20)
Параметры элементарной ячейки	$a=13,6484(3) \text{ \AA}$ $b=18,6176(4) \text{ \AA}$ $c=29,1682(6) \text{ \AA}$ $\alpha=\beta=\gamma=90^\circ$
Объем	$7411,7(3) \text{ \AA}^3$
Температура	173(2) K
Z	8
Z'	1
μ (CuKα)	$2,490 \text{ мм}^{-1}$
Измеренные отражения	27896
Независимые отражения	7202
wR_2 (все данные)	0,0859
R_1	0,0334

[00389] Пример 18

[00390] Получение и определение характеристик свободной формы типа В соединения 1

[00391] Во флакон объемом 20 мл загружали 100 мг соединения 1 (свободная форма типа А) и 1 мл метилизобутилкетона с образованием раствора. По каплям добавляли гептан (15 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 90 минут, во время которых образовывался осадок. Осадок выделяли и высушивали с получением свободной формы типа В соединения 1. Свободную форму типа В анализировали с помощью анализа XRPD, DSC и TGA.

[00392] Дифрактограмма XRPD свободной формы типа В, полученная на дифрактометре PANalytical Empyrean в режиме отражения, показана на фигуре 28. Положения пиков, значения высоты пиков и значения относительной интенсивности пиков на дифрактограмме XRPD перечислены в таблице 19.

[00393] **Таблица 19.** Пики XRPD свободной формы типа В

Положение [°2-тета]	Высота [импульсы]	Относительная интенсивность [%]
6,0	852	4,3
9,3	140	0,7
11,9	19684	100,0
12,8	386	2,0
13,2	1609	8,2
14,4	437	2,2
15,5	1060	5,4
16,4	229	1,2
17,8	5904	30,0
18,6	1016	5,2
19,0	218	1,1
20,3	212	1,1
20,8	1684	8,6
21,8	601	3,1
22,1	686	3,5
22,4	498	2,5
22,8	408	2,1
23,2	2007	10,2
23,9	6622	33,6
25,2	966	4,9
25,8	257	1,3
26,2	392	2,0
26,5	2280	11,6
28,3	962	4,9
29,7	283	1,4
29,9	233	1,2
30,2	435	2,2
31,3	382	1,9
32,4	305	1,65
32,7	244	1,2

[00394] Термограммы DSC и TGA свободной формы типа В показаны на фигуре 29. Анализ DSC проводили с помощью Q2000 DSC от TA Instruments в завальцованном алюминиевом тигле. Анализ DSC проводили в температурном диапазоне от комнатной температуры до 300°C при скорости изменения температуры 10°C в минуту с использованием N₂ в качестве продувочного газа. Проводили TGA при скорости изменения температуры от к. т. до 350°C, составляющей 10°C/мин., в открытом платиновом тигле с использованием Q5000 TGA от TA Instruments с N₂ в качестве продувочного газа. Термограмма DSC содержит эндотермический пик,

характеризующийся температурой начала фазового перехода 221,5°C. Термограмма TGA указывает на потерю веса 2,3% вплоть до 150°C.

[00395] Пример 19

[00396] Анализ рентгеновской дифракции монокристаллов свободной формы типа В соединения 1

[00397] Монокристаллы, подходящие для определения структуры, получали посредством диффузии паров в системе соразтворителей THF/гептан (1/3, об./об.). Свободную форму типа А соединения 1 (21,0 мг) отвешивали во флакон объемом 3 мл с добавлением 0,5 мл соразтворителей THF/гептан (1/3, об./об.). Раствор фильтровали нейлоновым фильтром (0,45 мкм) и собирали в три флакона объемом 4 мл. Во флаконы добавляли гранулы свободной формы типа В. Содержимое флаконов помещали во флакон объемом 20 мл (с 4 мл гептана в качестве антирастворителя) и флакон объемом 20 мл закрывали. Флаконы хранили при комнатной температуре и обеспечивали диффундирование гептана в раствор THF/гептан. Через трое суток получали кристаллы пластинчатой формы свободной формы типа В.

[00398] Данные по интенсивности рентгеновских лучей для кристаллов призматической формы собирали при 290(2) К с использованием дифрактометра Bruker D8 ADVANCE (излучение Mo K α , $\lambda=0,71073$ Å). Дифрактограмму XRPD оригинального образца свободной формы типа В получали с помощью системы XPERT-3 Empyrean при к. т.

[00399] Прямые методы разрешения структуры, вычисления разности Фурье и уточнение методом наименьших квадратов по полной матрице относительно F2 проводили с использованием SHELXTL (Sheldrick G M. A short history of SHELX. Acta Crystallogr A, **2008**, 64: 112-122) и OLEX2 (O. V. Dolomanov, L. J. Bourhis, R. J. Gildea, J. A. K. Howard and H. Puschmann. «OLEX2: a complete structure solution, refinement and analysis program». J. Appl. Cryst. **2009**, 42, 339-341). Молекулярные графики создавали в соответствии с Diamond (Brandenburg, K. DIAMOND, **1999**, Crystal Impact GbR, Bonn, Germany) и Mercury (Macrae, C. F., Edgington, P. R., McCabe, P., Pidcock, E., Shields, G. P., Taylor, R., Towler, M. & van de Streek, J. J. Appl. Cryst. 2006, 39, 453-457). Смоделированная диаграмма XRPD была выполнена в соответствии с Mercury (Macrae, C. F., Edgington, P. R., McCabe, P., Pidcock, E., Shields, G. P., Taylor, R., Towler, M. & van de Streek, J. J. Appl. Cryst. 2006, 39, 453-457).

[00400] Монокристаллическая структура свободной формы типа В была успешно определена. Было подтверждено, что свободная форма типа В представляет собой ангидрат и имеет восемь молекул соединения 1 на элементарную ячейку. Подробности данных о кристаллах и уточнение структуры приведены в таблице 20. Изображение ORTEP кристаллической структуры показано на фигуре 30, а элементарная ячейка показана на фигуре 31. Смоделированная на основании данных о монокристаллах дифрактограмма XRPD и экспериментальная дифрактограмма XRPD, полученная от оригинального образца свободной формы типа В хорошо согласовывались.

[00401] **Таблица 20.** Данные о кристаллах и уточнение структуры для монокристалла свободной формы типа В

Эмпирическая формула	$C_{14}H_{13}ClF_6N_6$
Молекулярная масса по формуле соединения	414,75
Температура	295(2) К
Длина волны	0,71073 Å
Кристаллическая система, пространственная группа	Моноклинная, $C2$
Параметры элементарной ячейки	$a = 18,712(5)$ Å $b = 13,629(4)$ Å $c = 15,527(4)$ Å $\alpha = 90$ град. $\beta = 106,006(7)$ град. $\gamma = 90$ град.
Объем	3806,3 (17) Å ³
Z, рассчитанная плотность	8, 1,448 Мг/м ³
Коэффициент поглощения	0,268 мм ⁻¹
F(000)	1680
Размер кристалла	0,23 x 0,20 x 0,06 мм ³
Диапазон тета для сбора данных	2,30—27,61 град.
Ограничивающие показатели	$-24 \leq h \leq 24$ $-17 \leq k \leq 17$ $-20 \leq l \leq 20$
Собранные/уникальные отражения	29267 / 8664 [$R_{int} = 0,0270$]
Полнота	98,8%
Метод уточнения	Наименьшие квадраты по полной матрице относительно F^2
Данные/ограничения/параметры	8664 / 1 / 491
Критерий согласия по F^2	1,045
Конечные R-факторы [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0,0798$, $wR_2 = 0,2317$
Самая большая разность: пик и впадина	0,746 и -0,365 $e \cdot \text{Å}^{-3}$
Параметр абсолютной структуры	0,06(9)

[00402] Пример 20

[00403] Получение и определение характеристик свободной формы типа С соединения 1

[00404] Во флакон объемом 20 мл загружали 150 мг соединения 1 (свободная форма типа А) и 1,5 мл 1,4-диоксана с образованием раствора. По каплям добавляли воду (2,25 мл) и полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 3 суток. Твердый материал выделяли и высушивали с получением свободной формы типа С соединения 1. Свободную форму типа С анализировали с помощью анализа XRPD, DSC и TGA.

[00405] Дифрактограмма XRPD свободной формы типа С, полученная на дифрактометре PANalytical Empyrean в режиме отражения, показана на фигуре 32. Положения пиков, значения высоты пиков и значения относительной интенсивности пиков на дифрактограмме XRPD перечислены в таблице 21.

[00406] **Таблица 21.** Пики XRPD свободной формы типа С

Положение [°2-тета]	Высота [импульсы]	Относительная интенсивность [%]
8,6	7658	100,0
10,5	973	12,7
12,1	49	0,6
14,1	126	1,7
16,5	137	1,8
17,9	214	2,8
17,6	92	1,2
18,2	1444	18,9
19,6	158	2,1
20,2	782	10,2
21,1	5298	69,2
21,5	205	2,7
22,3	254	3,3
24,7	151	2,0
25,2	146	1,9
25,9	368	4,8
26,6	177	2,3
27,1	36	0,5
27,7	60	0,8
28,3	74	1,0
28,7	178	2,3
29,6	71	0,9
31,5	211	2,8
31,9	105	1,4
32,8	39	0,5
34,4	65	0,9
34,7	101	1,3
35,3	35	0,5
35,9	52	0,7
37,0	135	1,8
37,7	65	0,9
39,5	300	3,9

[00407] Термограммы DSC и TGA свободной формы типа С показаны на фигуре 33. Анализ DSC проводили с помощью Q2000 DSC от TA Instruments в завальцованном алюминиевом тигле. Анализ DSC проводили в температурном диапазоне от комнатной температуры до 300°C при скорости изменения температуры 10°C в минуту с использованием N₂ в качестве продувочного газа. Проводили TGA при скорости изменения температуры от к. т. до 350°C, составляющей 10°C/мин., в открытом платиновом тигле с использованием Q5000 TGA от TA Instruments с N₂ в качестве

продувочного газа. Термограмма DSC содержит эндотермические пики при 81,9°C (температура пика) и 221,3°C (температура начала фазового перехода). Термограмма TGA указывает на потерю веса 14,1% при 150°C.

[00408] Пример 21

[00409] Анализ рентгеновской дифракции монокристаллов свободной формы типа С соединения 1

[00410] Монокристаллы, подходящие для определения структуры, получали посредством медленного выпаривания в ACN/H₂O (4/1, об./об.). Свободную форму типа А соединения 1 (4,2 мг) и лимонную кислоту (2,1 мг) отвешивали во флакон объемом 3 мл и добавляли 0,5 мл ACN/H₂O (4/1, об./об.). Раствор фильтровали во флакон для монокристаллов и обеспечивали выпаривание растворителя. Через семь суток получали щепковидные кристаллы свободной формы типа С.

[00411] Данные по интенсивности рентгеновских лучей для кристаллов призматической формы собирали при 290(2) К с использованием дифрактометра Bruker D8 ADVANCE (излучение Mo K α , $\lambda=0,71073$ Å). Дифрактограмму XRPD оригинального образца свободной формы типа С получали с помощью системы XPERT-3 Empyrean при к. т.

[00412] Прямые методы разрешения структуры, вычисления разности Фурье и уточнение методом наименьших квадратов по полной матрице относительно F2 проводили с использованием SHELXTL (Sheldrick G M. A short history of SHELX. Acta Crystallogr A, **2008**, 64: 112-122) и OLEX2 (O. V. Dolomanov, L. J. Bourhis, R. J. Gildea, J. A. K. Howard and H. Puschmann. «OLEX2: a complete structure solution, refinement and analysis program». J. Appl. Cryst. **2009**, 42, 339-341). Молекулярные графики создавали в соответствии с Diamond (Brandenburg, K. DIAMOND, **1999**, Crystal Impact GbR, Bonn, Germany) и Mercury (Macrae, C. F., Edgington, P. R., McCabe, P., Pidcock, E., Shields, G. P., Taylor, R., Towler, M. & van de Streek, J. J. Appl. Cryst. 2006, 39, 453-457). Смоделированная диаграмма XRPD была выполнена в соответствии с Mercury (Macrae, C. F., Edgington, P. R., McCabe, P., Pidcock, E., Shields, G. P., Taylor, R., Towler, M. & van de Streek, J. J. Appl. Cryst. 2006, 39, 453-457).

[00413] Монокристаллическая структура свободной формы типа С была успешно определена. Было подтверждено, что свободная форма типа С представляет собой тригидрат, содержащий две молекулы соединения 1 и шесть молекул воды на элементарную ячейку. Подробности данных о кристаллах и уточнение структуры приведены в таблице 22. Изображение ORTEP кристаллической структуры показано на фигуре 34, а элементарная ячейка показана на фигуре 35. Смоделированная на основании данных о монокристаллах дифрактограмма XRPD и экспериментальная дифрактограмма XRPD, полученная от оригинального образца свободной формы типа С хорошо согласовывались.

[00414] **Таблица 22.** Данные о кристаллах и уточнение структуры для монокристалла свободной формы типа С

Эмпирическая формула	$C_{14}H_{19}ClF_6N_6O_3$	
Молекулярная масса по формуле соединения	468,80	
Температура	290(2) К	
Длина волны	0,71073 Å	
Кристаллическая система, пространственная группа	Моноклинная	$P2_1$
Параметры элементарной ячейки	$a = 10,407(7)$ Å $b = 6,961(5)$ Å $c = 14,575(10)$ Å	$\alpha = 90$ град. $\beta = 90,089(17)$ град. $\gamma = 90$ град.
Объем	1055,9(12) Å ³	
Z, рассчитанная плотность	2	1,474 Мг/м ³
Коэффициент поглощения	0,260 мм ⁻¹	
$F(000)$	480	
Размер кристалла	0,30 x 0,20 x 0,13 мм ³	
Диапазон тета для сбора данных	2,40—24,04 град.	
Ограничивающие показатели	$-11 \leq h \leq 10$ $-7 \leq k \leq 7$ $-16 \leq l \leq 15$	
Собранные/уникальные отражения	5180 / 2117 [R(int) = 0,0323]	
Полнота	70,8%	
Метод уточнения	Наименьшие квадраты по полной матрице относительно F^2	
Данные/ограничения/параметры	2117 / 2 / 275	
Критерий согласия по F^2	1,025	
Конечные R-факторы [I>2сигма(I)]	$R_1 = 0,0520$	$wR_2 = 0,1354$
Самая большая разность: пик и впадина	0,665 и -0,269 $e \cdot \text{Å}^{-3}$	
Параметр абсолютной структуры	-0,03(19)	

[00415] Пример 22

[00416] Получение и определение характеристик свободной формы типа D соединения 1

[00417] Свободную форму типа А соединения 1 (135,0 мг) суспендировали в 2,0 мл смеси 1,4-диоксан/гептан (4:1, об./об.). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 17 суток и твердый материал отделяли и высушивали на воздухе с получением свободной формы типа D соединения 1. Свободную форму типа D анализировали с помощью анализа XRPD, ¹H ЯМР, DSC и TGA.

[00418] Дифрактограмма XRPD свободной формы типа D, полученная на дифрактометре PANalytical Empyrean в режиме отражения, показана на фигуре 36. Положения пиков, значения высоты пиков и значения относительной интенсивности пиков на дифрактограмме XRPD перечислены в таблице 23.

[00419] **Таблица 23.** Пики XRPD свободной формы типа D

Положение [°2-тета]	Высота [импульсы]	Относительная интенсивность [%]
---------------------	-------------------	---------------------------------

8,6	1993	25,8
9,7	836	10,8
10,5	1821	23,5
11,4	610	7,9
13,6	112	1,5
15,6	2085	26,9
15,9	3906	50,5
16,7	5647	72,9
17,3	193	2,5
17,9	1637	21,2
19,6	1050	13,6
20,3	4116	53,2
21,2	6939	89,6
24,9	1743	22,5
25,4	672	8,7
26,6	3977	51,4
27,0	7741	100,0
27,9	421	5,4
29,2	884	11,4
31,2	400	5,2
31,4	373	4,8
32,0	1087	14,0
32,9	875	11,3
33,4	1256	16,2
35,0	181	2,3
36,2	168	2,2
36,7	1232	15,9
38,4	438	5,7
38,7	205	2,7

[00420] Термограммы DSC и TGA свободной формы типа В показаны на фигуре 37. Анализ DSC проводили с помощью Q2000 DSC от TA Instruments в завальцованном алюминиевом тигле. Анализ DSC проводили в температурном диапазоне от комнатной температуры до 300°C при скорости изменения температуры 10°C в минуту с использованием N₂ в качестве продувочного газа. Проводили TGA при скорости изменения температуры от к. т. до 350°C, составляющей 10°C/мин., в открытом платиновом тигле с использованием Q5000 TGA от TA Instruments с N₂ в качестве продувочного газа. Термограмма DSC содержит эндотермические пики при 79,7°C (температура пика) и 221,3°C (температура начала фазового перехода). Термограмма TGA указывает на потерю веса 12,48% при 150°C.

[00421] Спектр ¹H ЯМР свободной формы типа D, взятый в CD₃OD, показан на фигуре 38. Интеграции пиков в спектре ¹H ЯМР выявили, что свободная форма типа D представляет собой сольват с диоксаном, и что соединение 1 и диоксан присутствуют в молярном соотношении приблизительно 1,0:0,4. Частичный ¹H ЯМР (CD₃OD) δ 8,43-8,39 (m, 1H), 7,98-7,92 (m, 1H), 7,61-7,58 (m, 1H), 3,66 (s, 0,4H).

[00422] Пример 23

[00423] Дисперсия аморфного твердого вещества соединения 1

[00424] Получали 50:50 высушенную распылением дисперсию соединения 1 и НРМСАС (гидроксипропилметилцеллюлозы ацетат-сукцината). Раствор соединения 1 и НРМСАС в ацетоне высушивали распылением на Buchi В-290. После высушивания распылением дисперсию твердого вещества высушивали в течение ночи при 40°C с удалением остаточного растворителя. Анализ XRPD полученного материала выявил дифрактограмму, соответствующую аморфной форме. Материал определяли с помощью анализа DSC как монофазную дисперсию твердого вещества с единственной температурой стеклования ($T_g=84,6^\circ\text{C}$). Испытание на растворимость в имитированной текучей среде из кишечника продемонстрировало, что материал может поддерживать достаточное перенасыщение для достижения возможности воздействия *in vivo*.

[00425] Пример 24

[00426] Фармакокинетика твердых форм соединения 1 в плазме крови после однократного РО-введения самцам крыс Спрег-Доули

[00427] План клинического исследования. Двенадцать (12) самцов крыс Спрег-Доули (приобретенных у SLAC Laboratory Animal Co. LTD) рандомизировали в четыре группы (3 животных на группу). Животных подвергали голоданию в течение ночи, формы соединения 1, показанные в таблице 24, вводили через желудочный зонд и животных кормили через 4 часа после введения дозы. Каждую форму соединения 1 вводили в виде суспензии в воде, содержащей 0,5% микрокристаллической целлюлозы и 0,1% Tween 80. Уровни дозы и концентрации доз, показанные в таблице 24, основаны на соответствующем количестве свободного соединения 1.

[00428] **Таблица 24.** План клинического исследования

Группа	Форма соединения 1	Уровень	Конц. дозы	Объем
		дозы (мг/кг)	(мг/мл)	дозы (мл/кг)
1	Свободная форма А	10	2	5
2	Свободная форма С	10	2	5
3	Сокристалл типа А на основе цитрата	11,7	2,34	5
4	Сокристалл типа А на основе малеата	10	2	5

[00429] Сбор крови. Кровь собирали серийно у каждого животного через 0,083 ч., 0,25 ч., 0,5 ч., 1 ч., 2 ч., 4 ч., 8 ч., 24 ч., 48 ч. и 72 ч. после введения дозы. Для каждого сбора животное удерживали вручную и собирали образец крови объемом примерно 150 мкл через хвостовую вену в пробирки с K_2EDTA . Образцы крови помещали на лед и центрифугировали при 2000 г в течение 5 мин. с получением плазмы крови. Образцы плазмы крови хранили при примерно -70°C перед выполнением анализа.

[00430] Для расчета биодоступности при пероральном введении соединение 1 растворяли в среде-носителе, содержащей 10% N-метил-2-пирролидона (NMP), 10% Solutol HS 15 и 80% солевого раствора, и вводили в виде болюсной дозы 1 мг/кг внутривенно (IV) для отдельной группы самцов крыс Спрег-Доули и образцы крови

собирали в моменты времени, аналогичные показанным выше. Кроме того, образцы плазмы крови получали из отобранных образцов крови и хранили при примерно -70°C перед выполнением анализа.

[00431] Кроме того, дисперсию аморфного твердого вещества соединения 1, описанную в примере 23, суспендировали в водной среде-носителе, содержащей 0,5% метилцеллюлозы (МС) и 0,2% Tween80 при концентрации 0,2 мг/мл и вводили в виде однократной пероральной дозы 1 мг/кг отдельной группе самцов крыс Спрег-Дуули после подвергания голоданию в течение ночи. Образцы крови собирали в моменты времени, аналогичные показанным выше. Кроме того, плазму собирали и хранили при примерно -70°C до анализа.

[00432] Получение и анализ образцов. Концентрацию соединения 1 в образцах плазмы крови определяли с помощью анализа LC-MS/MS.

[00433] Аликвоту в виде 20 мкл каждого образца разбавляли с помощью 200 мкл ацетонитрила, содержащего дексаметазон в качестве внутреннего стандарта (40 нг/мл). Полученную смесь перемешивали вихревым способом в течение 2 мин. и центрифугировали при 5800 об./мин. в течение 10 мин. Образец объемом 2 мкл вводили в систему для LC-MS/MS.

[00434] Анализ LC-MS/MS проводили на системе UPLC/MS-MS-018 (API-5500) при условиях, представленных в таблице 25.

[00435] **Таблица 25.** Условия LC-MS/MS для количественного определения соединения 1 в плазме крови

Колонка	Waters BEH C_{18} (2,1×50 мм, 1,7 мкм)
Подвижная фаза А	H_2O - 0,025% муравьиная кислота - 1 мМ NH_4OAC
Подвижная фаза В	MeOH - 0,025% муравьиная кислота - 1 мМ NH_4OAC
Скорость потока	0,6 мл/мин.
Градиентная программа	Анализ проводили с использованием 1,5-минутной градиентной программы элюирования с использованием подвижной фазы А (10-90%) и подвижной фазы В (10-90%).

[00436] Результаты. Профили зависимости средней концентрации в плазме крови от времени для соединения 1 в каждой из четырех групп исследования показаны на фигуре 39. Значение AUC_{inf} и абсолютная биодоступность (%F) каждой формы соединения 1 приведены в таблице 26. Статистические данные IV-введения соединения 1 и введения соединения 1 в виде высушенной распылением дисперсии также представлены в таблице 26. Абсолютную биодоступность каждой формы соединения 1 определяли путем деления значения AUC_{inf} рассматриваемой формы на значение AUC_{inf} , полученное при IV-введении соединения 1, и корректировали в отношении разностей между значениями дозы. Измеренная абсолютная биодоступность сокристаллов на основе цитрата и малеата, как указано в таблице 26, была выше, чем измеренная биологическая

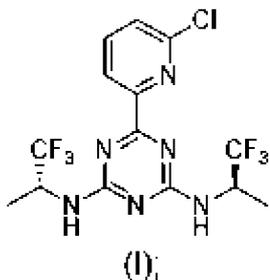
доступность других форм соединения 1.

[00437] **Таблица 26.** Абсолютная биодоступность твердых форм соединения 1

Группа	Форма соединения 1	Уровень дозы (мг/кг)	AUC_{inf} (нг·ч./мл)	Абсолютная %F
	IV-введение (статистические данные)	1	4802	100
	Высушенная дисперсия распылением (статистические данные)	1	3436	71,6
1	Свободная форма А	10	30698	63,9
2	Свободная форма С	10	10846	22,6
3	Сокристалл типа А на основе цитрата	11,7	58247	104
4	Сокристалл типа А на основе малеата	10	38625	80,4

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Сокристалл, содержащий соединение формулы (I),



и лимонную кислоту.

2. Сокристалл по п. 1, где сокристалл характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, полученной в режиме отражения, содержащей по меньшей мере одно положение пика, выраженное в градусах угла 2-тета ($\pm 0,2$ градуса угла 2-тета), выбранное из группы, состоящей из значений 5,7, 8,4, 11,4, 15,8, 18,1, 19,2, 21,1, 22,5 и 23,0.

3. Сокристалл по п. 1 или п. 2, где порошковая рентгеновская дифрактограмма содержит по меньшей мере два положения пиков, выраженные в градусах угла 2-тета ($\pm 0,2$ градуса угла 2-тета), выбранные из группы, состоящей из значений 5,7, 8,4, 11,4, 15,8, 18,1, 19,2, 21,1, 22,5 и 23,0.

4. Сокристалл по любому из пп. 1-3, где порошковая рентгеновская дифрактограмма содержит по меньшей мере три положения пиков, выраженные в градусах угла 2-тета ($\pm 0,2$ градуса угла 2-тета), выбранные из группы, состоящей из значений 5,7, 8,4, 11,4, 15,8, 18,1, 19,2, 21,1, 22,5 и 23,0.

5. Сокристалл по любому из пп. 1-4, где порошковая рентгеновская дифрактограмма содержит по меньшей мере четыре положения пиков, выраженные в градусах угла 2-тета ($\pm 0,2$ градуса угла 2-тета), выбранные из группы, состоящей из значений 5,7, 8,4, 11,4, 15,8, 18,1, 19,2, 21,1, 22,5 и 23,0.

6. Сокристалл по любому из пп. 1-5, где порошковая рентгеновская дифрактограмма содержит положения пиков, выраженные в градусах угла 2-тета ($\pm 0,2$ градуса угла 2-тета), составляющие 5,7 и 8,4, и по меньшей мере три положения пиков, выбранные из группы, состоящей из значений 11,4, 15,8, 18,1, 19,2, 21,1, 22,5 и 23,0.

7. Сокристалл по любому из пп. 1-6, где сокристалл характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащей эндотермический пик, характеризующийся температурой начала фазового перехода, составляющей $170,6^{\circ}\text{C}$ ($\pm 2,0^{\circ}\text{C}$).

8. Сокристалл по любому из пп. 1-7, дополнительно содержащий воду.

9. Сокристалл по любому из пп. 1-8, где соединение формулы (I), лимонная кислота и вода находятся в молярном соотношении 2:1:1.

10. Сокристалл по любому из пп. 1-9, где сокристалл содержит четыре молекулы соединения формулы (I), две молекулы лимонной кислоты и две молекулы воды на элементарную ячейку.

11. Лекарственное вещество, содержащее сокристалл по любому из пп. 1-10.

12. Лекарственное вещество по п. 11, где лекарственное вещество содержит не более 1,0% (площадь пика, %, на хроматограмме HPLC) любого из (R)-6-(6-хлорпиридин-2-ил)-N²-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина; (R)-6-(6-хлорпиридин-2-ил)-N²-этил-N⁴-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина; (R)-6-(6-хлорпиридин-2-ил)-N²-изопропил-N⁴-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина; 6-(6-хлорпиридин-2-ил)-N²,N⁴-бис((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина; 6-(6-хлорпиридин-2-ил)-N²-((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-N⁴-((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина; (R)-4-(6-хлорпиридин-2-ил)-6-((1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)-1,3,5-триазин-2-ола; (R)-4-хлор-6-(6-хлорпиридин-2-ил)-N-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,3,5-триазин-2-амина и 6-(4,6-бис(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)пиридин-2-ола.

13. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество сокристалла по любому из пп. 1-10 или лекарственного вещества по п. 11 или п. 12 и одно или более фармацевтических вспомогательных веществ.

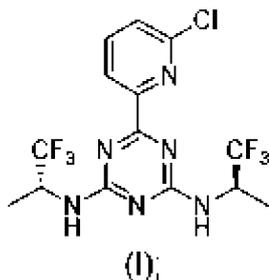
14. Фармацевтическая композиция по п. 13, где фармацевтическая композиция содержит 1-10% вес/вес соединения формулы (I).

15. Фармацевтическая композиция по п. 13, где фармацевтическая композиция содержит 20-30% вес/вес соединения формулы (I).

16. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 13-15, где фармацевтическая композиция находится в форме приемлемой для перорального применения лекарственной формы и содержит приблизительно 10 мг, приблизительно 25 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 100 мг, приблизительно 200 мг или приблизительно 300 мг соединения формулы (I).

17. Фармацевтическая композиция по п. 16, где фармацевтическая композиция содержит приблизительно 10 мг или приблизительно 50 мг соединения формулы (I).

18. Способ получения сокристалла, содержащего соединение формулы (I),



и лимонную кислоту, включающий растворение соединения формулы (I) и лимонной кислоты в растворителе с получением раствора и осаждение сокристалла.

19. Способ по п. 18, где растворитель предусматривает ацетонитрил или ацетон.

20. Способ по п. 18 или п. 19, где указанное осаждение включает охлаждение раствора.

21. Способ по любому из пп. 18-20, где указанное осаждение включает

выпаривание части растворителя из раствора.

22. Способ по любому из пп. 18-21, где указанное осаждение включает добавление антирастворителя в раствор.

23. Способ по п. 22, где антирастворитель предусматривает C_5 - C_{12} -алкан или -циклоалкан.

24. Способ по п. 22, где антирастворитель предусматривает толуол или МТБЕ.

25. Способ по любому из пп. 18-24, где указанное осаждение включает введение затравки в раствор в виде кристаллов сокристалла.

26. Способ по любому из пп. 18-25, дополнительно включающий выделение сокристалла.

27. Способ лечения рака, характеризующегося наличием мутации IDH1 или IDH2, у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества сокристалла по любому из пп. 1-10, лекарственного вещества по п. 11 или п. 12 или фармацевтической композиции по любому из пп. 13-17.

28. Способ по п. 27, где рак характеризуется наличием мутации IDH1.

29. Способ по п. 28, где мутация IDH1 представляет собой мутацию R132X.

30. Способ по п. 28, где мутация IDH1 представляет собой мутацию R132H или R132C.

31. Способ по любому из пп. 28-30, где мутация IDH1 приводит к накоплению R(-)-2-гидроксиглутарата у пациента.

32. Способ по п. 27, где рак характеризуется наличием мутации IDH2.

33. Способ по п. 32, где мутация IDH2 представляет собой мутацию R140X.

34. Способ по п. 32, где мутация IDH2 представляет собой мутацию R140Q, R140W или R140L.

35. Способ по п. 32, где мутация IDH2 представляет собой мутацию R172X.

36. Способ по п. 32, где мутация IDH2 представляет собой мутацию R172K или R172G.

37. Способ по любому из пп. 32-36, где мутация IDH2 приводит к накоплению R(-)-2-гидроксиглутарата у пациента.

38. Способ лечения рака, характеризующегося наличием мутации IDH1 и мутации IDH2, у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества сокристалла по любому из пп. 1-10, лекарственного вещества по п. 11 или п. 12 или фармацевтической композиции по любому из пп. 13-17.

39. Способ по любому из пп. 27-38, где рак выбран из глиомы, острого миелогенного лейкоза, саркомы, меланомы, немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), видов холангиокарциномы, хондросаркомы, миелодиспластических синдромов (MDS), миелопролиферативного новообразования (MPN), рака толстой кишки и ангиоиммунобластной неходжкинской лимфомы (NHL).

40. Способ по любому из пп. 27-39, где рак представляет собой глиому.

41. Способ по п. 40, где глиома представляет собой глиому низкой степени

злокачественности или вторичную глиому высокой степени злокачественности.

42. Способ по п. 40 или п. 41, где глиома представляет собой вторичную глиому высокой степени злокачественности, и при этом вторичная глиома высокой степени злокачественности представляет собой глиобластому.

43. Способ по любому из пп. 27-42, где рак является рефрактерным или рецидивирующим.

44. Способ по любому из пп. 27-42, где рак является впервые диагностированным раком или раком, который ранее не лечили.

45. Способ по любому из пп. 27-44, дополнительно включающий совместное введение дополнительного средства терапии пациенту.

46. Способ по любому из пп. 27-45, где пациенту ранее вводили средство противораковой терапии для лечения рака.

47. Способ по любому из пп. 27-46, где сокристалл, лекарственное вещество или фармацевтическую композицию вводят в количестве приблизительно 10 мг, приблизительно 25 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 100 мг, приблизительно 200 мг или приблизительно 300 мг в сутки в пересчете на количество соединения формулы (I).

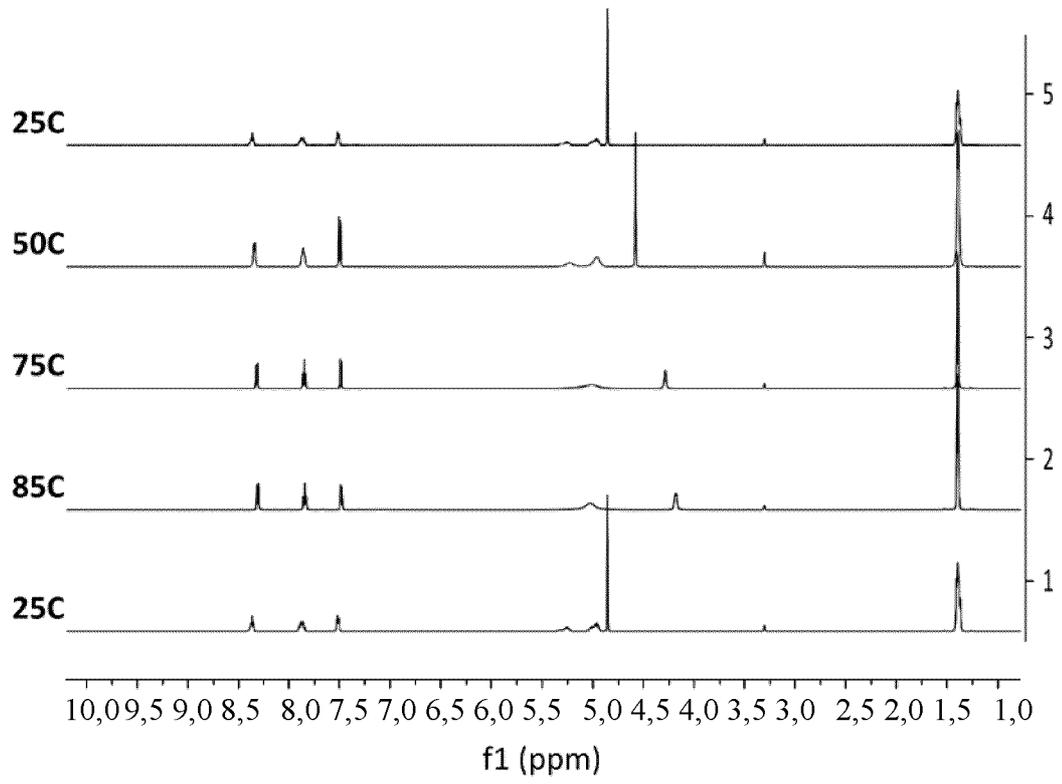
48. Способ по любому из пп. 27-46, где сокристалл, лекарственное вещество или фармацевтическую композицию вводят в количестве приблизительно 10 мг или приблизительно 50 мг в сутки в пересчете на количество соединения формулы (I).

49. Способ по любому из пп. 27-46, где сокристалл, лекарственное вещество или фармацевтическую композицию вводят в количестве приблизительно 10 мг, приблизительно 25 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 100 мг, приблизительно 200 мг или приблизительно 300 мг два раза в сутки в пересчете на количество соединения формулы (I).

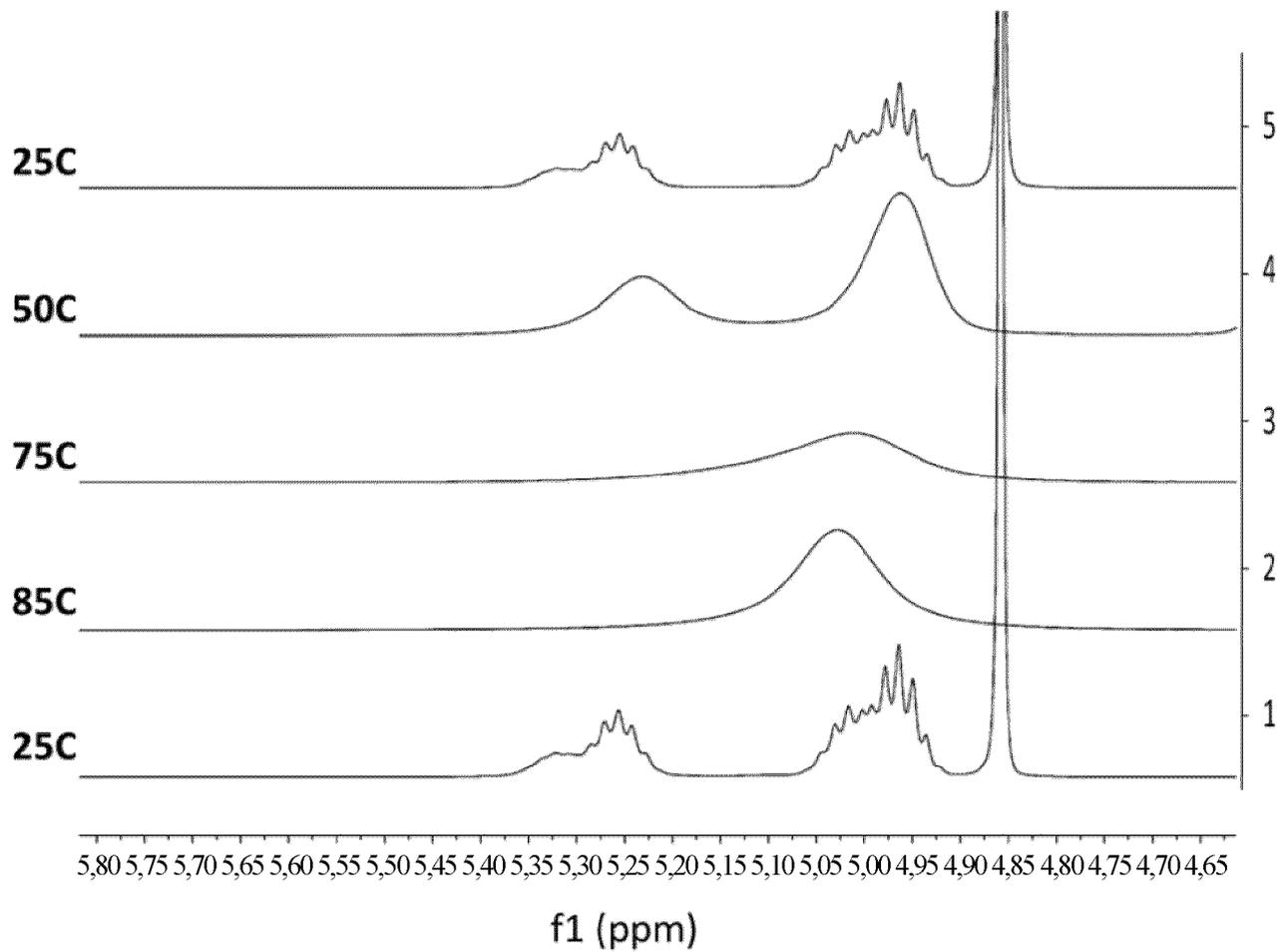
50. Способ по любому из пп. 27-46, где сокристалл, лекарственное вещество или фармацевтическую композицию вводят в количестве приблизительно 10 мг или приблизительно 50 мг два раза в сутки в пересчете на количество соединения формулы (I).

По доверенности

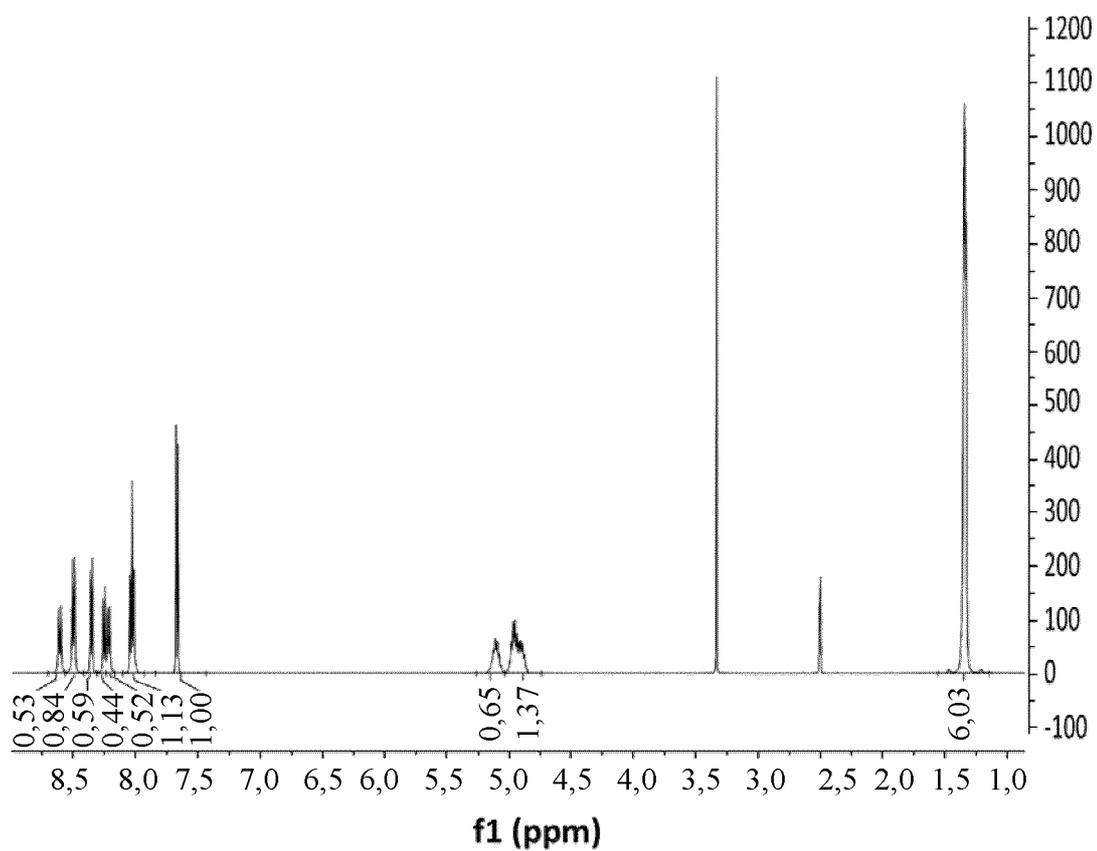
1/39



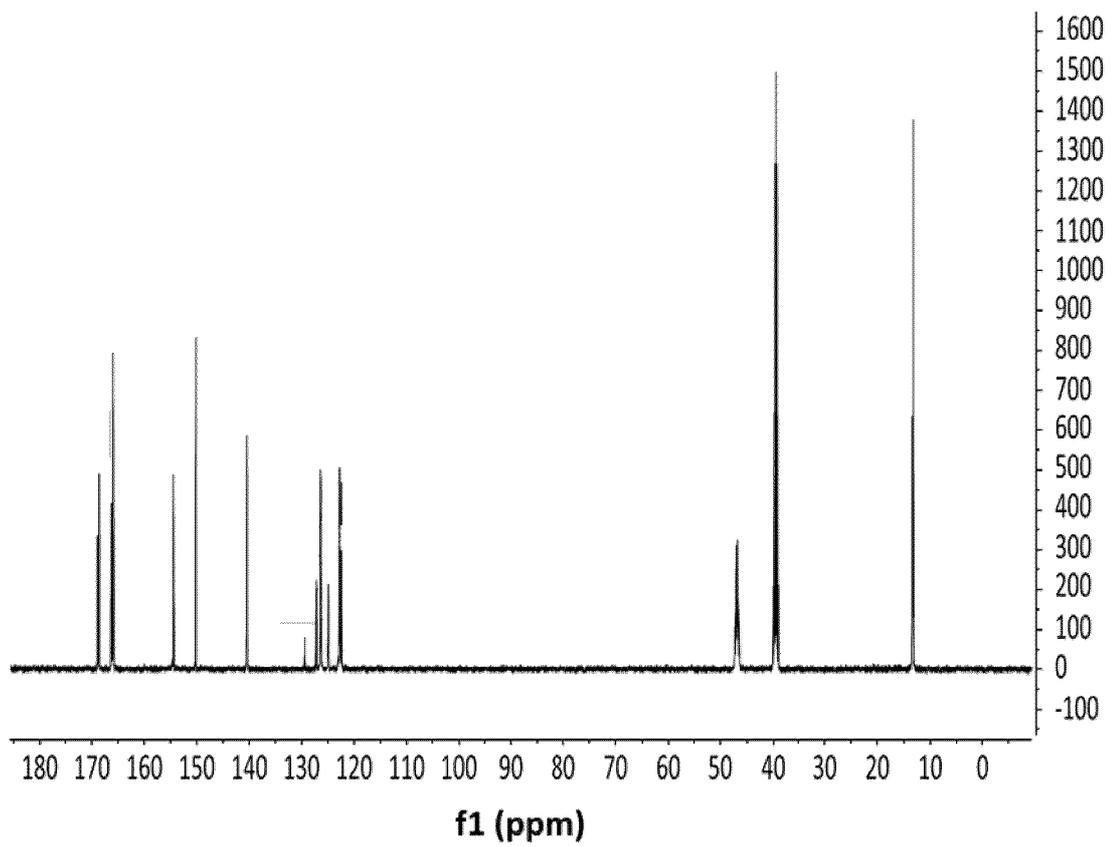
ФИГ. 1



ФИГ. 2

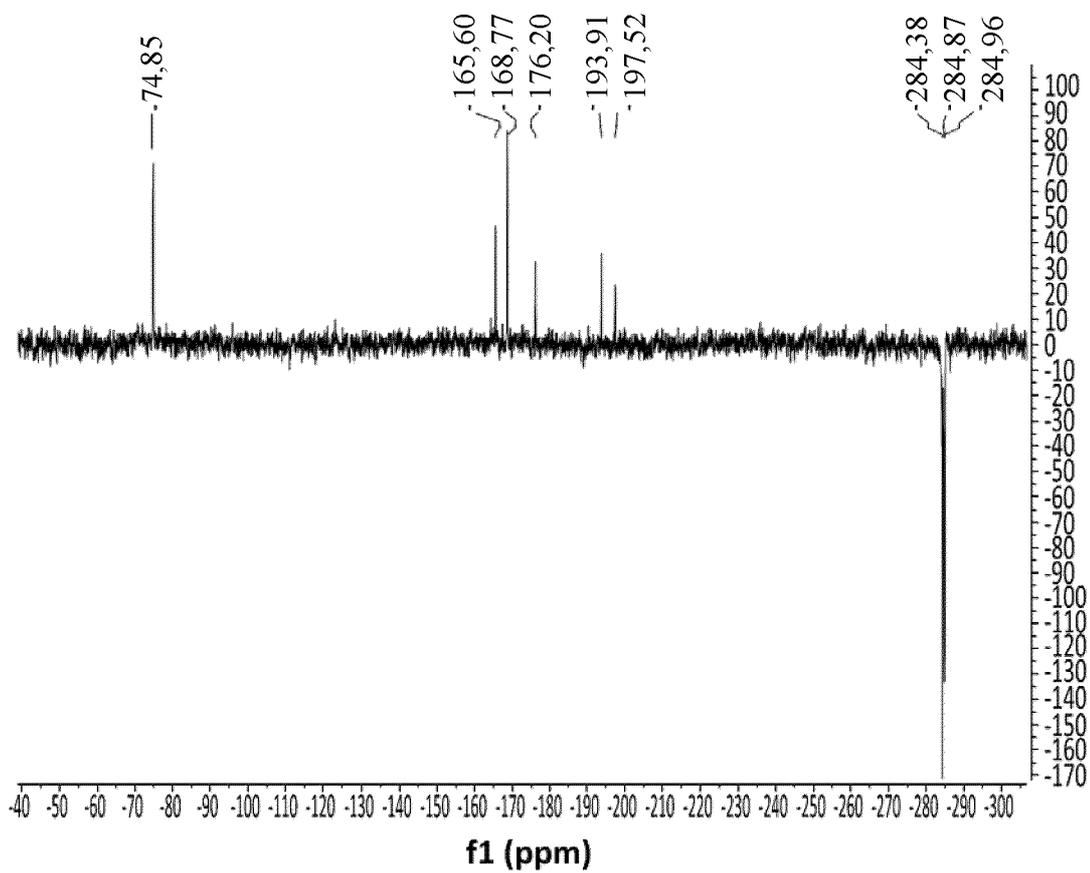


ФИГ. 3

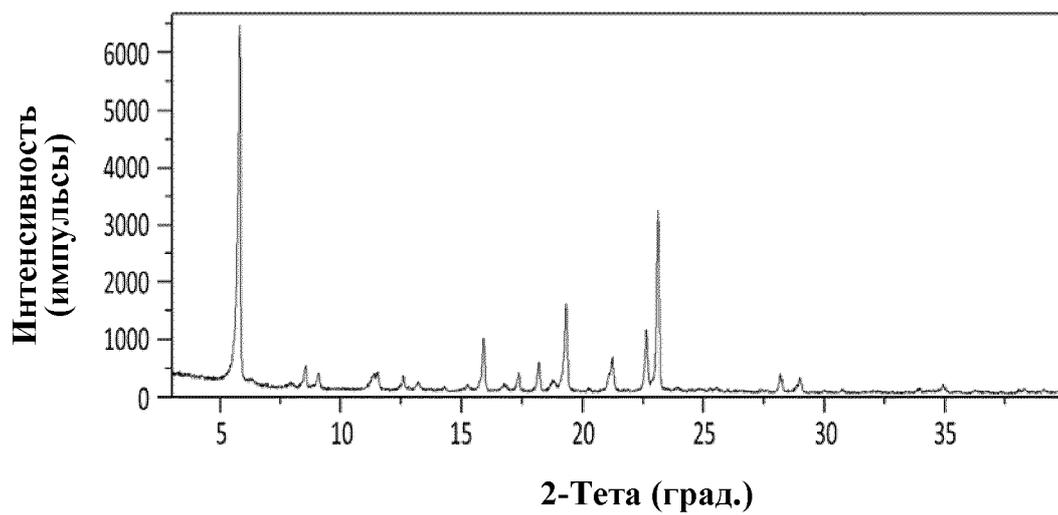


ФИГ. 4

5/39

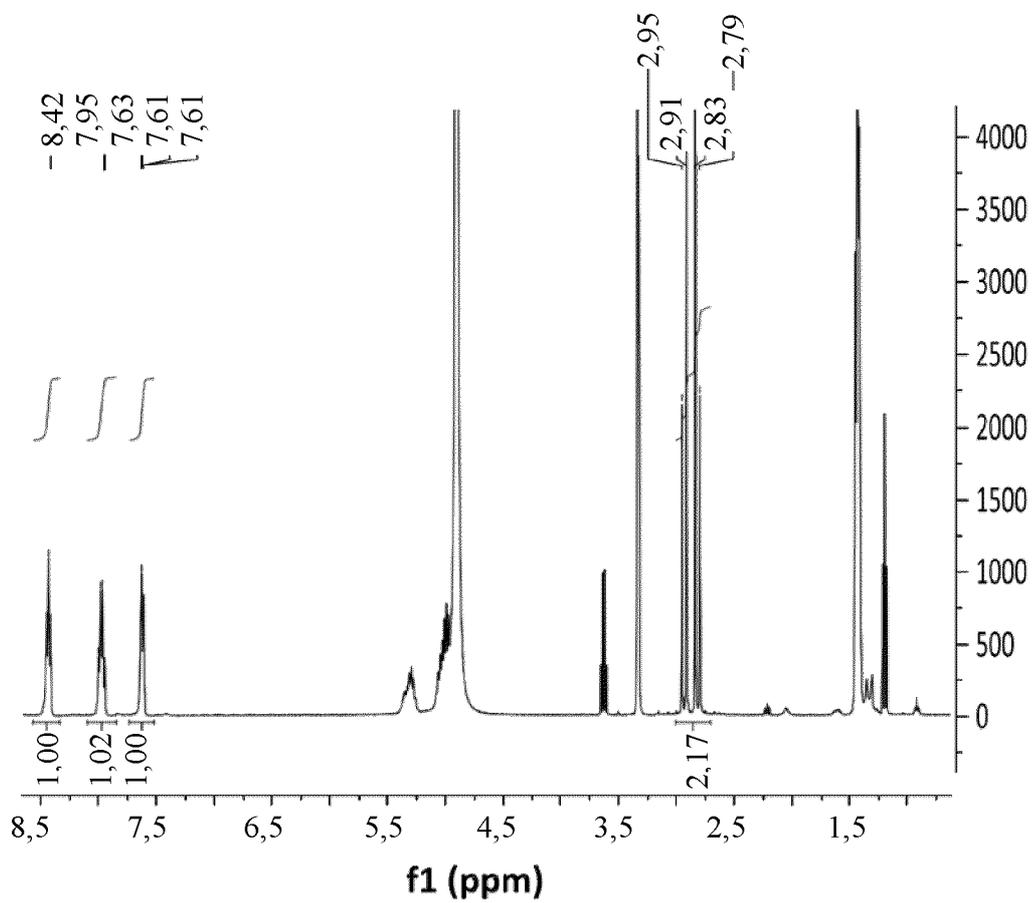


ФИГ. 5

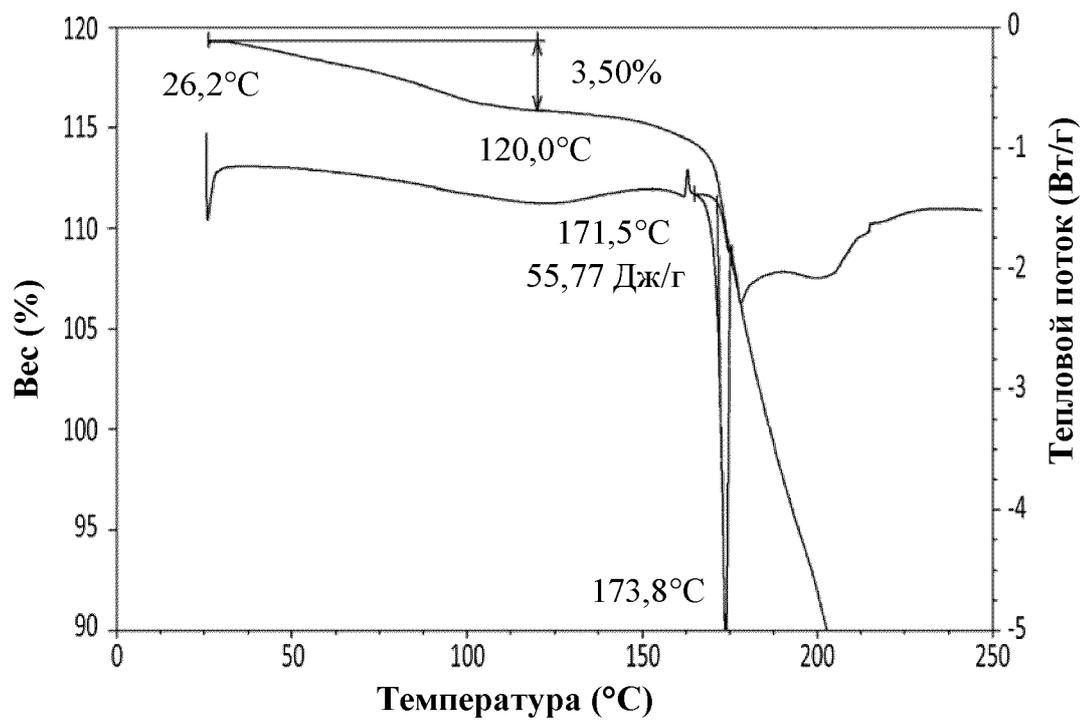


ФИГ. 6

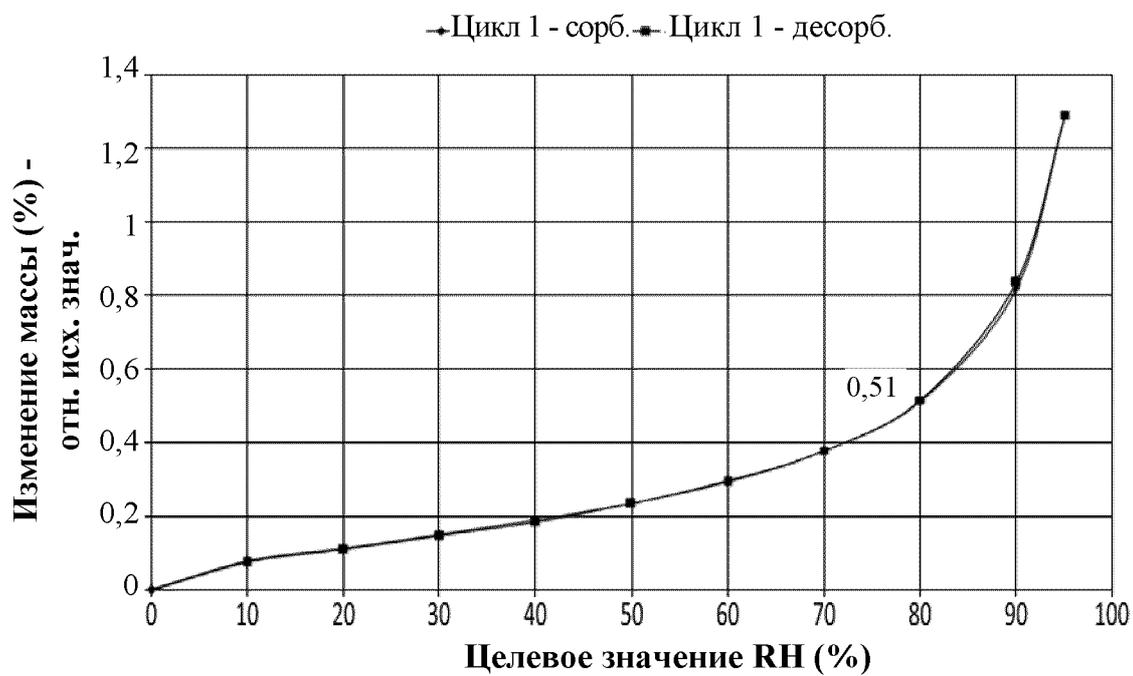
7/39



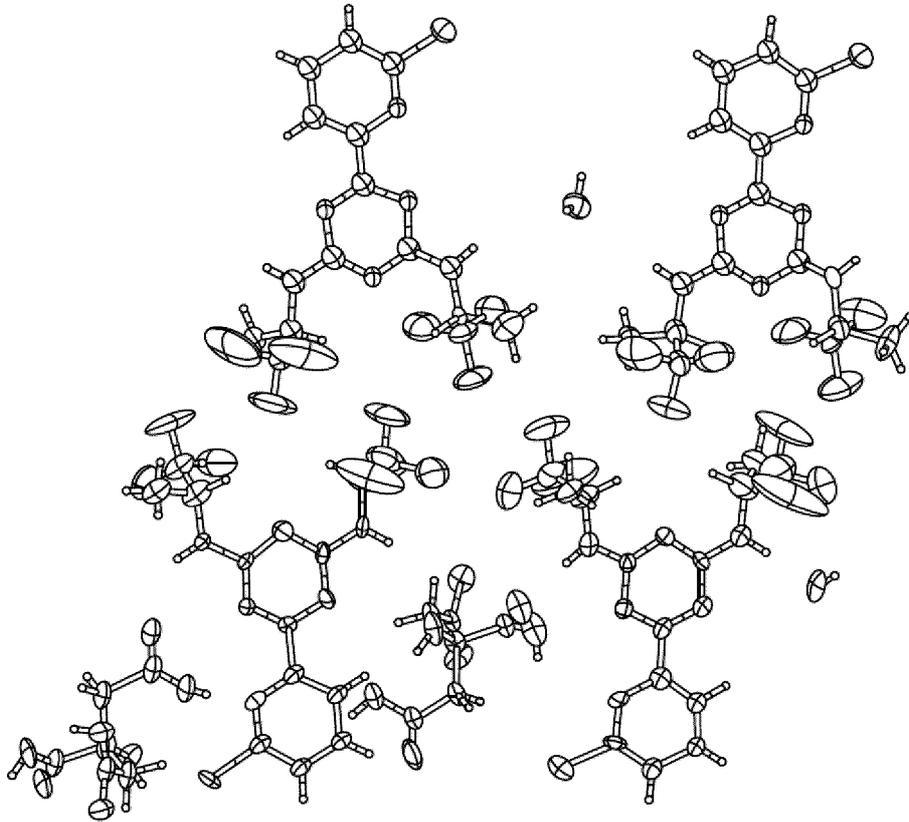
ФИГ. 7



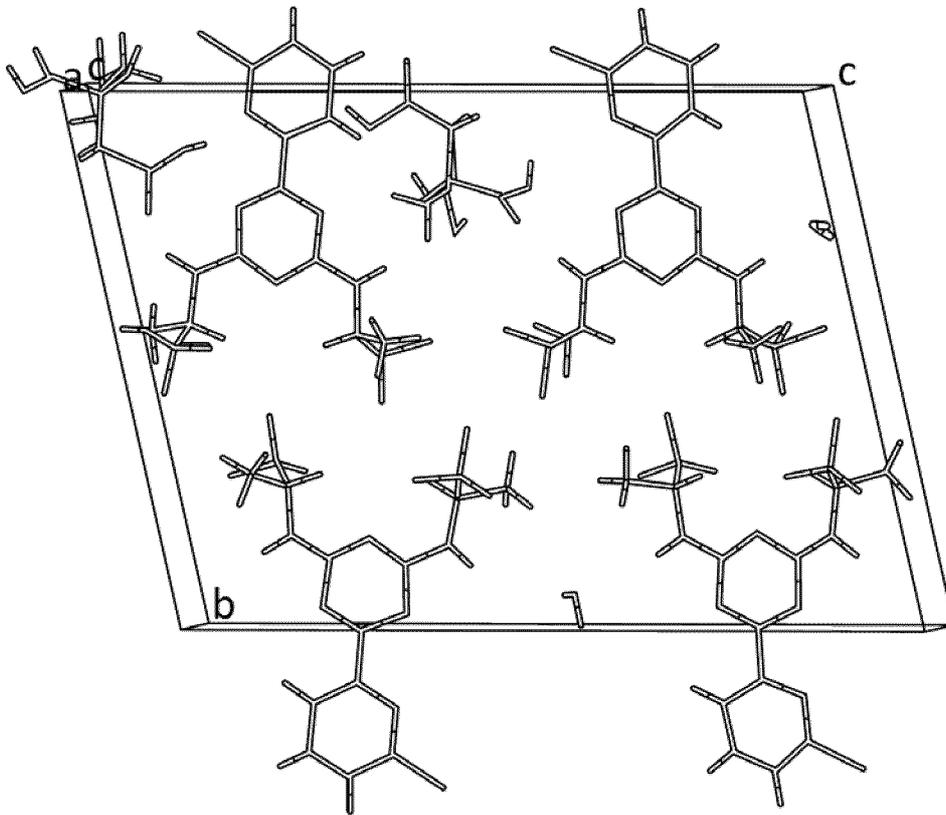
ФИГ. 8



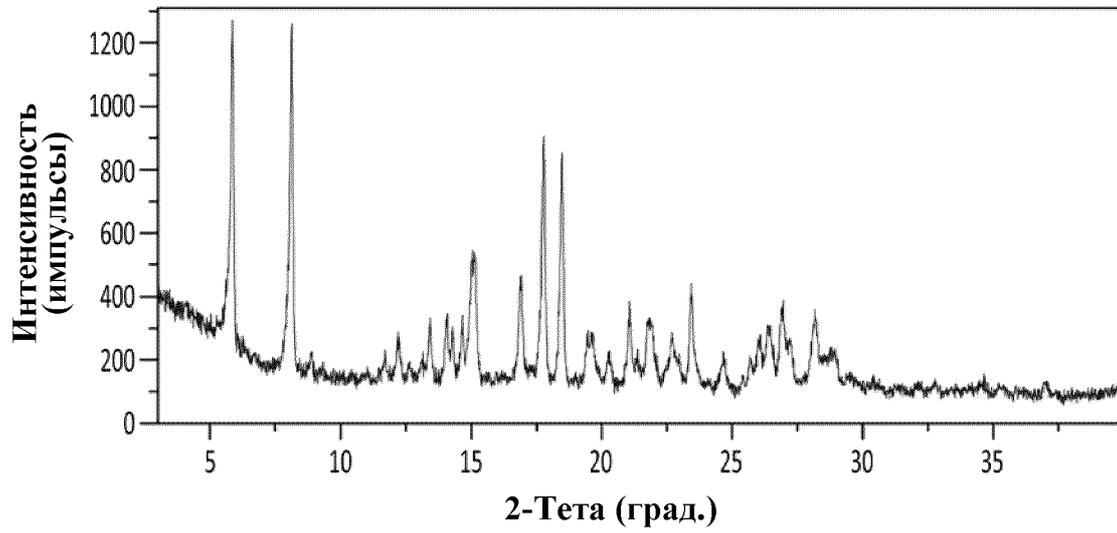
ФИГ. 9



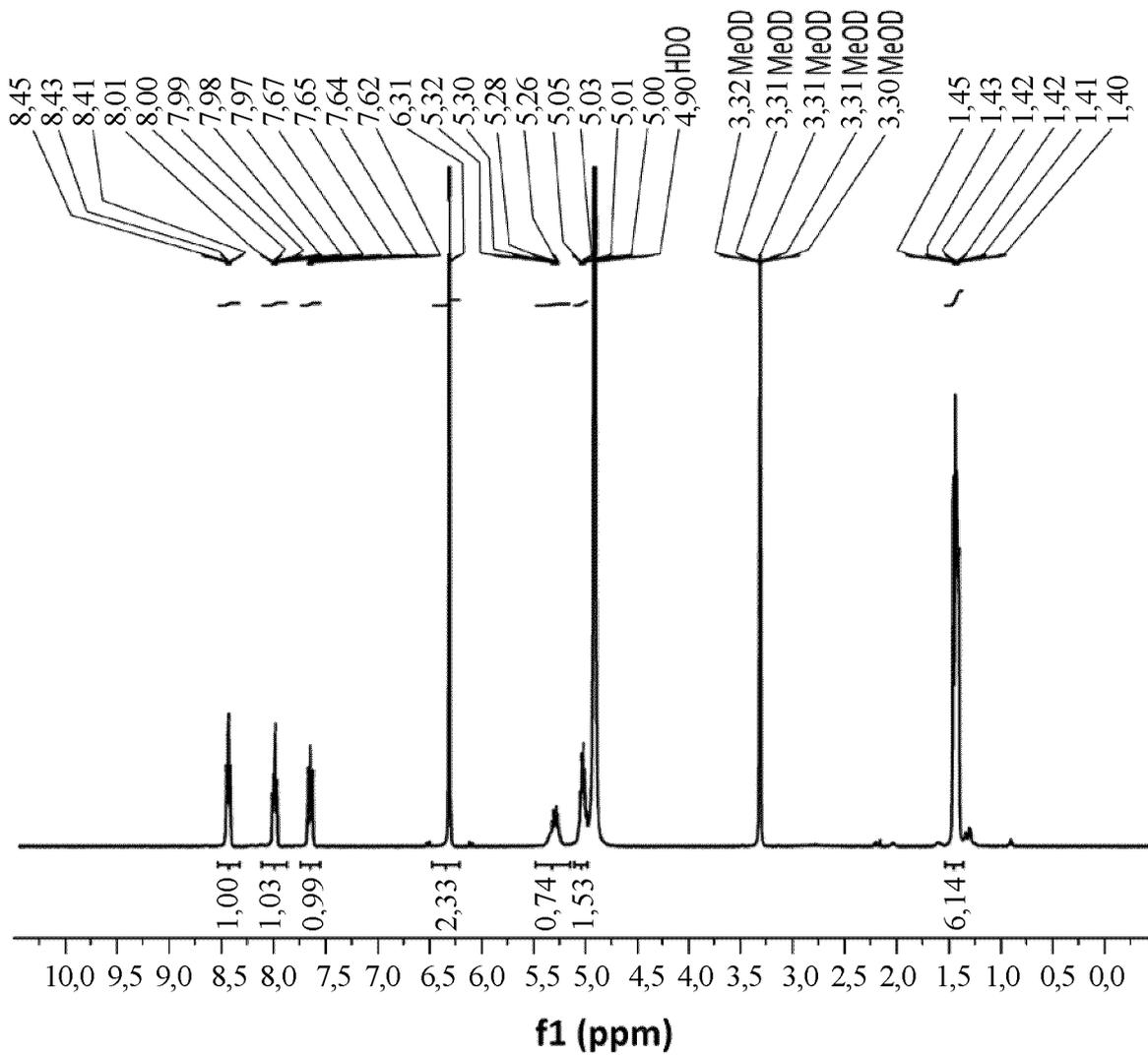
ФИГ. 10



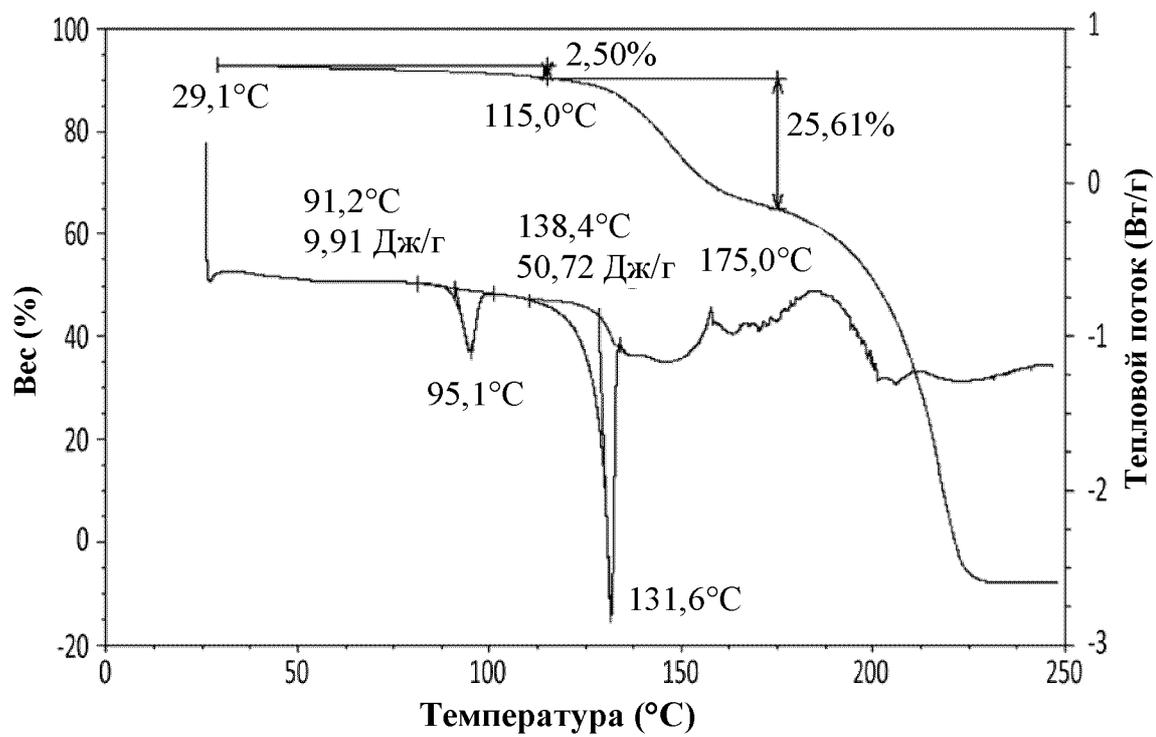
ФИГ. 11



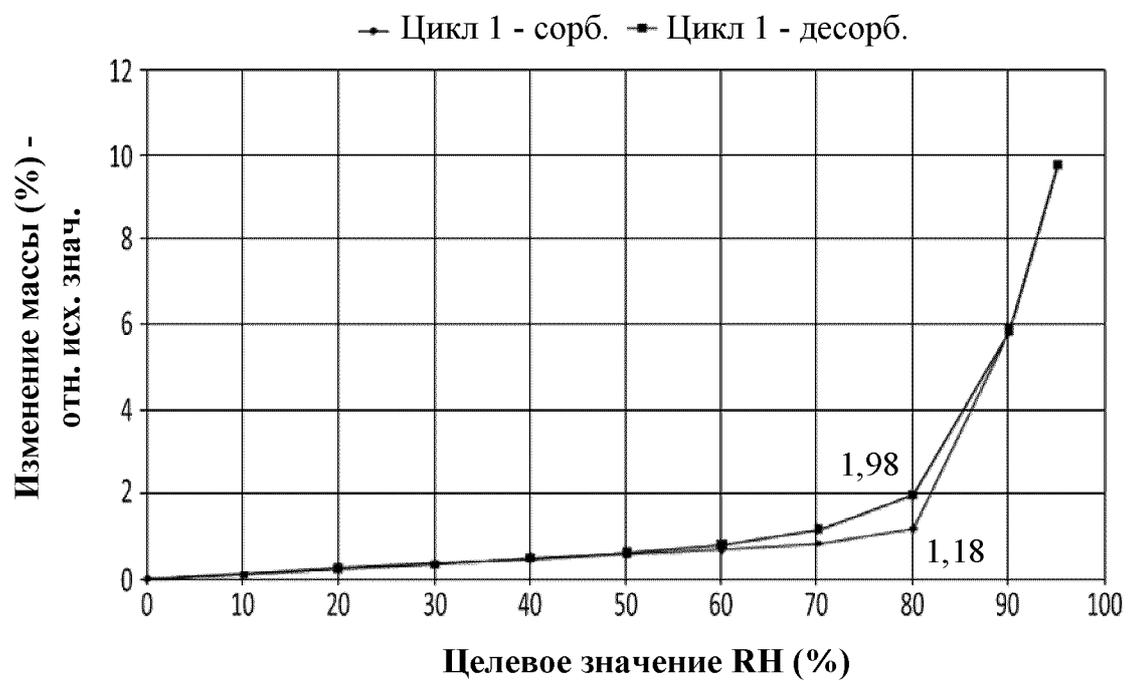
ФИГ. 12



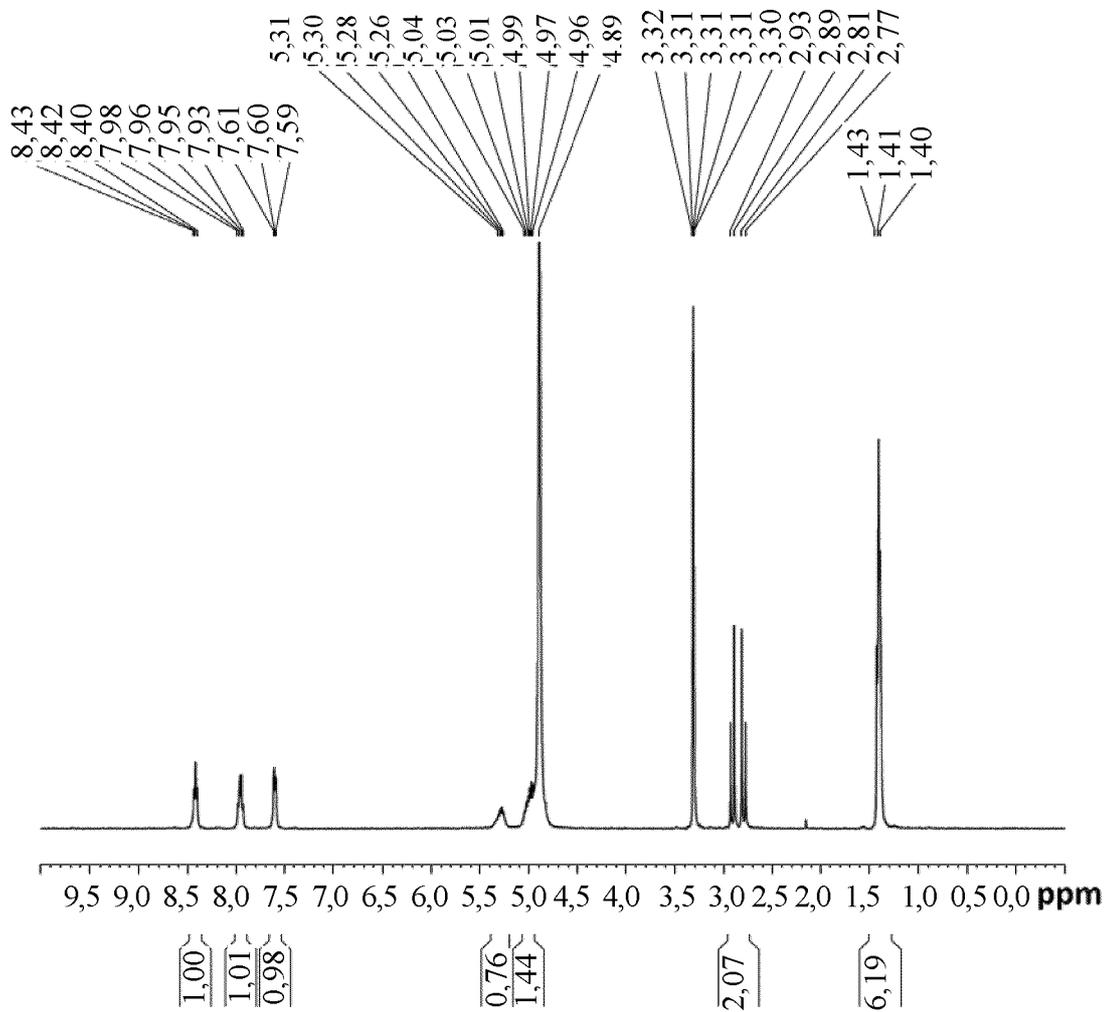
ФИГ. 13



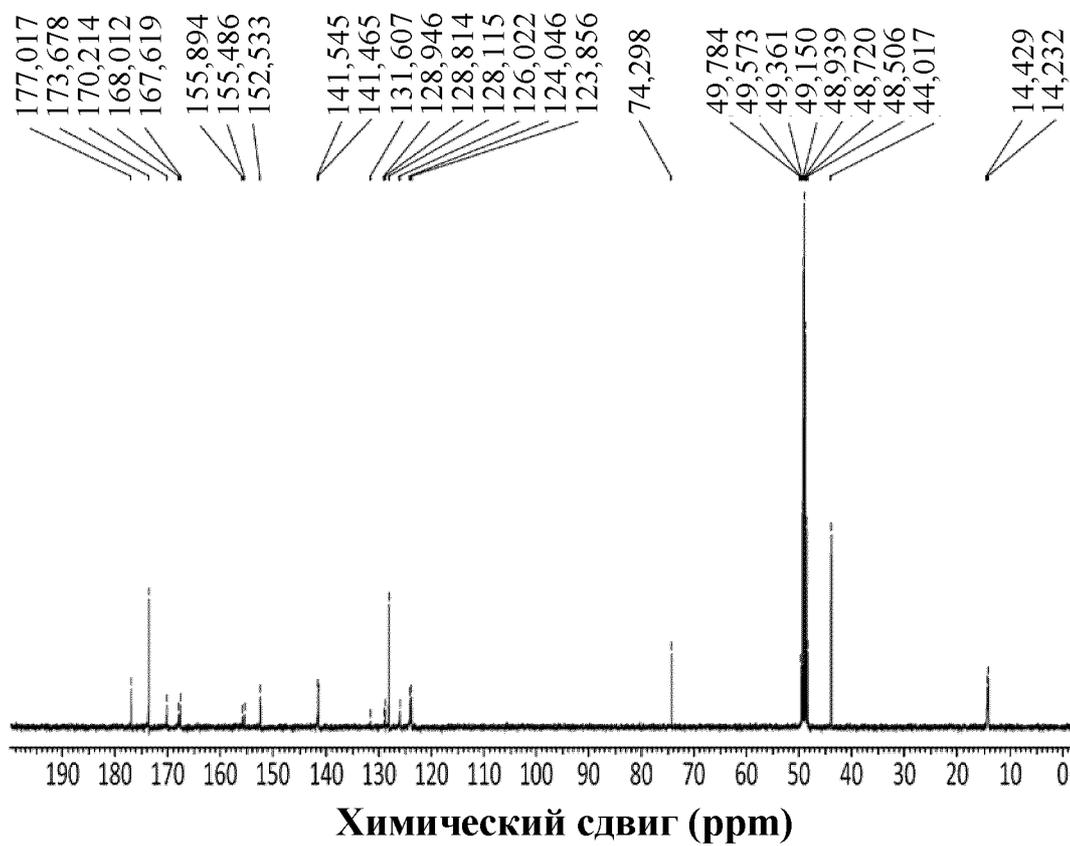
ФИГ. 14



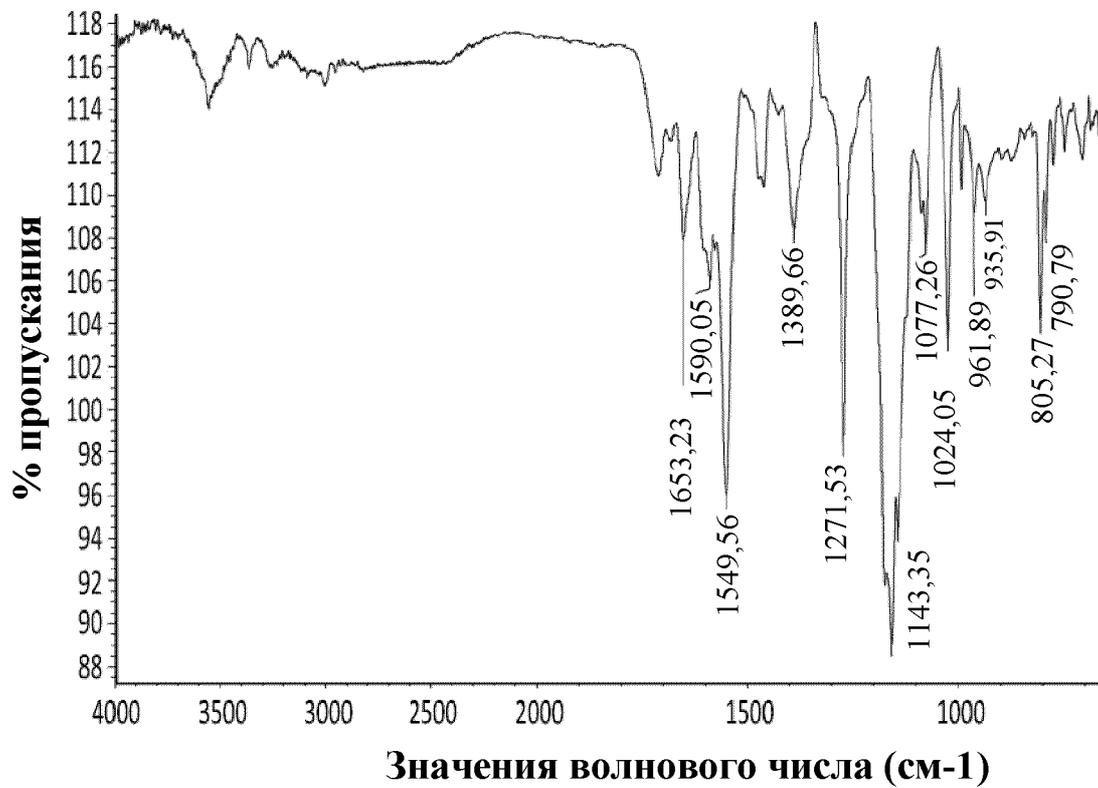
ФИГ. 15



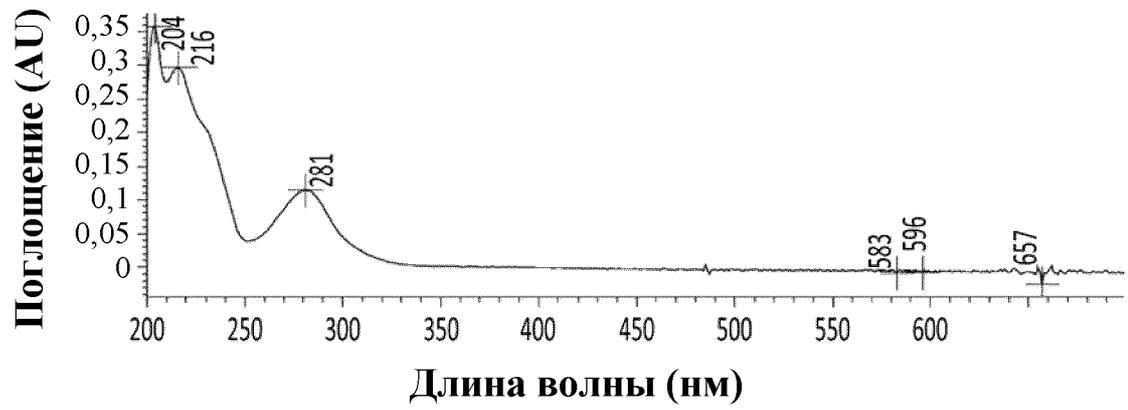
ФИГ. 16



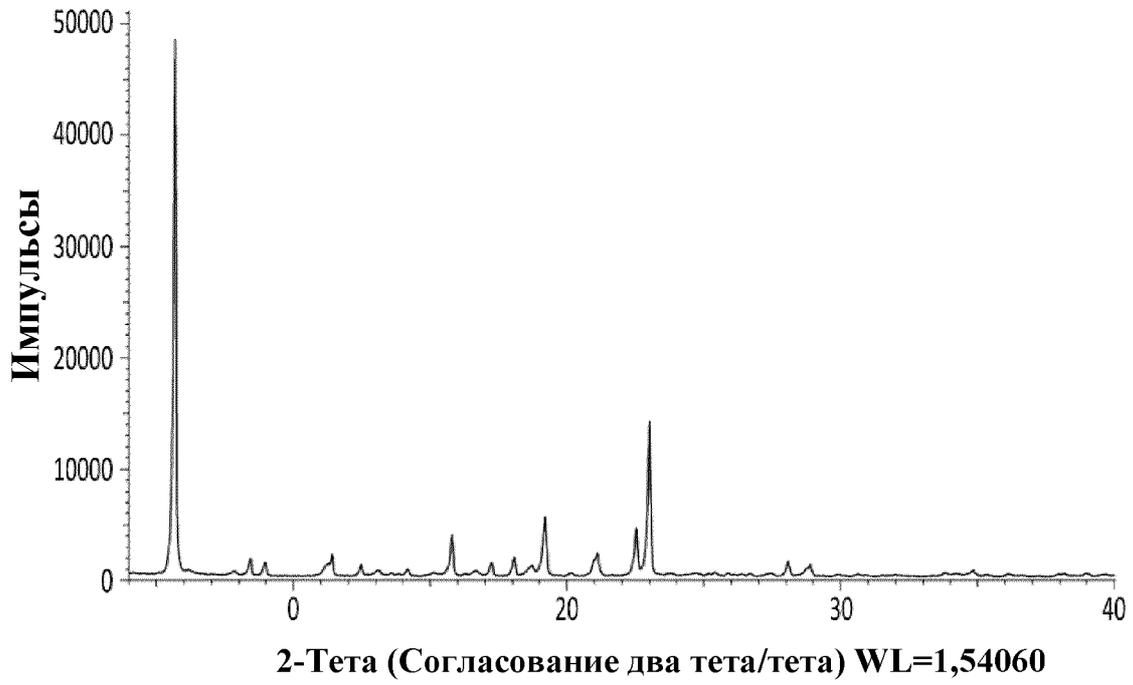
ФИГ. 17



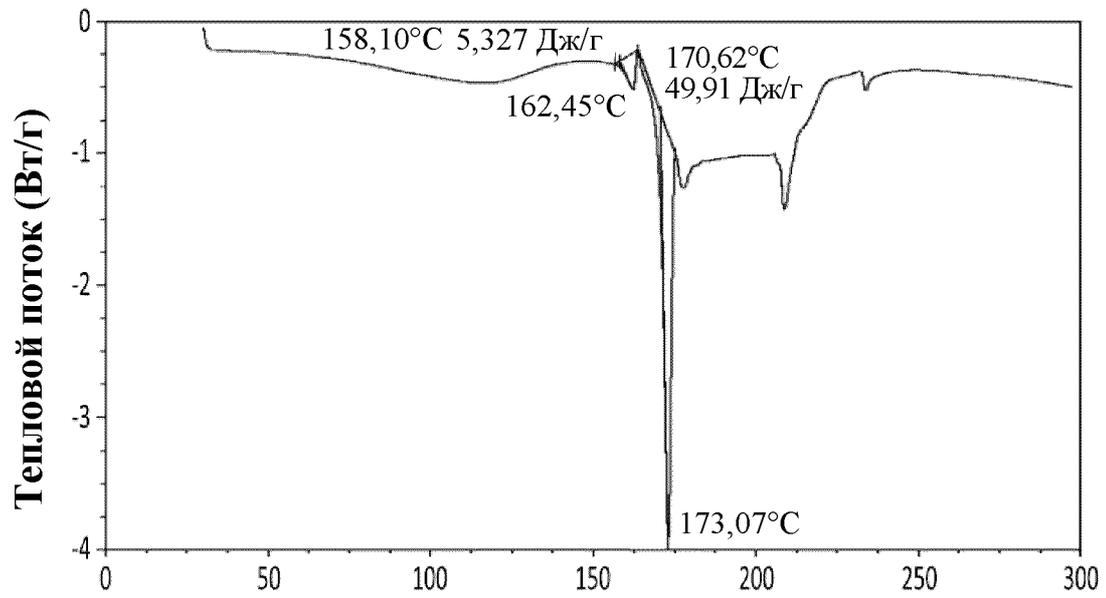
ФИГ. 18



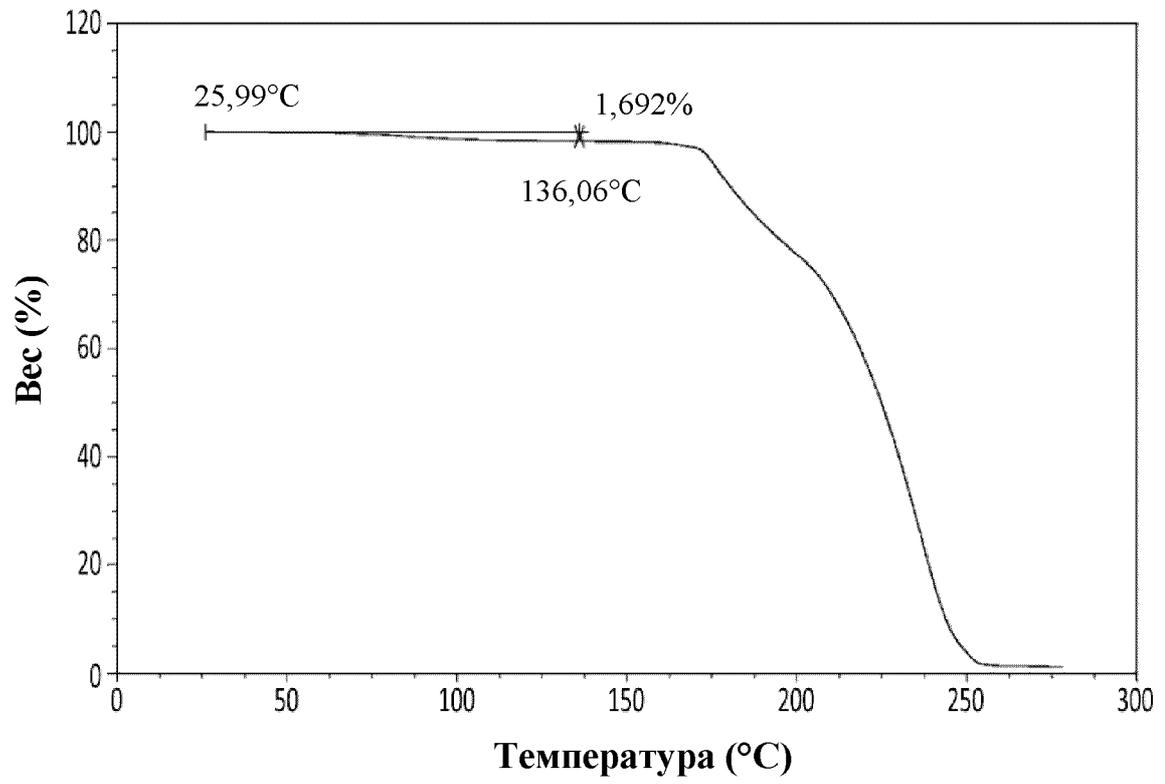
ФИГ. 19



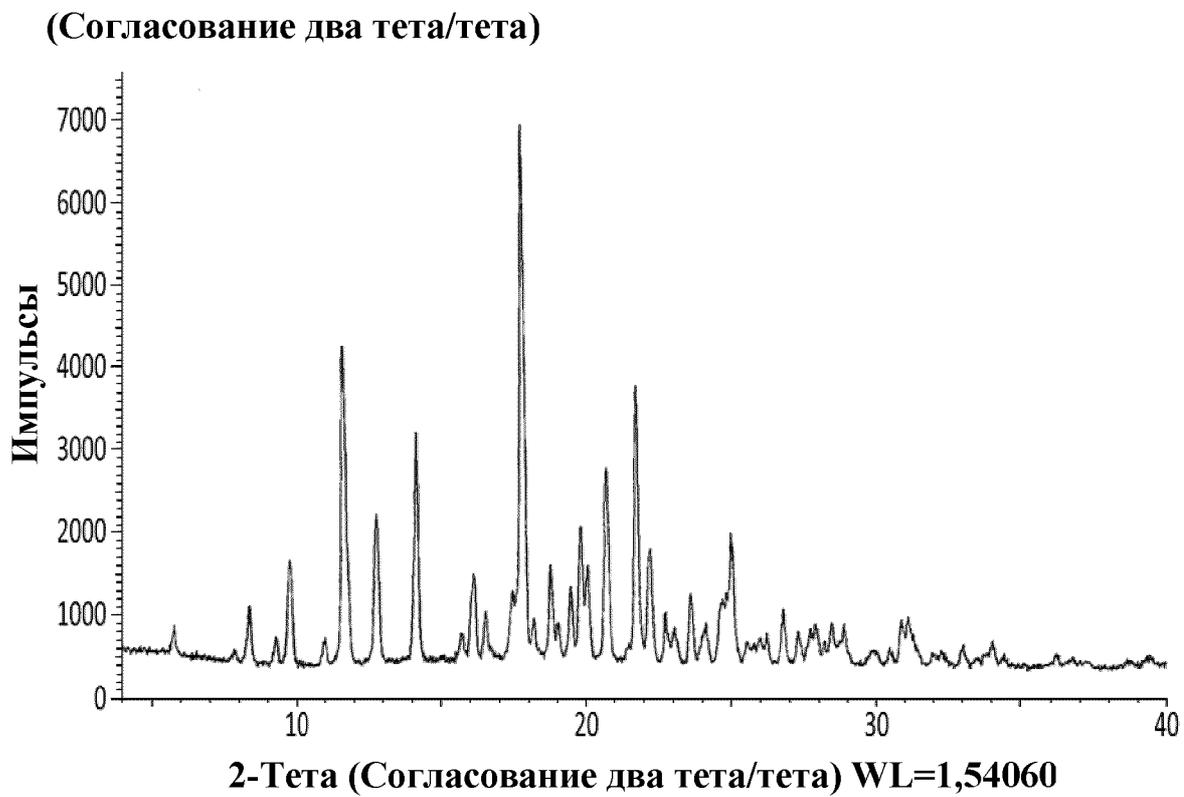
ФИГ. 20



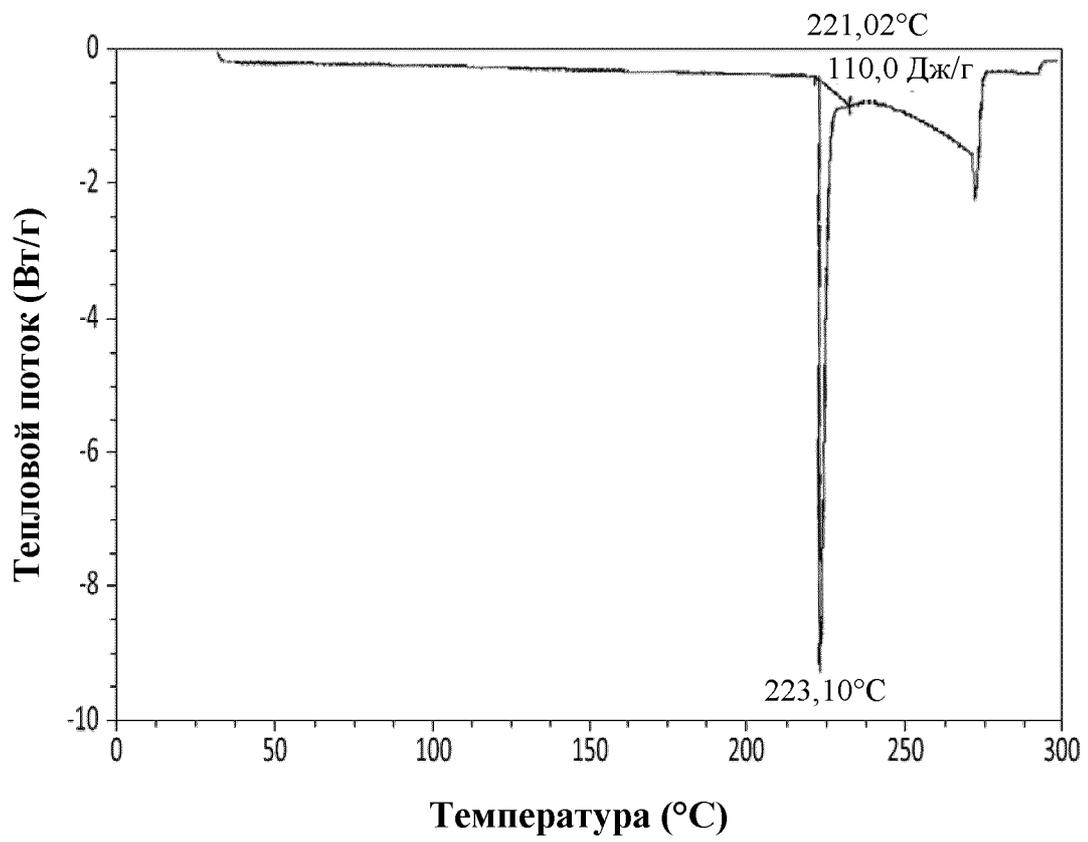
ФИГ. 21



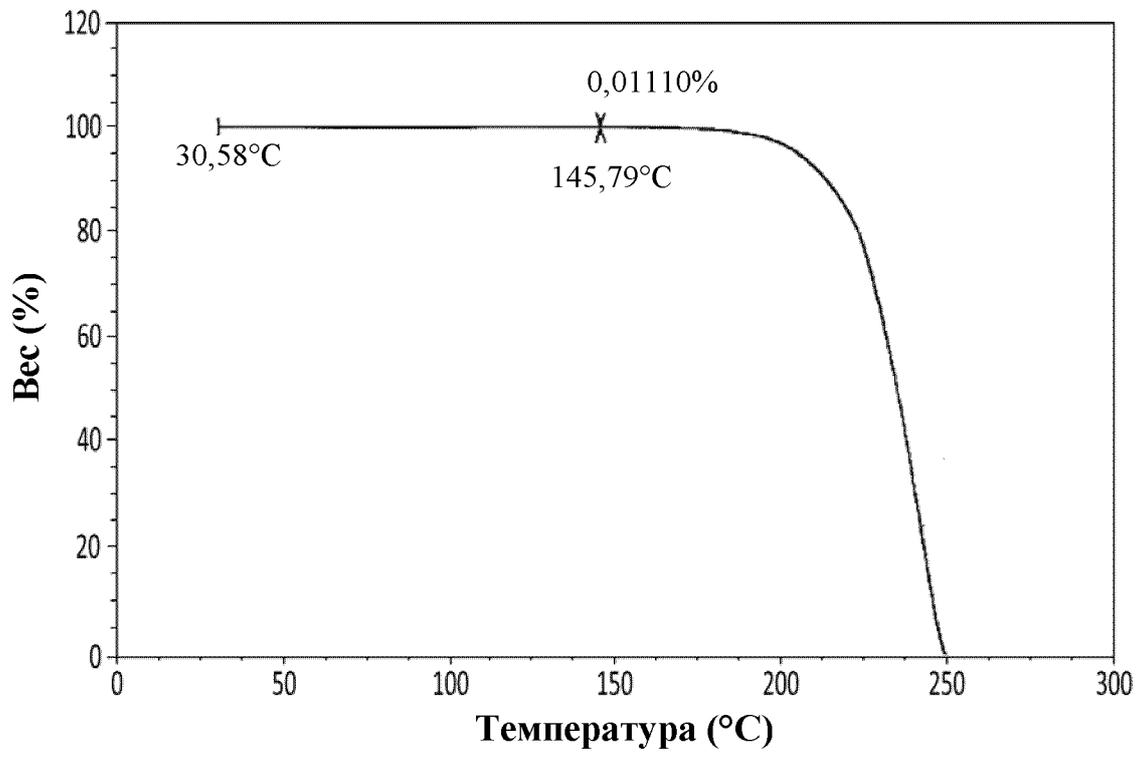
ФИГ. 22



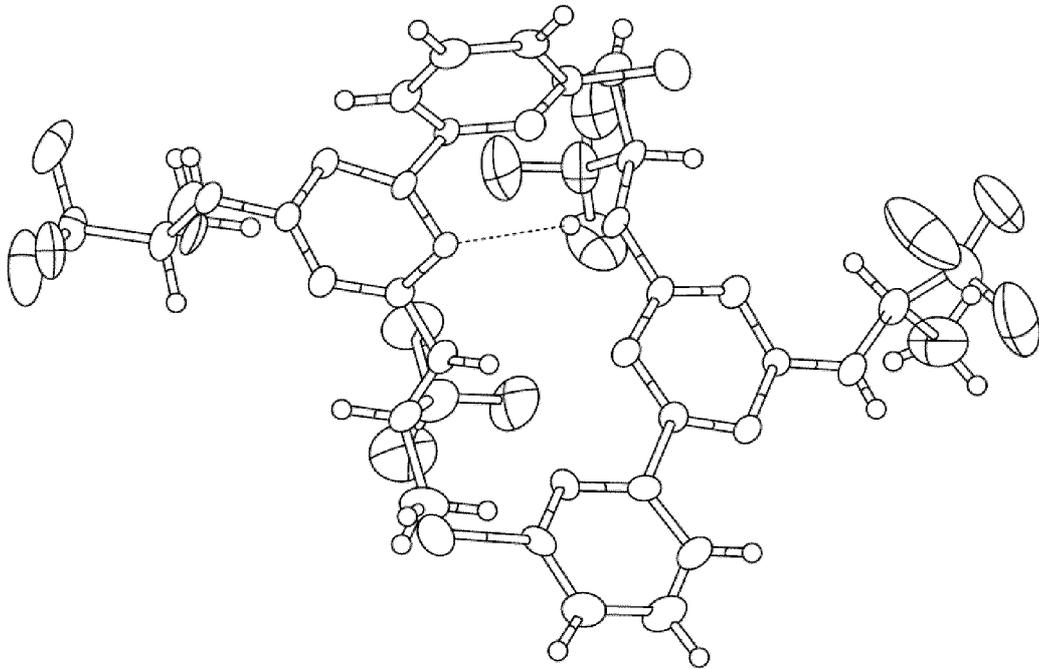
ФИГ. 23



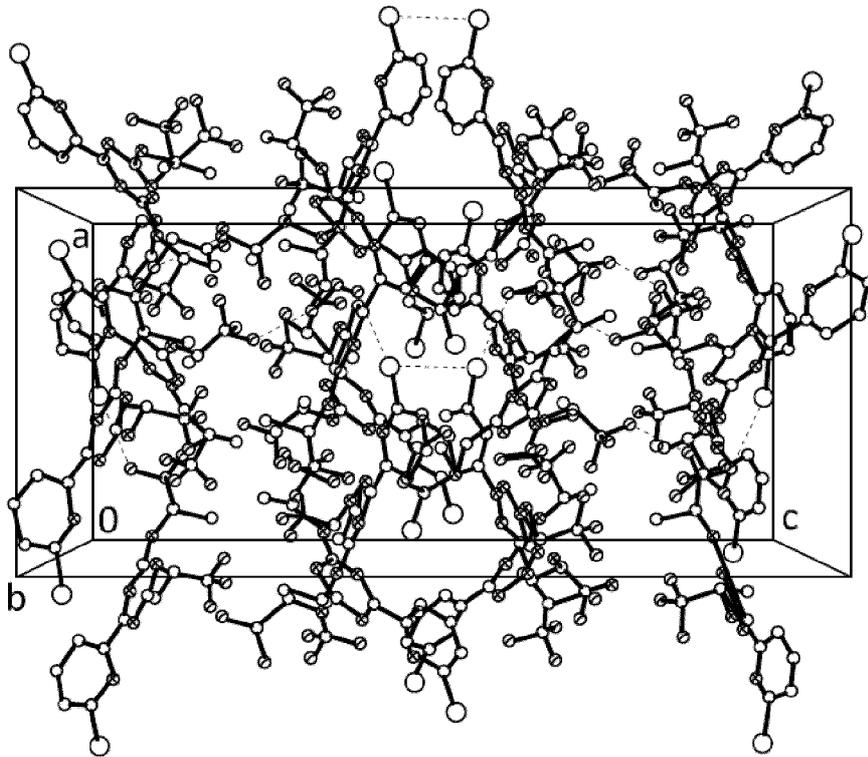
ФИГ. 24



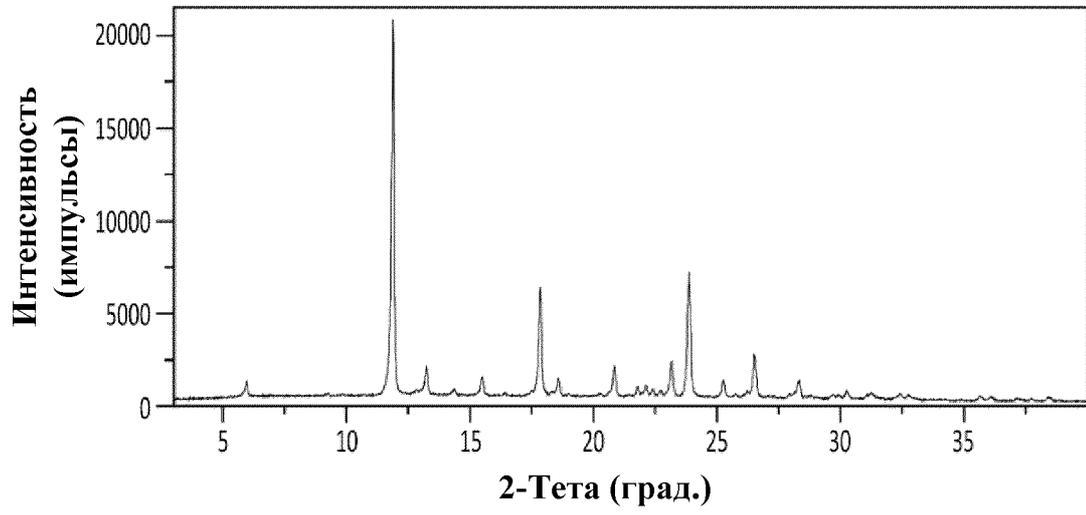
ФИГ. 25



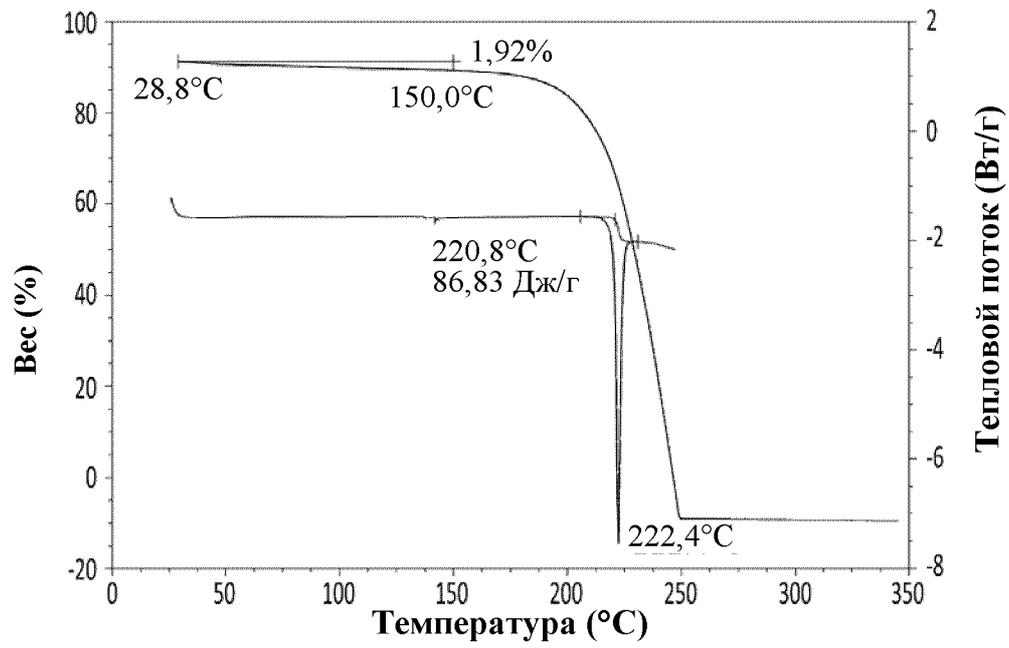
ФИГ. 26



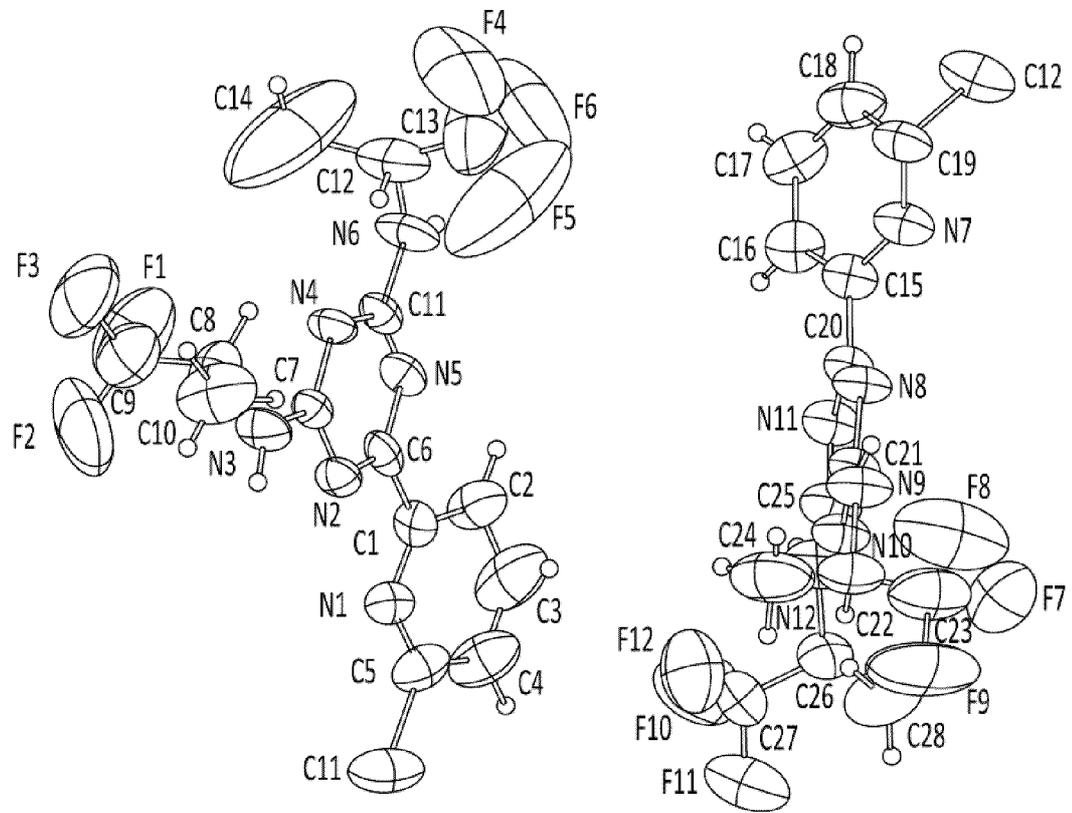
ФИГ. 27



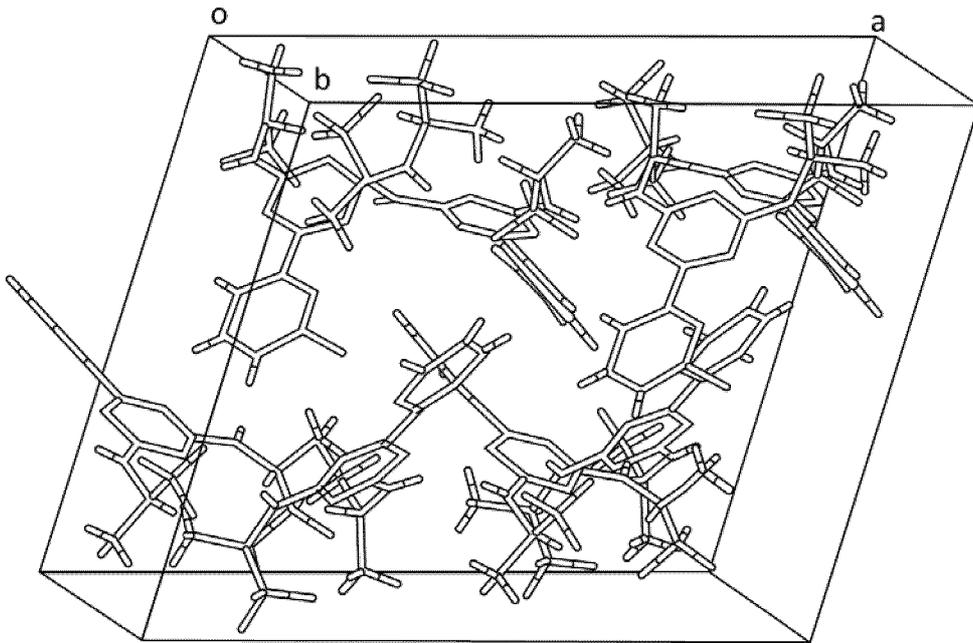
ФИГ. 28



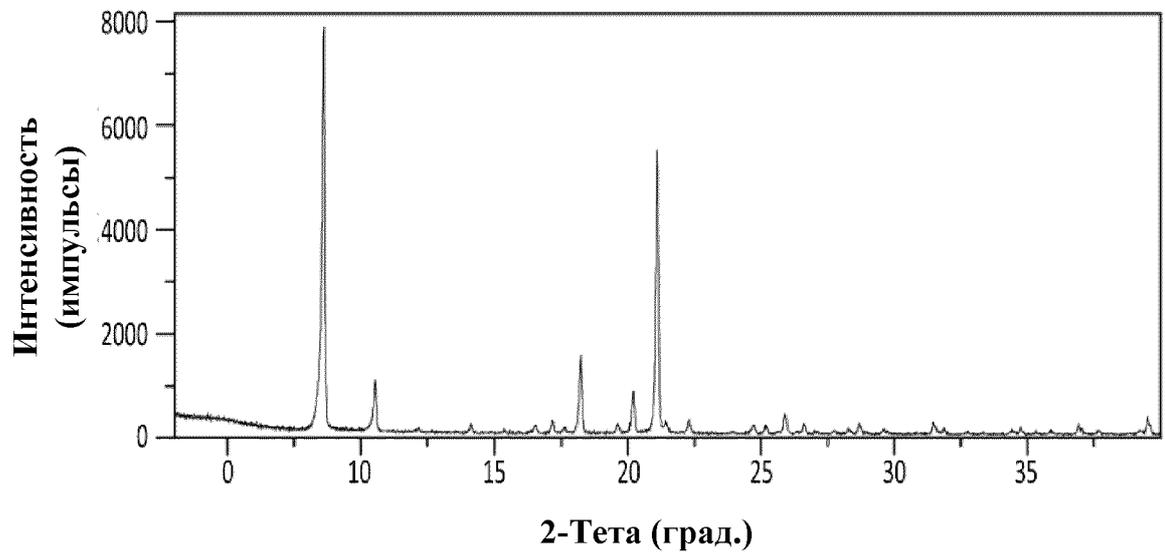
ФИГ. 29



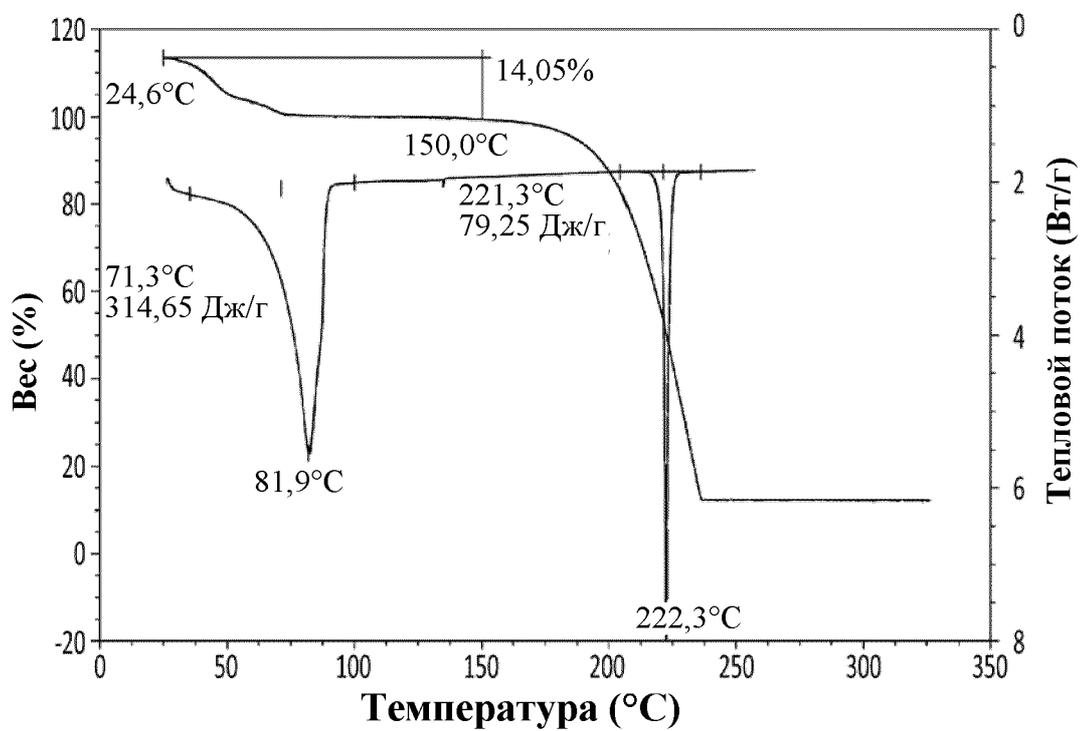
ФИГ. 30



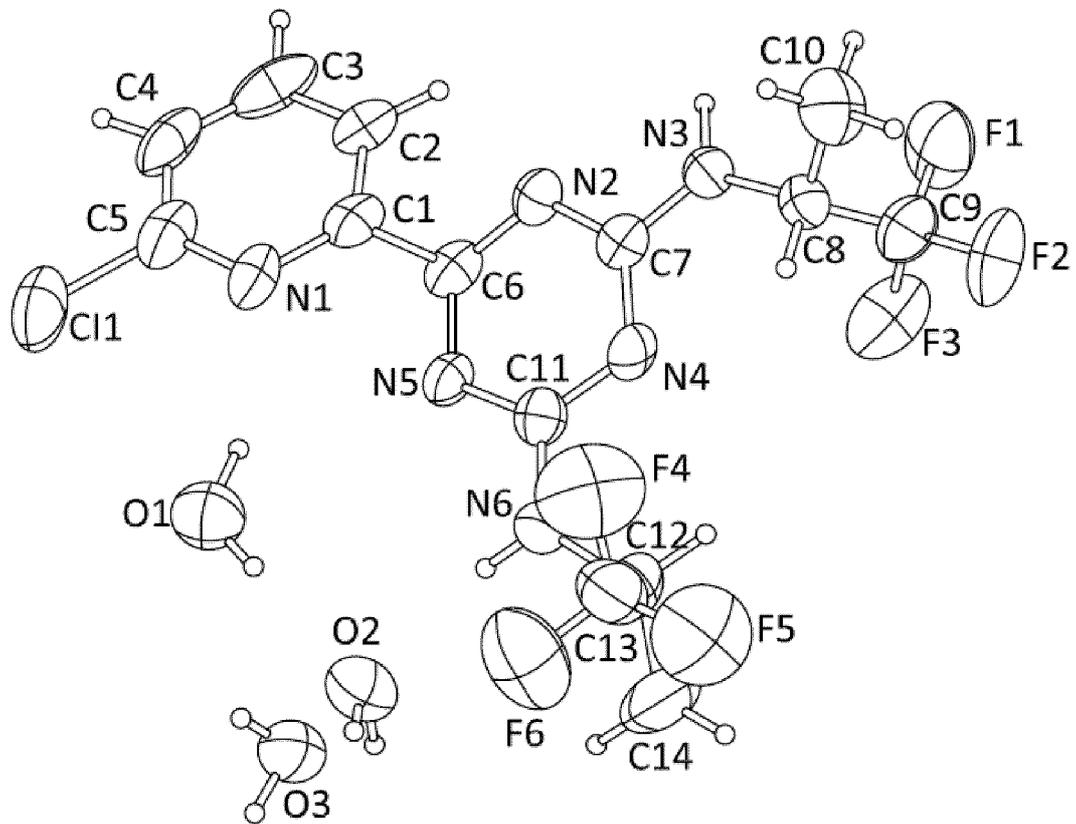
ФИГ. 31



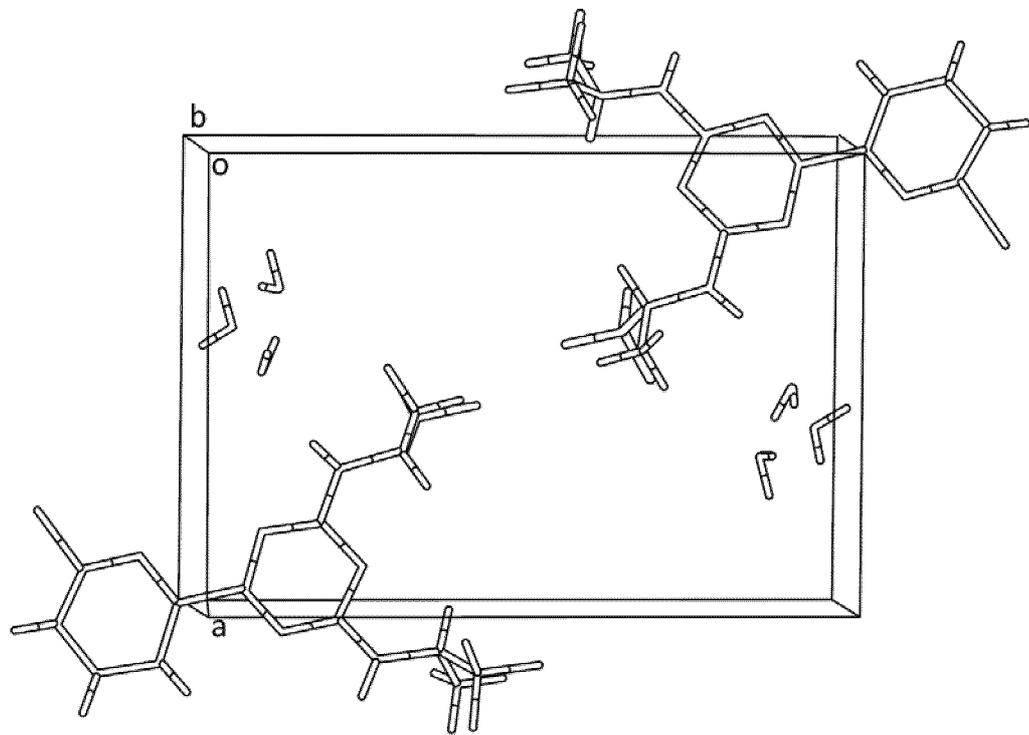
ФИГ. 32



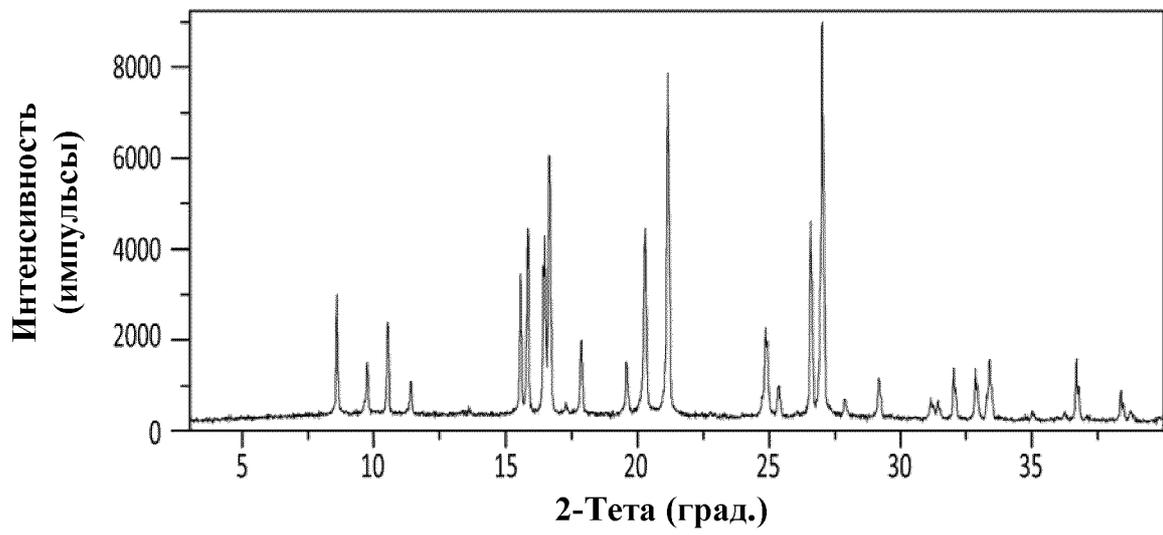
ФИГ. 33



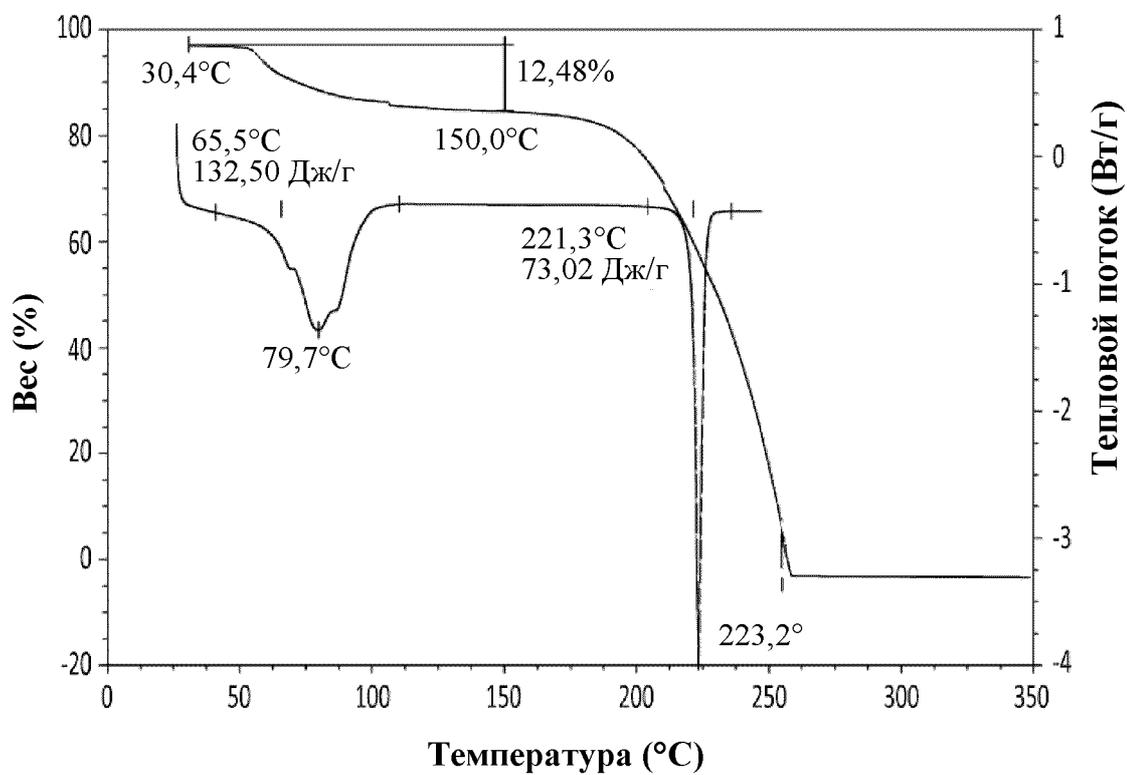
ФИГ. 34



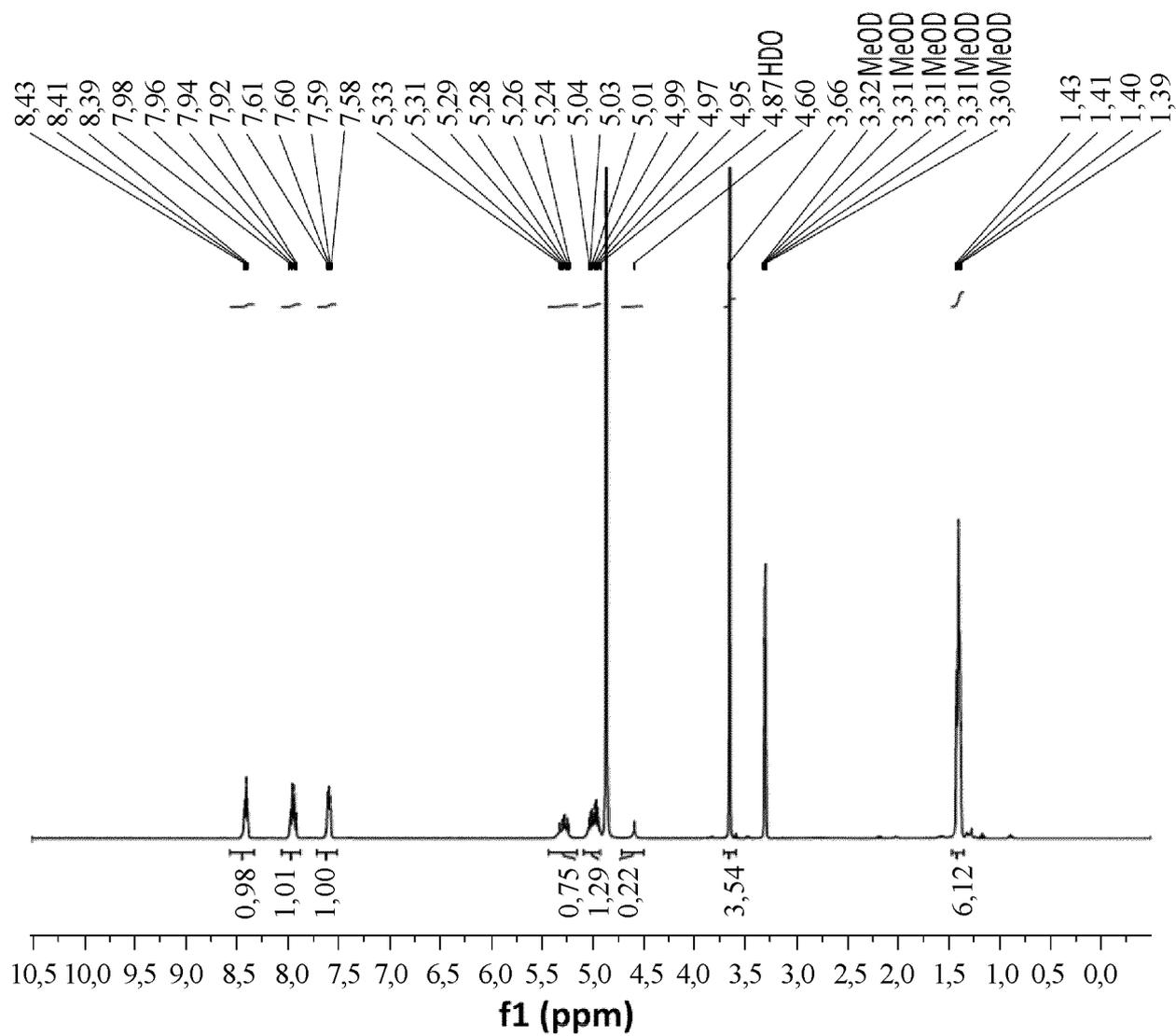
ФИГ. 35



ФИГ. 36

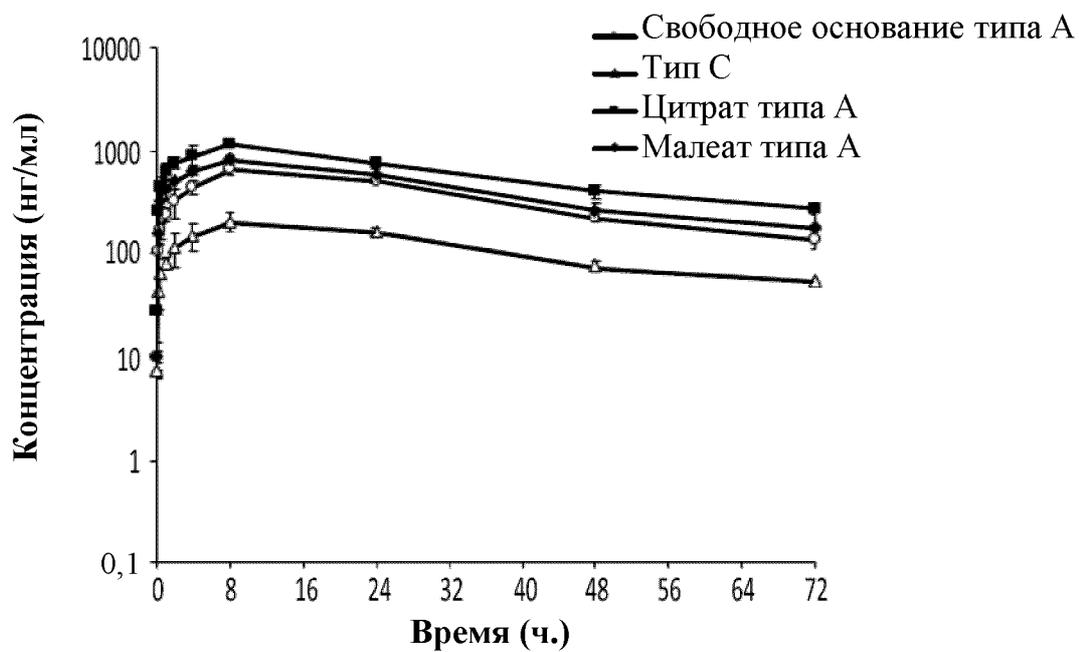


ФИГ. 37



ФИГ. 38

Профили зависимости средней концентрации в плазме крови от времени для соединения 1 после введения РО дозы соединения 1 в четырех формах при 10 мг/кг у крыс SD



ФИГ. 39