

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202190153 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.04.09

(51) Int. Cl. A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2019.06.28

(54) СОСТАВЫ ИНГИБИТОРА AXL/MER

(31) 62/692,210

(32) 2018.06.29

(33) US

(86) PCT/US2019/039825

(87) WO 2020/006408 2020.01.02

(71) Заявитель:
ИНСАЙТ КОРПОРЕЙШН (US)

(72) Изобретатель:
Рокко Уилльям Л., Мюллер
Фрэнсис К. (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к фармацевтическим составам и лекарственным формам ингибитора AXL/MER или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата, включая способы его получения, которые применимы для лечения заболеваний, опосредованных AXL/MER, таких как рак.

A1

202190153

202190153

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-566992EA/061

СОСТАВЫ ИНГИБИТОРА AXL/MER

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Данная заявка относится к фармацевтическим составам и твердым дозированным формам ингибитора AXL/MER или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата, включая способы его получения, которые применимы для лечения заболеваний, опосредованных AXL/MER, таких как рак.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Рецепторные тирозинкиназы (PTK) представляют собой белки клеточной поверхности, которые передают сигналы из внеклеточной среды в цитоплазму и ядро клетки для регуляции клеточных событий, таких как выживание, рост, пролиферация, дифференцировка, адгезия и миграция.

Подсемейство TAM состоит из трех PTK, включая Tyro3, AXL и MER. ([HYPERLINK \l "_ENREF_6" \o "Graham, 2014 #2585" Graham et al., 2014, Nature Reviews Cancer 14, 769-785](#); [HYPERLINK \l "_ENREF_13" \o "Linger, 2008 #2679" Linger et al., 2008, Advances in Cancer Research 100, 35-83](#)). Киназы TAM характеризуются внеклеточным лиганд-связывающим доменом, состоящим из двух иммуноглобулиноподобных доменов и двух доменов фибронектина III типа. Для киназ TAM было идентифицировано два лиганда, специфичный белок блокировки роста 6 (GAS6) и белок S (PROS1). GAS6 может связываться со всеми тремя киназами TAM и активировать их, в то время как PROS1 является лигандом для Mer и Tyro3. (Graham et al., 2014, Nature Reviews Cancer 14, 769-785).

AXL (также известный как UFO, ARK, JTK11 и TYRO7) был первоначально идентифицирован как трансформирующий ген из ДНК пациентов с хроническим миелогенным лейкозом. ([HYPERLINK \l "_ENREF_16" \o "O'Bryan, 1991 #2856" O'Bryan et al., 1991, Mol Cell Biol 11, 5016-5031](#); [HYPERLINK \l "_ENREF_6" \o "Graham, 2014 #2585" Graham et al., 2014, Nature Reviews Cancer 14, 769-785](#); [HYPERLINK \l "_ENREF_13" \o "Linger, 2008 #2679" Linger et al., 2008, Advances in Cancer Research 100, 35-83](#)). GAS6 связывается с AXL и вызывает последующее автофосфорилирование и активацию тирозинкиназы AXL. AXL активирует несколько нисходящих сигнальных путей, включая PI3K-Akt, Raf-MAPK, PLC-PKC (Feneyrolles et al., 2014, Molecular Cancer Therapeutics 13, 2141-2148; [HYPERLINK \l "_ENREF_13" \o "Linger, 2008 #2679" Linger et al., 2008, Advances in Cancer Research 100, 35-83](#)).

MER (также известный как MERTK, EYK, RYK, RP38, NYK и TYRO12) изначально был идентифицирован как фосфопротеин из библиотеки экспрессии лимфобластных клеток (Graham et al., 1995, Oncogene 10, 2349-2359; [HYPERLINK \l "_ENREF_6" \o "Graham, 2014 #2585" Graham et al., 2014, Nature Reviews Cancer 14, 769-785](#); [HYPERLINK \l "_ENREF_13" \o "Linger, 2008 #2679" Linger et al., 2008, Advances in Cancer Research 100, 35-83](#)). И GAS6, и PROS1 могут связываться с Mer и индуцировать

фосфорилирование и активацию Mer киназы. ([HYPERLINK \l "_ENREF_10" \o "Lew, 2014 #2592" Lew et al., 2014](#)). Как и AXL, активация MER также запускает нисходящие сигнальные пути, включая PI3K-Akt и Raf-MAPK ([HYPERLINK \l "_ENREF_13" \o "Linger, 2008 #2679" Linger et al., 2008, Advances in Cancer Research 100, 35-83](#)).

TYRO3 (также известный как DTK, SKY, RSE, BRT, TIF, ETK2) был первоначально идентифицирован с помощью клонирования на основе ПЦР ([HYPERLINK \l "_ENREF_8" \o "Lai, 1991 #3042" Lai et al., Neuron 6, 691-70, 1991](#); [HYPERLINK \l "_ENREF_6" \o "Graham, 2014 #2585" Graham et al., 2014, Nature Reviews Cancer 14, 769-785; Linger et al., 2008, Advances in Cancer Research 100, 35-83](#)). Оба лиганда, GAS6 и PROS1, могут связываться с TYRO3 и активировать его. Хотя нисходящие от активации TYRO3 сигнальные пути являются наименее изученными среди РТК ТАМ, похоже, что задействованы оба пути как PI3K-Akt, так и Raf-MAPK (Linger et al., 2008, Advances in Cancer Research 100, 35-83). Обнаружено, что AXL, MER и TYRO3 сверхэкспрессируются в раковых клетках.

Соответственно, существует потребность в соединениях и способах их применения для модуляции киназ AXL/MER при лечении рака.

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Данное изобретение относится, *inter alia*, к фармацевтическому составу, содержащему N-(4-(4-амино-7-(1-изобутирилпиперидин-4-ил)пиррол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-3-(пиридин-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид (соединение I) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат, органическую кислоту и поверхностно-активное вещество.

Данное изобретение дополнительно относится к лекарственной форме, содержащей фармацевтический состав, представленный в данном документе.

Данное изобретение дополнительно относится к способу лечения заболевания, связанного с активностью AXL/MER, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества фармацевтического состава или лекарственной формы, представленных в данном документе.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На Фиг. 1 представлена диаграмма порошковой рентгеновской дифракции (XRPD - X-ray powder diffraction), характерная для соли малеиновой кислоты соединения I.

На Фиг. 2 представлена термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC - differential scanning calorimetry), характерная для соли малеиновой кислоты соединения I.

На Фиг. 3 представлены данные термогравиметрического анализа (TGA - Thermal Gravimetric Analysis), характерные для соли малеиновой кислоты соединения I.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Данное изобретение относится к фармацевтическим композициям (или составам) и лекарственным формам соединения I или его фармацевтически приемлемой соли (например, соли малеиновой кислоты соединения I), гидрата или сольвата, имеющим

улучшенные свойства, такие как биодоступность. В частности, составы и лекарственные формы по данному изобретению помогают увеличить биодоступность соединения I (например, малеата соединения I). Включение органической кислоты, такой как лимонная кислота, и поверхностно-активного вещества, такого как полуксамер (например, полуксамер 407), может обеспечить повышенную биодоступность.

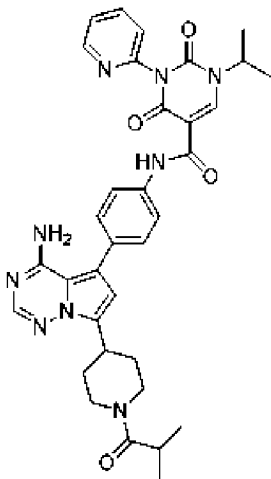
Составы

Данное изобретение относится, *inter alia*, к фармацевтическому составу в твердой пероральной лекарственной форме, содержащему: (а) N-(4-(4-амино-7-(1-изобутирилпиперидин-4-ил)пиррол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-3-(пиридин-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид (соединение I) или его фармацевтически приемлемую соль (например, малеат соединения I), сольват или гидрат;

(b) органическую кислоту; и

(c) поверхностно-активное вещество.

Соединение I является ингибитором AXL/MER и относится к N-(4-(4-амино-7-(1-изобутирилпиперидин-4-ил)пиррол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-3-(пиридин-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбокамид, имеющему формулу:



Соединение I

Соль малеиновой кислоты соединения I относится к N-(4-(4-амино-7-(1-изобутирилпиперидин-4-ил)пиррол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-3-(пиридин-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбокамид малеату, который также называют «соль соединения I и малеиновой кислоты» или «малеат соединения I». Данное изобретение также включает другие соли соединения I. Примеры таких солей включают, например, соль серной кислоты (например, гемисульфаты), соль фосфорной кислоты, соль соляной кислоты, соль салициловой кислоты, соль метансульфоновой кислоты (т.е. соль мезилата), соль этансульфоновой кислоты (например, соль эзилата), соль бензолсульфоновой кислоты (например, соль безилата) и соль п-толуолсульфоновой кислоты (например, соль тозилата).

Соединение I может быть получено в соответствии с процедурами, описанными в

патенте США № 9981975. См., например, пример 83. Соль малеиновой кислоты соединения I и различные кристаллические формы могут быть получены в соответствии с процедурами, описанными в предварительной заявке США № 62/564070. См. также, например, приведенные в данном документе примеры.

В некоторых вариантах осуществления соединение I или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат, используемые в данном документе, находятся в кристаллической форме. В некоторых вариантах осуществления соединение I или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат, используемые в данном документе, находятся в виде некристаллического соединения. В других вариантах осуществления соединение I или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат, используемые в данном документе, представляют собой гидрат. В некоторых вариантах осуществления соединение I или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат, используемые в данном документе, представляют собой сольват. В некоторых вариантах осуществления соединение I или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат, используемые в данном документе, представлены безводной формой.

В некоторых вариантах осуществления малеат соединения I, используемый в данном документе, находится в кристаллической форме. В некоторых вариантах осуществления малеат соединения I, используемый в данном документе, находится в виде некристаллического соединения. В других вариантах осуществления малеат соединения I, используемый в данном документе, представляет собой гидрат. В некоторых вариантах осуществления малеат соединения I, используемый в данном документе, представляет собой сольват. В некоторых вариантах осуществления малеат соединения I, используемый в данном документе, представлен безводной формой.

В некоторых вариантах осуществления данное изобретение относится к фармацевтическому составу, содержащему: (а) соединение I или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат,

(b) органическую кислоту, и

(c) поверхностно-активное вещество.

В определенных вариантах осуществления фармацевтический состав, предложенный в данном документе, дополнительно содержит разбавитель. В определенных вариантах осуществления фармацевтический состав, предложенный в данном документе, дополнительно содержит смазывающее вещество. В некоторых вариантах осуществления фармацевтический состав, предложенный в данном документе, может дополнительно содержать разрыхлитель.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтический состав содержит от примерно 1% мас. до примерно 20% мас. соединения I или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата. В некоторых вариантах осуществления фармацевтический состав содержит от примерно 2% мас. до примерно 15% мас. соединения I или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата. В

некоторых вариантах осуществления фармацевтический состав содержит от примерно 3% мас. до примерно 12% мас. соединения I или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата. В некоторых вариантах осуществления фармацевтический состав содержит от примерно 5% мас. до примерно 10% мас. соединения I или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата. В некоторых вариантах осуществления фармацевтический состав содержит от примерно 3% мас. до примерно 8% мас. соединения I или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата. В некоторых вариантах осуществления фармацевтический состав содержит от примерно 2% мас. до примерно 6% мас. соединения I или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата. В некоторых вариантах осуществления фармацевтический состав содержит примерно 3% мас., примерно 4% мас., примерно 5% мас., примерно 6% мас., примерно 7% мас., примерно 8% мас., примерно 9% мас., примерно 10% мас., примерно 11% мас. или примерно 12% мас. соединения I или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата. В некоторых вариантах осуществления фармацевтический состав содержит около 3% мас. малеата соединения I. В некоторых вариантах осуществления фармацевтический состав содержит около 12% мас. соединения I или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтический состав содержит от примерно 1% мас. до примерно 20% мас. малеата соединения I. В некоторых вариантах осуществления фармацевтический состав содержит от примерно 2% мас. до примерно 15% мас. малеата соединения I. В некоторых вариантах осуществления фармацевтический состав содержит от примерно 3% мас. до примерно 12% мас. малеата соединения I. В некоторых вариантах осуществления фармацевтический состав содержит от примерно 5% мас. до примерно 10% мас. малеата соединения I. В некоторых вариантах осуществления фармацевтический состав содержит от примерно 3% мас. до примерно 8% мас. малеата соединения I. В некоторых вариантах осуществления фармацевтический состав содержит от примерно 2% мас. до примерно 6% мас. малеата соединения I. В некоторых вариантах осуществления фармацевтический состав содержит примерно 3% мас., примерно 4% мас., примерно 5% мас., примерно 6% мас., примерно 7% мас., примерно 8% мас., примерно 9% мас., примерно 10% мас., примерно 11% мас. или примерно 12% мас. малеата соединения I. В некоторых вариантах осуществления фармацевтический состав содержит около 3% мас. малеата соединения I. В некоторых вариантах осуществления фармацевтический состав содержит около 4% мас. малеата соединения I. В некоторых вариантах осуществления фармацевтический состав содержит около 7% мас. малеата соединения I. В некоторых вариантах осуществления фармацевтический состав содержит около 12% мас. малеата соединения I.

Массовый процент и количество соединения I, описанного в данном документе, рассчитаны на основе свободного основания соединения I, если не указано иное.

Поверхностно-активное вещество, присутствующее в определенных составах согласно данному изобретению, помогает увеличить биодоступность соединения I или его

фармацевтически приемлемой соли (например, малеата соединения I), сольвата или гидрата. Термин «поверхностно-активные вещества» относится к соединениям, которые снижают поверхностное натяжение между двумя жидкостями или между жидкостью и твердым телом. В некоторых вариантах осуществления поверхностно-активные вещества могут также выполнять другие функции, такие как детергенты, смачивающие агенты, эмульгаторы, пенообразующие агенты и диспергирующие агенты. Примеры поверхностно-активных веществ включают, но не ограничиваются ими, полуксамеры. Примерами полуксамеров являются полуксамер 407, полуксамер 338, полуксамер 237 и полуксамер 188. В одном варианте осуществления полуксамер представляет собой полуксамер 188. В одном варианте осуществления полуксамер представляет собой полуксамер 407. Полуксамер представляет собой сополимер полиэтилен-пропиленгликоля (известные торговые названия Supronic, Pluronic или Tetronic), который обладает термообратимыми свойствами и свойством перехода к золь-гель, что может способствовать высвобождению лекарственного средства. Например, полуксамер находится в состоянии золя при температуре ниже комнатной и переходит в гелеобразное состояние при температуре тела (37,2 °C), что может изменять характеристики высвобождения лекарства (D. Ramya Devi et al, J. Pharm. Sci. & Res. Vol.5(8), 2013, 159-165; Y. Mao et al. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 35 (2004) 1127-1142).

В некоторых вариантах осуществления поверхностно-активное вещество, используемое в составах, представляет собой полуксамер 407. Неожиданно было установлено, что полуксамер 407 увеличивает биодоступность малеата соединения I, потому что, помимо прочего, исследования растворимости показали, что поверхностно-активное вещество лаурилсульфат натрия (ЛСН) увеличивает растворимость малеата соединения I по сравнению с полуксамером 407, но биодоступность состава, содержащего ЛСН ниже, чем у состава, содержащего полуксамер. См. приведенные в данном документе примеры.

Поверхностно-активное вещество в составе может составлять от примерно 1% мас. до примерно 20% мас. Поверхностно-активное вещество в составе может составлять от примерно 5% мас. до примерно 15% мас. Поверхностно-активное вещество в составе может составлять от примерно 1% мас. до примерно 10% мас. Поверхностно-активное вещество в составе может составлять от примерно 5% мас. до примерно 10% мас. Например, поверхностно-активное вещество в составе может составлять примерно 1, примерно 2, примерно 3, примерно 4, примерно 5, примерно 6, примерно 7, примерно 8, примерно 9, примерно 10, примерно 15 или примерно 20% мас. В некоторых вариантах осуществления поверхностно-активное вещество в составе составляет примерно 5% мас. В некоторых вариантах осуществления поверхностно-активное вещество в составе составляет примерно 10% мас.

В некоторых вариантах осуществления поверхностно-активное вещество представляет собой полуксамер 407. Полуксамер (например, полуксамер 407) в составе может составлять от примерно 1% мас. до примерно 20% мас. Полуксамер (например,

полоксамер 407) в составе может составлять от примерно 1% мас. до примерно 10% мас. Полоксамер (например, полоксамер 407) в составе может составлять от примерно 5% мас. до примерно 15% мас. Полоксамер (например, полоксамер 407) в составе может составлять от примерно 5% мас. до примерно 10% мас. Например, полоксамер (например, полоксамер 407) в составе может составлять примерно 1, примерно 2, примерно 3, примерно 4, примерно 5, примерно 6, примерно 7, примерно 8, примерно 9, примерно 10, примерно 15 или примерно 20% мас. В некоторых вариантах осуществления полоксамер (например, полоксамер 407) в составе составляет примерно 5% мас. В некоторых вариантах осуществления полоксамер (например, полоксамер 407) в составе составляет примерно 10% мас.

Составы согласно данному изобретению включают органическую кислоту, которая может увеличивать биодоступность соединения I. Термин «органическая кислота» относится к органическому соединению с кислотными свойствами. В некоторых вариантах осуществления органическая кислота представляет собой C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил или 5-6-членный гетероциклоалкил, каждый из которых замещенный одной или несколькими кислотными группами (например, 1, 2 или 3 группами карбоновой кислоты, спирта или сульфоновой кислоты), причем 5-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен C_{1-6} алкильной группой, которая необязательно замещена одной или несколькими кислотными группами (например, 1, 2, 3 или 4 группами карбоновой кислоты, спирта или сульфоновой кислоты). Органическая кислота может представлять собой C_{1-6} алкил или C_{2-6} алкенил, замещенный одной или несколькими кислотными группами (например, 1, 2, 3 или 4 группами карбоновой кислоты, спирта или сульфоновой кислоты). В некоторых вариантах осуществления органическая кислота представляет собой C_{1-6} алкил или C_{2-6} алкенил, замещенный 1, 2 или 3 группами карбоновых кислот и замещенный 0, 1 или 2 группами спирта. В некоторых вариантах осуществления органическая кислота представляет собой 5-6-членный гетероциклоалкил, замещенный одной или несколькими кислотными группами (например, 1, 2 или 3 группами карбоновой кислоты, спирта или сульфоновой кислоты), и необязательно замещенный C_{1-6} алкилом, причем C_{1-6} алкил необязательно замещен одной или несколькими кислотными группами (например, 1, 2 или 3 группами карбоновой кислоты, спирта или сульфоновой кислоты). Примеры органических кислот включают, но не ограничиваются ими, лимонную кислоту, аскорбиновую кислоту, фумаровую кислоту, яблочную кислоту, сорбиновую кислоту, винную кислоту и их гидраты или сольваты. Органическая кислота в составе может составлять от примерно 1% мас. до примерно 50% мас. Органическая кислота в составе может составлять от примерно 5% мас. до примерно 40% мас. Органическая кислота в составе может составлять от примерно 5% мас. до примерно 30% мас. Органическая кислота в составе может составлять от примерно 5% мас. до примерно 20% мас. Органическая кислота в составе может составлять от примерно 10% мас. до примерно 20% мас. Например, органическая кислота в составе может составлять примерно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 или 50% по массе. В некоторых вариантах

осуществления органическая кислота в составе составляет примерно 10% мас. В некоторых вариантах осуществления органическая кислота в составе составляет примерно 20% мас.

В некоторых вариантах осуществления органическая кислота представляет собой лимонную кислоту. В некоторых вариантах осуществления лимонная кислота представляет собой моногидрат лимонной кислоты. Лимонная кислота в составе может составлять от примерно 1% мас. до примерно 50% мас. Лимонная кислота в составе может составлять от примерно 5% мас. до примерно 40% мас. Лимонная кислота в составе может составлять от примерно 5% мас. до примерно 30% мас. Лимонная кислота в составе может составлять от примерно 5% мас. до примерно 20% мас. Лимонная кислота в составе может составлять от примерно 10% мас. до примерно 20% мас. Например, лимонная кислота в составе может составлять от примерно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 или 50% по массе. В некоторых вариантах осуществления лимонная кислота в составе составляет примерно 10% мас. В некоторых вариантах осуществления лимонная кислота в составе составляет примерно 20% мас.

Фармацевтический состав, предложенный в данном документе, может дополнительно включать разбавитель. Используемый в данном документе термин «разбавитель» относится к соединению, которое может разбавлять композицию. Разбавитель также может обозначаться как наполнитель, разбавляющий раствор или растворитель. Примеры разбавителей включают, но не ограничиваются ими, лактозу, моногидрат лактозы, высушенный распылением моногидрат лактозы, лактозу-316 Fast Flo®, маннит, микрокристаллическую целлюлозу, подкисленную целлюлозу, крахмал 1500, просолв МСС и коллоидный диоксид кремния. В некоторых случаях разбавителем является маннит. Разбавитель в составе может составлять от примерно 40% мас. до примерно 90% мас. Разбавитель в составе может составлять от примерно 50% мас. до примерно 80% мас. Разбавитель в составе может составлять от примерно 50% мас. до примерно 75% мас. Разбавитель в составе может составлять от примерно 70% мас. до примерно 80% мас. Разбавитель в составе может составлять от примерно 72% мас. до примерно 77% мас. Например, разбавитель в составе может составлять примерно 40, примерно 45, примерно 50, примерно 55, примерно 60, примерно 65, примерно 70, примерно 75, примерно 80, примерно 85 или примерно 90% по массе. В некоторых вариантах осуществления разбавитель в составе составляет примерно 50% мас. В некоторых вариантах осуществления разбавитель в составе составляет примерно 75% мас. В некоторых вариантах осуществления разбавитель в составе составляет примерно 73% мас. В некоторых вариантах осуществления разбавитель в составе составляет примерно 76% мас.

В некоторых вариантах осуществления состав согласно изобретению включает разрыхлитель. В контексте данного документа термин «разрыхлитель» относится к соединению, которое может вызывать распад лекарственной формы (например, капсул или таблеток) и высвобождение ее лекарственного вещества, например, при контакте с

влажностью. Разрыхлители могут способствовать, например, разрушению капсулы после перорального введения. Разрыхлители могут присутствовать в количестве от примерно 1% мас. до примерно 10% мас. Разрыхлитель в составе может составлять от примерно 2% мас. до примерно 5% мас. Разрыхлитель в составе может составлять от примерно 2% мас. до примерно 3% мас. Разрыхлитель в составе может составлять примерно 2,5% мас. Неограничивающие примеры разрыхлителей включают кроскармеллозу натрия, кросповидон, крахмал, целлюлозу и гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения. В некоторых вариантах осуществления разрыхлитель представляет собой кросповидон.

В некоторых вариантах осуществления состав согласно изобретению содержит смазывающее вещество. Используемый в данном документе термин «смазывающее вещество» относится к соединению, например, к органическому соединению, которое может уменьшать трение между веществами в составе. Смазывающее вещество может присутствовать в составе в количестве от примерно 1% мас. до примерно 5% мас. В некоторых вариантах осуществления смазывающее вещество присутствует в количестве примерно 2% мас. Неограничивающие примеры смазывающих веществ включают стеарат магния, стеариновую кислоту (стеарин), гидролизованное масло, полиэтиленгликоль, стеарилфумарат натрия и глицерилбегенат. В некоторых вариантах осуществления смазывающее вещество представляет собой стеарилфумарат натрия или стеариновую кислоту. В некоторых вариантах осуществления смазывающее вещество представляет собой стеариновую кислоту.

В некоторых вариантах осуществления составы, предложенные в данном документе, содержат вещество, способствующее скольжению. Используемый в данном документе термин «вещество, способствующее скольжению» относится к соединению, которое может улучшить текучесть смеси, например порошковой смеси в капсуле. Вещество, способствующее скольжению, может присутствовать в составе в количестве от примерно 0,1% мас. до примерно 5% мас. В некоторых вариантах осуществления вещество, способствующее скольжению, в составе составляет от примерно 0,5% мас. до примерно 1% мас. В некоторых вариантах осуществления вещество, способствующее скольжению, в составе составляет от примерно 0,1% мас. до примерно 1% мас. В некоторых вариантах осуществления вещество, способствующее скольжению, в составе составляет примерно 0,5% мас. Неограничивающие примеры веществ, способствующих скольжению, включают тальк, коллоидный кремнезем (коллоидный диоксид кремния) и кукурузный крахмал. В некоторых вариантах осуществления вещество, способствующее скольжению, представляет собой коллоидный диоксид кремния.

В некоторых вариантах осуществления, где, например, составы и лекарственные формы согласно изобретению предназначены для лекарственных форм с замедленным высвобождением, может быть включено матрицеобразующее вещество замедленного высвобождения. Примеры матрицеобразующих веществ замедленного высвобождения включают простые эфиры целлюлозы, такие как гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ,

гипромеллоза), которая является полимером с высокой вязкостью. Лекарственные формы с замедленным высвобождением согласно данному изобретению могут включать матрицеобразующие вещества замедленного высвобождения, например, от примерно 10 до примерно 30%, от примерно 15 до примерно 25% или от примерно 18 до примерно 24% по массе.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложен фармацевтический состав, содержащий:

- (a) Соединение I или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат;
- (b) лимонную кислоту; и
- (c) полоксамер.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложен фармацевтический состав, содержащий:

- (a) от примерно 2% мас. до примерно 15% мас. соединения I или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата; (b) от примерно 5% мас. до примерно 30% мас. лимонной кислоты; и
- (c) от примерно 5% мас. до примерно 15% мас. полоксамера.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложен фармацевтический состав, содержащий:

- (a) от примерно 2% мас. до примерно 15% мас. N-(4-(4-амино-7-(1-изобутирилпиперидин-4-ил)пиррол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-3-(пиридин-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида (соединение I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата; (b) от примерно 5% мас. до примерно 30% мас. лимонной кислоты; и
- (c) от примерно 1% мас. до примерно 10% мас. полоксамера.

В некоторых вариантах осуществления предложенный в данном документе фармацевтический состав содержит: (a) соединение I или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат; (b) лимонную кислоту;

- (c) полоксамер (например, полоксамер 407); и
- (d) разбавитель (например, маннит).

В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложен фармацевтический состав, содержащий:

- (a) от примерно 2% мас. до примерно 15% мас. соединения I или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата; (b) от примерно 5% мас. до примерно 30% мас. лимонной кислоты;
- (c) от примерно 5% мас. до примерно 15% мас. полоксамера (например, полоксамер 407); и
- (d) от примерно 50% мас. до примерно 80% мас. разбавителя (например, маннита).

В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложен фармацевтический состав, содержащий: (a) соединение I или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат; (b) лимонную кислоту;

- (с) полоксамер (например, полоксамер 407);
- (d) разбавитель (например, маннит); и
- (е) смазывающее вещество (например, стеариновую кислоту).

В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложен фармацевтический состав, содержащий:

(а) от примерно 2% мас. до примерно 15% мас. соединения I или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата; (b) от примерно 5% мас. до примерно 30% мас. лимонной кислоты;

(с) от примерно 5% мас. до примерно 15% мас. полоксамера (например, полоксамера 407);

(d) от примерно 50% мас. до примерно 80% мас. разбавителя (например, маннита); и

(е) от примерно 1% мас. до примерно 5% мас. смазывающего вещества (например, стеариновой кислоты).

В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложен фармацевтический состав, содержащий: (а) соединение I или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат; (b) лимонную кислоту;

(с) полоксамер (например, полоксамер 407);

(d) разбавитель (например, маннит);

(е) смазывающее вещество (например, стеариновую кислоту); и

(f) разрыхлитель (например, кросповидон)

В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложен фармацевтический состав, содержащий:

(а) от примерно 2% мас. до примерно 15% мас. соединения I или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата; (b) от примерно 5% мас. до примерно 30% мас. лимонной кислоты;

(с) от примерно 5% мас. до примерно 15% мас. полоксамера (например, полоксамера 407);

(d) от примерно 50% мас. до примерно 80% мас. разбавителя (например, маннита);

(е) от примерно 1% мас. до примерно 5% мас. смазывающего вещества (например, стеариновой кислоты); и

(f) от примерно 2% мас. до примерно 5% мас. разрыхлителя (например, кросповидона).

В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложен фармацевтический состав, содержащий:

(а) от примерно 2% мас. до примерно 15% мас. соединения I или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата; (b) от примерно 5% мас. до примерно 30% мас. лимонной кислоты;

(с) от примерно 1% мас. до примерно 10% мас. полоксамера (например, полоксамера 407);

- (d) от примерно 50% мас. до примерно 80% мас. разбавителя (например, маннита);
- (e) от примерно 1% мас. до примерно 5% мас. смазывающего вещества (например, стеариновой кислоты); и
- (f) от примерно 2% мас. до примерно 5% мас. разрыхлителя (например, кросповидона).

В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложен фармацевтический состав, содержащий:

- (a) от примерно 2% мас. до примерно 15% мас. соединения I или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата; (b) от примерно 5% мас. до примерно 30% мас. лимонной кислоты;
- (c) от примерно 5% мас. до примерно 15% мас. полоксамера 407;
- (d) от примерно 50% мас. до примерно 80% мас. маннита;
- (e) от примерно 1% мас. до примерно 5% мас. стеариновой кислоты; и
- (f) от примерно 2% мас. до примерно 5% мас. кросповидона.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложен фармацевтический состав, содержащий:

- (a) от примерно 2% мас. до примерно 15% мас. N-(4-(4-амино-7-(1-изобутирилпиперидин-4-ил)пиррол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил) фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-3-(пиридин-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида (соединение I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата; (b) от примерно 5% мас. до примерно 30% мас. лимонной кислоты;
- (c) от примерно 1% мас. до примерно 10% мас. полоксамера 407;
- (d) от примерно 50% мас. до примерно 80% мас. маннита;
- (e) от примерно 1% мас. до примерно 5% мас. стеариновой кислоты; и
- (f) от примерно 2% мас. до примерно 5% мас. кросповидона.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложен фармацевтический состав, содержащий:

- (a) примерно 12% мас. соединения I или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата; (b) примерно 20% мас. лимонной кислоты; и
- (c) примерно 10% мас. полоксамера 407.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложен фармацевтический состав, содержащий:

- (a) примерно 12% мас. соединения I или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата; (b) примерно 20% мас. лимонной кислоты;
- (c) примерно 10% мас. полоксамера 407;
- (d) примерно 50% мас. маннита;
- (e) примерно 2% мас. стеариновой кислоты; и
- (f) примерно 5% мас. кросповидона.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложен фармацевтический состав, содержащий:

(a) примерно 3% мас. соединения I или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата; (b) примерно 20% мас. лимонной кислоты; и

(c) примерно 10% мас. полоксамера 407.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложен фармацевтический состав, содержащий:

(a) примерно 3% мас. соединения I или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата; (b) примерно 20% мас. лимонной кислоты;

(c) примерно 10% мас. полоксамера 407;

(d) примерно 60% мас. маннита;

(e) примерно 2% мас. стеариновой кислоты; и

(f) примерно 5% мас. кросповидона.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложен фармацевтический состав, содержащий:

(a) малеат соединения I или его сольват или гидрат;

(b) лимонную кислоту; и

(c) полоксамер.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложен фармацевтический состав, содержащий:

(a) от примерно 2% мас. до примерно 15% мас. малеата соединения I или его сольвата или гидрата; (b) от примерно 5% мас. до примерно 30% мас. лимонной кислоты; и

(c) от примерно 5% мас. до примерно 15% мас. полоксамера.

В некоторых вариантах осуществления предложенный в данном документе фармацевтический состав содержит: (a) малеат соединения I или его сольват, или гидрат; (b) лимонную кислоту;

(c) полоксамер (например, полоксамер 407); и

(d) разбавитель (например, маннит).

В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложен фармацевтический состав, содержащий:

(a) от примерно 2% мас. до примерно 15% мас. малеата соединения I или его сольвата или гидрата; (b) от примерно 5% мас. до примерно 30% мас. лимонной кислоты;

(c) от примерно 5% мас. до примерно 15% мас. полоксамера (например, полоксамера 407); и

(d) от примерно 50% мас. до примерно 80% мас. разбавителя (например, маннита).

В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложен фармацевтический состав, содержащий: (a) малеат соединения I или его сольват, или гидрат; (b) лимонную кислоту;

(c) полоксамер (например, полоксамер 407);

(d) разбавитель (например, маннит); и

(e) смазывающее вещество (например, стеариновую кислоту).

В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложен фармацевтический состав, содержащий:

- (a) от примерно 2% мас. до примерно 15% мас. малеата соединения I или его сольвата или гидрата; (b) от примерно 5% мас. до примерно 30% мас. лимонной кислоты;
 - (c) от примерно 5% мас. до примерно 15% мас. полоксамера (например, полоксамера 407);
 - (d) от примерно 50% мас. до примерно 80% мас. разбавителя (например, маннита);
- и
- (e) от примерно 1% мас. до примерно 5% мас. смазывающего вещества (например, стеариновой кислоты).

В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложен фармацевтический состав, содержащий: (a) малеат соединения I или его сольват, или гидрат; (b) лимонную кислоту;

- (c) полоксамер (например, полоксамер 407);
- (d) разбавитель (например, маннит);
- (e) смазывающее вещество (например, стеариновую кислоту); и
- (f) разрыхлитель (например, кросповидон).

В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложен фармацевтический состав, содержащий: (a) малеат соединения I или его сольват, или гидрат; (b) лимонную кислоту;

- (c) полоксамер (например, полоксамер 407);
- (d) разбавитель (например, маннит);
- (e) смазывающее вещество (например, стеариновую кислоту);
- (f) разрыхлитель (например, кросповидон); и
- (g) вещество, способствующее скольжению (например, коллоидный диоксид кремния).

В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложен фармацевтический состав, содержащий:

- (a) от примерно 2% мас. до примерно 15% мас. малеата соединения I или его сольвата или гидрата; (b) от примерно 5% мас. до примерно 30% мас. лимонной кислоты;
- (c) от примерно 5% мас. до примерно 15% мас. полоксамера (например, полоксамера 407);
- (d) от примерно 50% мас. до примерно 80% мас. разбавителя (например, маннита);
- (e) от примерно 1% мас. до примерно 5% мас. смазывающего вещества (например, стеариновой кислоты); и
- (f) от примерно 2% мас. до примерно 5% мас. разрыхлителя (например, кросповидона).

В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложен фармацевтический состав, содержащий:

- (a) от примерно 2% мас. до примерно 15% мас. малеата соединения I или его

сольвата или гидрата; (b) от примерно 5% мас. до примерно 30% мас. лимонной кислоты; (c) от примерно 5% мас. до примерно 15% мас. полоксамера 407; (d) от примерно 50% мас. до примерно 80% мас. маннита; (e) от примерно 1% мас. до примерно 5% мас. стеариновой кислоты; и (f) от примерно 2% мас. до примерно 5% мас. кросповидона.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложен фармацевтический состав, содержащий:

(a) примерно 12% мас. малеата соединения I или его сольвата, или гидрата; (b) примерно 20% мас. лимонной кислоты; и (c) примерно 10% мас. полоксамера 407.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложен фармацевтический состав, содержащий:

(a) примерно 12% мас. малеата соединения I или его сольвата, или гидрата; (b) примерно 20% мас. лимонной кислоты; (c) примерно 10% мас. полоксамера 407; (d) примерно 50% мас. маннита; (e) примерно 2% мас. стеариновой кислоты; и (f) примерно 5% мас. кросповидона.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложен фармацевтический состав, содержащий:

(a) примерно 3% мас. малеата соединения I или его сольвата, или гидрата; (b) примерно 20% мас. лимонной кислоты; и (c) примерно 10% мас. полоксамера 407.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложен фармацевтический состав, содержащий:

(a) примерно 4% мас. малеата соединения I или его сольвата, или гидрата; (b) примерно 10% мас. лимонной кислоты; и (c) примерно 5% мас. полоксамера 407.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложен фармацевтический состав, содержащий:

(a) примерно 7% мас. малеата соединения I или его сольвата, или гидрата; (b) примерно 10% мас. лимонной кислоты; и (c) примерно 5% мас. полоксамера 407.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложен фармацевтический состав, содержащий:

(a) примерно 3% мас. малеата соединения I или его сольвата, или гидрата; (b) примерно 20% мас. лимонной кислоты; (c) примерно 10% мас. полоксамера 407; (d) примерно 60% мас. маннита; (e) примерно 2% мас. стеариновой кислоты; и

(f) примерно 5% мас. кросповидона.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложен фармацевтический состав, содержащий:

(a) примерно 4% мас. малеата соединения I или его сольвата, или гидрата; (b) примерно 10% мас. лимонной кислоты;

(c) примерно 5% мас. поллоксамера 407;

(d) примерно 76% мас. маннита;

(e) примерно 2% мас. стеариновой кислоты;

(f) примерно 2,5% мас. кросповидона; и

(g) примерно 0,5% мас. коллоидного диоксида кремния.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложен фармацевтический состав, содержащий:

(a) примерно 7% мас. малеата соединения I или его сольвата, или гидрата; (b) примерно 10% мас. лимонной кислоты;

(c) примерно 5% мас. поллоксамера 407;

(d) примерно 73% мас. маннита;

(e) примерно 2% мас. стеариновой кислоты;

(f) примерно 2,5% мас. кросповидона; и

(g) примерно 0,5% мас. коллоидного диоксида кремния.

Предлагаемые в данном документе фармацевтические составы в твердых дозированных формах для перорального введения, могут быть получены путем смешивания малеата соединения I с органической кислотой и поверхностно-активным веществом. Сформированный фармацевтический состав может быть дополнительно приготовлен в форме капсулы.

В некоторых вариантах осуществления соединение I или его фармацевтически приемлемая соль (например, малеат соединения I), сольват или гидрат находится в кристаллической форме. Кристаллическая форма малеата соединения I описана в предварительной заявке США №62/564070, которая полностью включена посредством ссылки. См. также, например, приведенные в данном документе примеры.

В некоторых вариантах осуществления соль малеиновой кислоты соединения I имеет по меньшей мере один пик XRPD, выраженный в единицах 2-тета, выбранный из примерно 4,3°, примерно 8,4°, примерно 12,6°, примерно 13,2° и примерно 18,5°. В некоторых вариантах осуществления соль малеиновой кислоты соединения I имеет по меньшей мере два пика XRPD, выраженные в единицах 2-тета, выбранные из примерно 4,3°, примерно 8,4°, примерно 12,6°, примерно 13,2° и примерно 18,5°. В некоторых вариантах осуществления соль малеиновой кислоты соединения I имеет по меньшей мере три пика XRPD, выраженные в единицах 2-тета, выбранные из примерно 4,3°, примерно 8,4°, примерно 12,6°, примерно 13,2° и примерно 18,5°. В некоторых вариантах осуществления соль малеиновой кислоты соединения I имеет по меньшей мере четыре пика XRPD, выраженные в единицах 2-тета, выбранные из примерно 4,3°, примерно 8,4°,

примерно 12,6°, примерно 13,2° и примерно 18,5°. В некоторых вариантах осуществления соль малеиновой кислоты соединения I включает следующие пики XRPD, выраженные в единицах 2-тета: примерно 4,3°, примерно 8,4°, примерно 12,6°, примерно 13,2° и примерно 18,5°. В некоторых вариантах осуществления соль малеиновой кислоты соединения I включает следующие пики XRPD, выраженные в единицах 2-тета: примерно 4,3°, примерно 8,4° и примерно 13,2°.

В некоторых вариантах осуществления соль малеиновой кислоты соединения I имеет профиль XRPD, по существу, такой, как показано на Фигуре 1.

Таким же образом, показания температуры в связи с DSC, TGA или другими тепловыми исследованиями могут варьироваться примерно на $\pm 3^{\circ}\text{C}$ в зависимости от прибора, конкретных настроек, подготовки образца и т. д. Соответственно, кристаллическая форма, представленная в данном документе, имеет термограмму DSC «по существу», как показано на любой из фигур, или термин «примерно» следует понимать как учитывающий такое изменение. В некоторых вариантах осуществления соль малеиновой кислоты соединения I имеет термограмму DSC, имеющую эндотермический пик примерно при 211 °C. В некоторых вариантах осуществления соль малеиновой кислоты соединения I имеет термограмму DSC по существу, как показано на Фигуре 2. В некоторых вариантах осуществления соль малеиновой кислоты соединения I имеет термограмму TGA, по существу, такую, как показано на Фигуре 3.

В некоторых вариантах осуществления соединение I или его фармацевтически приемлемая соль (например, малеат соединения I), сольват или гидрат по существу являются выделенными. Под «по существу выделенным» подразумевается, что соль или соединение по меньшей мере частично или в значительной степени отделено от окружающей среды, в которой оно было образовано или обнаружено. Частичное разделение может включать, например, композицию, обогащенную описанными в данном документе солями. Существенное разделение может включать композиции, содержащие по меньшей мере примерно 50%, по меньшей мере примерно 60%, по меньшей мере примерно 70%, по меньшей мере примерно 80%, по меньшей мере примерно 90%, по меньшей мере примерно 95%, по меньшей мере примерно 97% или по меньшей мере примерно 99% по массе описанных в данном документе солей или их солей. Способы выделения соединений и их солей являются общепринятыми в данной области техники.

Данная заявка также относится к твердой лекарственной форме, содержащей фармацевтический состав, предложенный в данном документе. В некоторых вариантах осуществления твердая лекарственная форма подходит для перорального введения. В некоторых вариантах осуществления лекарственная форма, предложенная в данном документе, находится в форме таблеток, капсул, пиллюль, порошков, саше, а также мягких и твердых желатиновых капсул. В других вариантах осуществления лекарственная форма, предложенная в данном документе, находится в форме капсулы.

При изготовлении состава соединение I или его фармацевтически приемлемая соль (например, малеат соединения I), сольват или гидрат можно измельчить для получения

частиц соответствующего размера перед объединением с другими ингредиентами. Малеат соединения I можно измельчить до размера частиц менее 200 меш. Размер частиц можно регулировать измельчением для обеспечения по сути равномерного распределения в составе, *например*, приблизительно 40 меш.

Соединение I или его фармацевтически приемлемая соль (например, малеат соединения I), сольват или гидрат могут быть измельчены с использованием известных процедур измельчения для получения размера частиц, подходящего для таблетирования и для других типов составов. Мелкодисперсные (наночастицы) препараты соединений согласно изобретению могут быть получены способами, известными в данной области техники, *например*, см. Международную заявку № WO 2002/000196.

Составы согласно изобретению могут включать дополнительные вспомогательные вещества. Примеры подходящих дополнительных вспомогательных веществ включают декстрозу, сахарозу, сорбит, маннит, крахмалы, гуммиарабик, фосфат кальция, альгинаты, трагакант, желатин, силикат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, поливинилпирролидон, целлюлозу, воду, сироп и метилцеллюлозу. Другие вспомогательные вещества включают: смазывающие вещества, такие как тальк, стеарат магния и минеральное масло; смачивающие вещества; эмульгирующие и суспендирующие вещества; консерванты, такие как метил- и пропилгидроксibenзоаты; подсластители и ароматизаторы. Композиции согласно данному изобретению могут быть составлены таким образом, чтобы обеспечивать быстрое, замедленное или отсроченное высвобождение активного ингредиента после введения пациенту с использованием процедур, известных в данной области техники.

Данное изобретение дополнительно относится к лекарственной форме, которая включает любой из описанных выше составов изобретения. Термин «дозированная лекарственная форма» относится к физически дискретной единице, подходящей в качестве единичных доз для людей и других млекопитающих, причем каждая единица содержит заранее определенное количество активного материала, рассчитанное для получения желаемого терапевтического эффекта, в сочетании с подходящим фармацевтическим вспомогательным веществом.

Для получения твердых лекарственных форм, таких как капсулы, малеат соединения I может быть смешан с вспомогательным веществом с образованием твердой предварительно составленной композиции, содержащей гомогенную смесь соединения согласно данному изобретению. Со ссылкой на эти предварительные составы композиций как гомогенные, активный ингредиент обычно равномерно диспергирован по всей композиции так, что композиция может быть легко разделена на одинаково эффективные стандартные лекарственные формы, такие как таблетки, пилюли и капсулы. Эта твердая предварительно составленная композиция затем подразделяется на стандартные лекарственные формы (например, капсулы) описанного выше типа, содержащие, например, от примерно 0,1 до примерно 1000 мг соединения I или его фармацевтически приемлемой соли (например, малеата соединения I), сольвата или гидрата на основе

свободного основания. В некоторых вариантах осуществления стандартные лекарственные формы (например, капсулы) содержат от примерно 1 до примерно 500 мг, от примерно 1 до примерно 200, от примерно 1 до примерно 100, от примерно 1 до примерно 50, или от примерно 1 до примерно 30 мг соединения I или его фармацевтически приемлемой соли (например, малеата соединения I), сольвата или гидрата на основе свободного основания. В некоторых вариантах осуществления стандартные лекарственные формы (например, капсулы) содержат от примерно 5 до примерно 50 мг соединения I или его фармацевтически приемлемой соли (например, малеата соединения I), сольвата или гидрата на основе свободного основания, например, примерно 5 мг, примерно 10 мг, примерно 15 мг, примерно 20 мг, примерно 25 мг, примерно 30 мг, примерно 35 мг, примерно 40 мг, примерно 45 мг или примерно 50 мг соединения I или его фармацевтически приемлемой соли (например, малеата соединения I), сольвата или гидрата на основе свободного основания. В некоторых вариантах осуществления стандартные лекарственные формы (например, капсулы) содержат примерно 5 мг соединения I или его фармацевтически приемлемой соли (например, малеата соединения I), сольвата или гидрата на основе свободного основания. В некоторых вариантах осуществления стандартные лекарственные формы (например, капсулы) содержат примерно 15 мг соединения I или его фармацевтически приемлемой соли (например, малеата соединения I), сольвата или гидрата на основе свободного основания. В некоторых вариантах осуществления стандартные лекарственные формы (например, капсулы) содержат примерно 20 мг соединения I или его фармацевтически приемлемой соли (например, малеата соединения I), сольвата или гидрата на основе свободного основания. В некоторых вариантах осуществления стандартные лекарственные формы (например, капсулы) содержат примерно 25 мг соединения I или его фармацевтически приемлемой соли (например, малеата соединения I), сольвата или гидрата на основе свободного основания.

Соединение I или его фармацевтически приемлемая соль (например, малеат соединения I), сольват или гидрат, единичная лекарственная форма (например, капсула) может вводиться субъекту один раз в сутки, два раза в сутки, три раза в сутки, четыре раза в сутки, и т.д. Специалист в данной области техники должен знать, что две капсулы по 5 мг можно вводить вместе, чтобы получить стандартную дозу 10 мг. Малеат соединения I может быть эффективным в широком диапазоне доз и обычно вводится в терапевтически эффективном количестве. Однако следует понимать, что фактически вводимое количество соединения обычно определяется врачом в зависимости от соответствующих обстоятельств, включая состояние, подлежащее лечению, выбранный путь введения, фактически вводимое соединение, возраст, массу и реакцию отдельного пациента, тяжесть симптомов пациента и тому подобное.

В некоторых вариантах осуществления от примерно 5 мг до примерно 200 мг соединения I или его фармацевтически приемлемой соли (например, малеата соединения I), сольвата или гидрата вводят субъекту один раз в сутки. В некоторых вариантах

осуществления от примерно 10 мг до примерно 100 мг соединения I или его фармацевтически приемлемой соли (например, малеата соединения I), сольвата или гидрата вводят субъекту один раз в сутки.

В некоторых вариантах осуществления от примерно 5 мг до примерно 200 мг малеата соединения I вводят субъекту один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления от примерно 10 мг до примерно 100 мг малеата соединения I вводят субъекту один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления примерно 10 мг малеата соединения I вводят субъекту один раз в сутки (например, две капсулы по 5 мг или одна капсула на 10 мг на 24-часовой период). В некоторых вариантах осуществления примерно 15 мг малеата соединения I вводят субъекту один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления примерно 20 мг малеата соединения I вводят субъекту один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления примерно 25 мг малеата соединения I вводят субъекту один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления примерно 40 мг малеата соединения I вводят субъекту один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления примерно 50 мг малеата соединения I вводят субъекту один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления примерно 75 мг малеата соединения I вводят субъекту один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления примерно 80 мг малеата соединения I вводят субъекту один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления примерно 100 мг малеата соединения I вводят субъекту один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления примерно 150 мг малеата соединения I вводят субъекту один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления примерно 160 мг малеата соединения I вводят субъекту один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления примерно 200 мг малеата соединения I вводят субъекту один раз в сутки.

Определения

Термин «замещенный» означает, что атом или группа атомов формально замещает водород в качестве «заместителя», присоединенного к другой группе. Термин «замещенный», если не указано иное, относится к любому уровню замещения, *например*, моно-, ди-, три-, тетра- или пентазамещению, где такое замещение разрешено. Заместители выбраны независимо, и замещение может быть в любом химически доступном положении. Следует понимать, что замещение на указанном атоме ограничено валентностью. Следует понимать, что замещение на указанном атоме приводит к химически стабильной молекуле. Фраза "необязательно замещенный" означает незамещенный или замещенный. Термин "замещенный" означает, что атом водорода удален и заменен заместителем. Один двухвалентный заместитель, *например* оксо, может заменять два атома водорода.

Термин " C_{n-m} " указывает диапазон, который включает конечные точки, где n и m являются целыми числами и указывают количество атомов углерода. Примеры включают C_{1-4} , C_{1-6} и т. п.

Термин "алкил", используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к насыщенной углеводородной группе, которая может быть с прямой цепью

или разветвленной цепью. Термин " C_{n-m} алкил" относится к алкильной группе, имеющей от n до m атомов углерода. Алкильная группа формально соответствует алкану с одной связью С-Н, замененной точкой присоединения алкильной группы к остатку соединения. В некоторых вариантах осуществления алкильная группа содержит от 1 до 6 атомов углерода, от 1 до 4 атомов углерода, от 1 до 3 атомов углерода или от 1 до 2 атомов углерода. Примеры алкильных фрагментов включают, но без ограничения, химические группы, такие как метильная, этильная, *n*-пропильная, изопропильная, *n*-бутильная, *трет*-бутильная, изобутильная, *втор*-бутильная; высшие гомологи, такие как 2-метил-1-бутил, *n*-пентил, 3-пентил, *n*-гексил, 1,2,2-триметилпропил и т. п.

Термин "алкенил", используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к углеводородной группе с прямой или разветвленной цепью, соответствующей алкильной группе, имеющей одну или несколько двойных углерод-углеродных связей. Алкенильная группа формально соответствует алкену с одной связью С-Н, замененной точкой присоединения алкенильной группы к остатку соединения. Термин " C_{n-m} алкенил" относится к алкенильной группе, имеющей от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления алкенильный фрагмент содержит от 2 до 6, от 2 до 4 или от 2 до 3 атомов углерода. Примеры алкенильных групп включают, но без ограничения, этенильную, *n*-пропенильную, изопропенильную, *n*-бутенильную, *втор*-бутенильную и т. п.

Термин "гетероциклоалкил," используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к неароматическому кольцу или кольцевой системе, которая необязательно может содержать одну или несколько алкениленовых групп как часть кольцевой структуры, которая имеет по меньшей мере один член кольца, представляющий собой гетероатом, независимо выбранный из азота, серы, кислорода и фосфора, и которая имеет 4-10 членов кольца, 4-7 членов кольца или 4-6 членов кольца. Термин "гетероциклоалкил" включает моноциклические 4-, 5-, 6- и 7-членные гетероциклоалкильные группы. Гетероциклоалкильные группы могут включать моно- или бициклические (*например*, с двумя конденсированными кольцами или кольцами с внутренним мостиком) или спироциклические кольцевые системы. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкильная группа представляет собой моноциклическую группу, имеющую 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранные из азота, серы и кислорода. Образующие кольцо атомы углерода и гетероатомы гетероциклоалкильной группы могут быть необязательно окислены с образованием оксо- или сульфидогруппы или другой окисленной связи (*например*, C(O), S(O), C(S) или S(O)₂, N-оксид и т. д.) или атом азота может быть кватернизирован. Гетероциклоалкильная группа может быть присоединена через образующий кольцо атом углерода или образующий кольцо гетероатом. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкильная группа содержит от 0 до 3 двойных связей. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкильная группа содержит от 0 до 2 двойных связей. В определение гетероциклоалкила также включены фрагменты, которые имеют одно или

несколько ароматических колец, конденсированных (*т. е.* имеющих общую связь) с гетероциклоалкильным кольцом, *например*, бензо- или тиенильные производные пиперидина, морфолина, азепина и *т. д.* Гетероциклоалкильная группа, содержащая конденсированное ароматическое кольцо, может быть присоединена через любой образующий кольцо атом, включая образующий кольцо атом конденсированного ароматического кольца. Примеры гетероциклоалкильных групп включают дигидроксифуранон.

В контексте данного документа малеиновая кислота также известна как цис-бутендиовая кислота.

В контексте данного документа, если не указано иное, термин «примерно» при использовании вместе с числовым значением или диапазоном значений для описания конкретной соли или твердой формы, например, конкретной температуры или диапазона температур, такого как, например, описывающий плавление, дегидратацию или стеклование; изменение массы, такое как, например, изменение массы в зависимости от температуры или влажности; содержание растворителя или воды, например, по массе или процентному содержанию; или положение пика, такое как, например, при анализе, например, с помощью ^{13}C ЯМР, DSC, TGA и XRPD; указывает, что значение или диапазон значений могут отклоняться до степени, которая считается разумной для специалиста в данной области техники, при этом все еще описывая конкретную твердую форму. В частности, термин «примерно», когда он используется в этом контексте, указывает, что числовое значение или диапазон значений может изменяться на 5%, 4%, 3%, 2% или 1% от указанного значения или диапазона значений, при этом все еще описывая конкретную твердую форму. В некоторых вариантах осуществления термин «примерно» означает, что числовое значение или диапазон значений может изменяться на 5%. Термин «примерно», при использовании в отношении значения градусов 2-тета относится к $\pm 0,3$ градусов 2-тета или $\pm 0,2$ градусов 2-тета. Используемые в данном документе термины «смесь», «смешивание» и «смешанный» относятся к объединению или смешиванию различных веществ для получения смеси. Полученная объединенная смесь может быть однородной.

Термин «гидрат», используемый в данном документе, предназначен для обозначения твердой формы соли малеиновой кислоты соединения I, которая содержит воду. Вода в гидрате может присутствовать в стехиометрическом количестве по отношению к количеству соли в твердом веществе или может присутствовать в различных количествах, таких как те, которые могут быть обнаружены в связи с канальными гидратами. В некоторых вариантах осуществления соль малеиновой кислоты соединения I представляет собой моногидрат (например, молярное отношение соли к воде составляет примерно 1:1). В некоторых вариантах осуществления соль малеиновой кислоты соединения I представляет собой дигидрат (например, молярное отношение соли к воде составляет примерно 1:2). В некоторых вариантах осуществления соль малеиновой кислоты соединения I представляет собой полугидрат (например, молярное отношение соли к воде составляет примерно 2:1). В некоторых вариантах осуществления соль

малеиновой кислоты соединения I содержит одну или несколько молекул воды на молекулу соли.

Соединение I или фармацевтически приемлемая соль (например, малеат соединения I) также может находиться в сольватированной форме. Термин «сольват» означает твердую форму, которая содержит молекулы растворителя с соединением I или его фармацевтически приемлемыми солями (например, солью малеиновой кислоты). Растворителем может быть органическое соединение, неорганическое соединение или их смесь. Сольват, в котором растворителем является вода, обычно называют «гидратом» или «гидратированной формой». Термин «гидрат» означает твердую форму, которая содержит молекулы воды с соединением I или его фармацевтически приемлемыми солями (например, солью малеиновой кислоты).

Используемый в данном документе термин «безводный» относится к соединению (например, соединение I, малеат соединения I), которое не включает воду или растворители. Например, соединение I или его соль малеиновой кислоты могут быть в твердой форме, не содержащей воды или растворителя, например, в ней присутствует менее 1%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2% или 0,1% по массе воды или растворителя.

Используемый в данном документе термин «пик» или «характеристический пик» относится к отражению, имеющему относительную высоту/интенсивность, по меньшей мере примерно 3% от максимальной высоты/интенсивности пика.

Используемый в данном документе термин «кристаллический» или «кристаллическая форма» относится к твердой кристаллической форме химического соединения, включая, но не ограничиваясь этим, однокомпонентную или многокомпонентную кристаллическую форму, например, включая сольваты, гидраты, клатраты и сокристаллы.

Термин «кристаллическая форма» предназначен для обозначения определенной конфигурации решетки кристаллического вещества. Различные кристаллические формы одного и того же вещества обычно имеют разные кристаллические решетки (например, элементарные ячейки), обычно имеют разные физические свойства, связанные с их разными кристаллическими решетками, и в некоторых случаях имеют разное содержание воды или растворителя. Различные кристаллические решетки могут быть идентифицированы методами определения характеристик твердого тела, такими как рентгеновская порошковая дифрактометрия (XRPD). Другие методы описания характеристик, такие как дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC), термогравиметрический анализ (TGA), динамическая сорбция паров (DVS - dynamic vapor sorption) и т.п., дополнительно помогают идентифицировать кристаллическую форму, а также помогают определить стабильность и содержание растворителя/воды.

Различные кристаллические формы конкретного вещества, такого как соединение I или его фармацевтически приемлемая соль (например, малеат соединения I), сольват или гидрат, могут включать как безводные формы этого вещества, так и сольватированные/гидратированные формы этого вещества, где каждая из безводных

форм и сольватированных/гидратированных форм отличается друг от друга разными диаграммами XRPD или другими методами определения характеристик твердого состояния, тем самым указывая на разные кристаллические решетки. В некоторых случаях единичная кристаллическая форма (например, идентифицируемая по уникальной диаграмме XRPD) может иметь переменное содержание воды или растворителя, причем решетка остается практически неизменной (как и диаграмма XRPD), несмотря на изменение состава по отношению к воде и/или растворителю.

Диаграмма XRPD отражений (пиков) обычно считается характерным признаком определенной кристаллической формы. Хорошо известно, что относительные интенсивности пиков XRPD могут широко варьироваться в зависимости, *inter alia*, от методики подготовки образца, распределения кристаллов по размерам, используемых фильтров, процедуры установки образца и конкретного используемого прибора. В некоторых случаях могут наблюдаться новые пики или существующие пики могут исчезнуть, в зависимости от типа оборудования или настроек (например, используется ли Ni-фильтр или нет). Используемый в данном документе термин «пик» относится к отражению, имеющему относительную высоту/интенсивность, по меньшей мере примерно 3% или по меньшей мере примерно 4% от максимальной высоты/интенсивности пика. Более того, вариации прибора и другие факторы могут повлиять на значения 2-тета. Таким образом, распределения пиков, такие как указанные в данном документе, могут варьироваться на плюс или минус примерно $0,2^\circ$ (2-тета) или примерно $0,3^\circ$ (2-тета), а термин «по существу», используемый в данном документе в контексте XRPD, предназначен для охвата вышеупомянутых вариантов.

Таким же образом, показания температуры в связи с DSC, TGA или другими тепловыми исследованиями могут варьироваться примерно на $\pm 3^\circ\text{C}$ в зависимости от прибора, конкретных настроек, подготовки образца и т. д.

Кристаллические формы вещества могут быть получены рядом методов, известных в данной области техники. Такие методы включают, но не ограничиваются ими, перекристаллизацию расплава, охлаждение расплава, перекристаллизацию из растворителя, перекристаллизацию в ограниченном пространстве, например, в нанопорах или капиллярах, перекристаллизацию на поверхностях или матрицах, таких как, например, на полимерах, перекристаллизацию в присутствии добавок, таких как, например, сокристаллические противомолекулы, десольватацию, дегидратацию, быстрое испарение, быстрое охлаждение, медленное охлаждение, диффузию пара, сублимацию, воздействие влаги, измельчение и измельчение в каплях растворителя.

Используемый в данном документе термин «аморфный» или «аморфная форма» предназначен для обозначения того, что рассматриваемое вещество, компонент или продукт не является по существу кристаллическим, что определяется, например, с помощью XRPD, или если рассматриваемое вещество, компонент или продукт, например, не обладает двойным лучепреломлением при наблюдении под микроскопом. В определенных вариантах осуществления образец, содержащий аморфную форму

вещества, может практически не содержать других аморфных форм и/или кристаллических форм. Например, аморфное вещество можно идентифицировать по спектру XRPD, имеющему отсутствие отражений.

В некоторых вариантах осуществления соединение I или его фармацевтически приемлемая соль (например, малеат соединения I), сольват или гидрат предложены в данном документе, получают сериями, называемыми сериями, образцами или препаратами. Серии, образцы или препараты могут включать соединение I или его фармацевтически приемлемую соль (например, малеат соединения I), сольват или гидрат в любой из кристаллических или некристаллических форм, описанных в данном документе, включая гидратированные и негидратированные формы и их смеси.

Используемый в данном документе термин «кристаллическая чистота» означает процентное содержание кристаллической формы в препарате или образце, которые могут содержать другие формы, такие как аморфная форма того же соединения или, по крайней мере одну другую кристаллическую форму соединения или их смеси.

Используемый в данном документе термин «по существу кристаллический» означает, что большая часть массы образца или препарата соединения I или его фармацевтически приемлемой соли (например, малеата соединения I), сольвата или гидрата является кристаллической, а остальная часть образца представляет собой некристаллическую форму (например, аморфную форму) соединения I или его фармацевтически приемлемой соли (например, малеата соединения I), сольвата или гидрата. В некоторых вариантах осуществления по существу кристаллический образец имеет кристалличность по меньшей мере примерно 95% (например, примерно 5% некристаллической формы), предпочтительно по меньшей мере примерно 96% кристалличности (например, примерно 4% некристаллической формы), более предпочтительно, по меньшей мере, примерно 97% кристалличности (например, примерно 3% некристаллической формы), даже более предпочтительно, по меньшей мере, примерно 98% кристалличности (например, примерно 2% некристаллической формы), еще более предпочтительно, по меньшей мере, примерно 99% кристалличности (например, примерно 1% некристаллической формы) и наиболее предпочтительно примерно 100% кристалличности (например, примерно 0% некристаллической формы). В некоторых вариантах осуществления термин «полностью кристаллический» означает кристалличность по меньшей мере примерно 99% или примерно 100%.

Фраза «фармацевтически приемлемый» используется в данном документе для обозначения таких соединений, материалов, композиций и/или лекарственных форм, которые в рамках рационального медицинского решения, являются подходящими для применения в контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции, иммуногенности или другой проблемы или осложнения, соразмерно разумному соотношению пользы/риска.

В составах, описанных в данном документе, можно использовать различные фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества. Используемый в данном

документе термин «фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество» относится к фармацевтически приемлемому материалу, композиции или носителю, такому как жидкое или твердое вспомогательное вещество, разбавитель, растворитель или инкапсулирующий материал. Вспомогательные вещества, как правило, безопасны, не токсичны и не являются ни биологически, ни иным образом нежелательными и включают вспомогательные вещества, приемлемые для применения в ветеринарии, а также для фармацевтического применения у людей. В одном варианте осуществления каждый компонент является «фармацевтически приемлемым», как определено в данном документе. См., например, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, Pa., 2005; Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th ed.; Rowe et al., Eds.; The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2009; Handbook of Pharmaceutical Additives, 3rd ed.; Ash and Ash Eds.; Gower Publishing Company: 2007; Pharmaceutical Preformulation and Formulation, 2nd ed.; Gibson Ed.; CRC Press LLC: Boca Raton, Fla., 2009.

Используемый в данном документе термин «приведение в контакт» относится к объединению указанных фрагментов в *in vitro* системе или в *in vivo* системе. Например, «приведение в контакт» киназы AXL/MER с соединением согласно данному изобретению включает введение соединения согласно данному изобретению индивиду или пациенту, такому как человек, имеющему киназу AXL/MER, а также, например, введение соединения согласно изобретению в образец, содержащий клеточный или очищенный препарат, содержащий киназу ALX/MER.

Используемые в данном документе термины «индивид», «пациент» или «субъект» взаимозаменяемы, относятся к любому животному, включая млекопитающих, предпочтительно мышей, крыс, обезьян, других грызунов, кроликов, собак, кошек, свиней, крупного рогатого скота, овец, лошадей или приматов и наиболее предпочтительно людей.

В контексте данного документа фраза «терапевтически эффективное количество» относится к количеству активного соединения или фармацевтического агента, которое вызывает биологический или лекарственный ответ, который требуется в ткани, системе, животном, индивидууме или человеке исследователем, ветеринаром, семейным врачом или другим клиницистом. Терапевтически эффективное количество будет изменяться в зависимости от соединения, заболевания, расстройства или патологического состояния и его тяжести, а также от возраста, массы и т. д. млекопитающего, подлежащего лечению. В общем, удовлетворительные результаты у субъектов показаны при суточной дозировке от примерно 0,1 до примерно 10 г/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления суточная доза составляет от примерно 0,10 до 10,0 мг/кг массы тела, от примерно 1,0 до 3,0 мг/кг массы тела, от примерно 3 до 10 мг/кг массы тела, от примерно 3 до 150 мг/кг массы тела, от примерно 3 до 100 мг/кг массы тела, от примерно 10 до 100 мг/кг массы тела, от примерно 10 до 150 мг/кг массы тела или от примерно 150 до 1000 мг/кг массы тела. Дозу можно удобно вводить, например, разделенными дозами до

четырёх раз в сутки или в форме с замедленным высвобождением.

В контексте данного документа термин «лечащий» или «лечение» относится к ингибированию заболевания; например, ингибированию заболевания, состояния или расстройства у субъекта, который испытывает или демонстрирует патологию или симптоматику заболевания, состояния или расстройства (*т. е.*, прекращение дальнейшего развития патологии и/или симптоматики); или облегчению заболевания; например, облегчению заболевания, состояния или расстройства у субъекта, который испытывает или демонстрирует патологию или симптоматику заболевания, состояния или расстройства (*т. е.*, обращение патологии и/или симптоматики), такого как уменьшение тяжести заболевания.

Способы применения

Соединение I или его фармацевтически приемлемая соль (например, малеат соединения I), сольват или гидрат по данному изобретению может модулировать или ингибировать активность киназ AXL/MER. Например, соединение I или его фармацевтически приемлемая соль (например, малеат соединения I), сольват или гидрат могут быть использованы для ингибирования активности киназ ALX/MER в клетке или у индивидуума или пациента, нуждающегося в ингибировании киназ, путем введения ингибирующего количества малеата соединения I в клетку, индивидууму или пациенту. Следовательно, фармацевтические составы, содержащие малеат соединения I, можно использовать для ингибирования активности киназ AXL/MER.

В некоторых вариантах осуществления соединение I или его фармацевтически приемлемая соль (например, малеат соединения I), сольват или гидрат являются селективными в отношении киназ AXL/MER по сравнению с одной или несколькими другими киназами. В некоторых вариантах осуществления селективность выше в 2 раза или более, в 3 раза или более, в 5 раз или более, в 10 раз или более, в 25 раз или более, в 50 раз или более, или в 100 раз или более.

Соединение I или его фармацевтически приемлемая соль (например, малеат соединения I), сольват или гидрат могут ингибировать одну или несколько киназ AXL и MER. В некоторых вариантах осуществления соединение I или его фармацевтически приемлемая соль (например, малеат соединения I), сольват или гидрат являются селективными в отношении одной киназы TAM по сравнению с другой. «Селективный» означает, что соединение связывается с TAM-киназой или ингибирует ее с большей аффинностью или активностью, соответственно, по сравнению с эталонным ферментом, таким как другая TAM-киназа. Например, соединение I или его фармацевтически приемлемая соль (например, малеат соединения I), сольват или гидрат могут быть селективными в отношении AXL по сравнению с MER и TYRO3, селективными в отношении MER по сравнению с AXL и TYRO3 или селективными в отношении AXL и MER по сравнению с TYRO3. В некоторых вариантах осуществления соединение I или его фармацевтически приемлемая соль (например, малеат соединения I), сольват или гидрат являются селективными в отношении AXL и MER по сравнению с TYRO3 и

другими киназами. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложен способ ингибирования киназы AXL и MER, который включает приведение в контакт киназы AXL и MER с соединением I или его фармацевтически приемлемой солью (например, малеатом соединения I), сольватом или гидратом.

В качестве ингибитора киназ ALX/MER соединение I или его фармацевтически приемлемая соль (например, малеат соединения I), сольват или гидрат применимы для лечения различных заболеваний, связанных с аномальной экспрессией или активностью киназ AXL/MER. Соединение I или его фармацевтически приемлемая соль (например, малеат соединения I), сольват или гидрат, полезны для обеспечения средств предотвращения роста или индукции апоптоза в опухолях, в частности, путем ингибирования ангиогенеза. Следовательно, ожидается, что соединение I или его фармацевтически приемлемая соль (например, малеат соединения I), сольват или гидрат окажутся полезными для лечения или профилактики пролиферативных нарушений, таких как рак. В частности, опухоли с активирующими мутантными формами рецепторных тирозинкиназ или с повышенной экспрессией рецепторных тирозинкиназ могут быть особенно чувствительны к ингибиторам.

В некоторых вариантах осуществления в изобретении предложен способ лечения заболевания или расстройства, опосредованного киназами ALX/MER, у пациента, нуждающегося в этом, включающий стадию введения указанному пациенту фармацевтического состава, содержащего соединение I или фармацевтически приемлемую соль (например, малеат соединения I), сольват или гидрат.

Например, фармацевтический состав согласно изобретению применим при лечении рака. Примеры рака включают рак мочевого пузыря, рак молочной железы, рак шейки матки, колоректальный рак, рак тонкой кишки, рак толстой кишки, рак прямой кишки, рак заднего прохода, рак эндометрия, рак желудка, рак головы и шеи (например, рак гортани, гортаноглотки, носоглотки, ротоглотки, губ и рта), рак почек, рак печени (например, гепатоцеллюлярная карцинома, холангиоцеллюлярная карцинома), рак легких (например, аденокарцинома, мелкоклеточный рак легкого и немелкоклеточные карциномы легкого, мелкоклеточная и немелкоклеточная карцинома, бронхиальная карцинома, бронхиальная аденома, плевропульмональная бластома), рак яичников, рак простаты, рак яичек, рак матки, рак пищевода, рак желчного пузыря, рак поджелудочной железы (например, экзокринная карцинома поджелудочной железы), рак желудка, рак щитовидной железы, рак паращитовидной железы, рак кожи (например, плоскоклеточный рак, саркома Капоши, рак кожи из клеток Меркеля) и рак мозга (например, астроцитомы, медуллобластома, эпендимомы, нейроэктодермальная опухоль, опухоли шишковидной железы).

Другие виды рака, которые можно лечить с помощью соединений согласно изобретению, включают рак костей, внутриглазный рак, гинекологический рак, рак эндокринной системы, рак надпочечников, саркому мягких тканей, рак уретры, рак полового члена, рак гипофиза, тройной негативный рак молочной железы (TNBC) и злокачественные новообразования, вызванные воздействием окружающей среды, в том

числе вызванные асбестом.

Дополнительные примеры рака включают гемопозитические злокачественные новообразования, такие как лейкоз или лимфома, множественная миелома, хроническая лимфоцитарная лимфома, Т-клеточный лейкоз взрослых, В-клеточная лимфома, Т-клеточная лимфома кожи, острый миелогенный лейкоз, лимфома Ходжкина или неходжкинская лимфома, миелопролиферативные новообразования (например, истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия и первичный миелофиброз), макроглобулинемия Вальденстрема, волосатоклеточная лимфома, хроническая миелогенная лимфома, острая лимфобластная лимфома, лимфомы, связанные со СПИДом, и лимфома Беркитта.

Другие виды рака, которые можно лечить фармацевтическим составом согласно данному изобретению, включают опухоли глаза, глиобластому, меланому, рабдосаркому, лимфосаркому и остеосаркому.

Фармацевтические составы согласно данному изобретению также могут быть применимы для ингибирования метастазирования опухоли.

В некоторых вариантах осуществления заболевания и признаки, которые поддаются лечению с использованием фармацевтического состава согласно данному изобретению, включают, но без ограничения, гематологические виды рака, саркомы, виды рака легких, рака желудочно-кишечного тракта, рака мочеполовых путей, рака печени, рака костей, рака нервной системы, гинекологические виды рака и виды рака кожи.

Примеры гематологических видов рака включают лимфомы и лейкозы, такие как острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелоцитарный лейкоз (AML), острый промиелоцитарный лейкоз (APL), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), малая лимфоцитарная лимфома (SLL), хронический миелоцитарный лейкоз (CML), диффузная В-крупноклеточная лимфома (DLBCL), мантийноклеточная лимфома (MCL), лимфома маргинальной зоны (MZL), неходжкинская лимфома (включая рецидивирующую или резистентную НХЛ) фолликулярная лимфома (FL), лимфома Ходжкина, лимфобластная лимфома, миелопролиферативные заболевания (например, первичный миелофиброз (PMF), истинная полицитемия (PV), эссенциальный тромбоцитоз ET), синдром миелодисплазии (MDS), Т-клеточная острая лимфобластная лимфома (Т-ALL), множественная миелома, Т-клеточная лимфома кожи, периферическая Т-клеточная лимфома, макроглобулинемия Вальденстрема, волосатоклеточная лимфома, хроническая миелогенная лимфома и лимфома Беркитта.

Примеры сарком включают хондросаркому, саркому Юинга, остеосаркому, рабдомиосаркому, ангиосаркому, фибросаркому, липосаркому, миксому, рабдомиому, рабдосаркому, фиброму, липому, гамартому и тератому.

Примеры видов рака легких включают немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), мелкоклеточный рак легкого, бронхогенную карциному (плоскоклеточный, недифференцированный мелкоклеточный, недифференцированный крупноклеточный рак, аденокарциному), альвеолярную (бронхиолярную) карциному, бронхиальную аденому,

хондроматозную гамартому и мезотелиому.

Примеры видов рака желудочно-кишечного тракта включают рак пищевода (плоскоклеточную карциному, аденокарциному, лейомиосаркому, лимфому), желудка (карциному, лимфому, лейомиосаркому), поджелудочной железы (протоковую аденокарциному, инсулиному, глюкагоному, гастриному, карциноидные опухоли, апудому), тонкой кишки (аденокарциному, лимфому, карциноидные опухоли, саркому Капоши, лейомиому, гемангиому, липому, нейрофибром, фибром), толстой кишки (аденокарциному, тубулярную аденому, ворсинчатую аденому, гамартому, лейомиому), колоректальный рак и рак желчных протоков.

Примеры видов рака мочеполовой системы включают рак почки (аденокарциному, опухоль Вильма [нефробластому], почечно-клеточную карциному), мочевого пузыря и уретры (плоскоклеточную карциному, переходно-клеточную карциному, аденокарциному, уротелиальную карциному), простаты (аденокарциному, саркому) и яичка (семиному, тератому, тератокарциному, хориокарциному, саркому, интерстициально-клеточную карциному, фибром, фиброаденому, аденоматоидные опухоли, липому).

Примеры видов рака печени включают гепатому (гепатоцеллюлярную карциному), холангиокарциному, гепатобластому, ангиосаркому, гепатоцеллюлярную аденому и гемангиому.

Примеры рака костей включают, например, остеобластическую саркому (остеосаркому), фибросаркому, злокачественную фиброзную гистиоцитому, хондросаркому, опухоль Юинга, злокачественную лимфому (ретикулоклеточную саркому), множественную миелому, гигантоклеточную саркому, хордому, остеохондрому (костно-хрящевую экзостозную болезнь), доброкачественную хондрому, хондробластому, хондромиксоидную фибром, остеонид-остеоид и гигантоклеточные опухоли.

Примеры видов рака нервной системы включают рак черепа (остеома, гемангиома, гранулема, ксантома, деформирующий остит), оболочек головного мозга (менингиома, менингиосаркома, глиоматоз), головного мозга (астроцитом, медуллобластома, глиома, эпендимом, глиома, герминома (пинеалома), олигодендроглиома, невринома, ретинобластома, врожденные опухоли) и спинного мозга (нейрофиброма, менингиома, глиома, саркома), а также нейробластому, болезнь Лермитта-Дюкло, новообразование центральной нервной системы (ЦНС), первичную лимфому ЦНС и опухоль оси позвоночника.

Примеры гинекологических видов рака включают рак матки (карциному эндометрия), шейки матки (рак шейки матки, предопухолевую дисплазию шейки матки), яичников (карциному яичников (серозную цистаденокарциному, муцинозную цистаденокарциному, серозную аденокарциному, муцинозную цистаденокарциному, неклассифицированную карциному), гранулезно-текальные опухоли, опухоли из клеток Сертоли, дисгермином, злокачественную тератому), вульвы (плоскоклеточную карциному, интраэпителиальную карциному, аденокарциному, фибросаркому, меланому), влагалища (светлоклеточную карциному, плоскоклеточную карциному, ботриоидную

саркому (эмбриональную рабдомиосаркому) и фаллопиевых труб (карциному).

Примеры видов рака кожи включают меланому, базально-клеточную карциному, плоскоклеточную карциному, саркому Капоши, рак кожи из клеток Меркеля, диспластические невусы родинок, липому, ангиому, дерматофибром и келоиды.

Примеры видов рака головы и шеи включают глиобластому, меланому, рабдосаркому, лимфосаркому, остеосаркому, плоскоклеточный рак, аденокарциному, рак ротовой полости, рак гортани, рак носоглотки, рак носа и околоносовых органов, рак щитовидной железы и паращитовидных желез.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения предложен способ лечения гепатоцеллюлярной карциномы у пациента, нуждающегося в этом, включающий стадию введения указанному пациенту фармацевтического состава, описанного в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения предложен способ лечения рабдомиосаркомы, рака пищевода, рака молочной железы или рака головы или шеи у пациента, нуждающегося в этом, включающий стадию введения указанному пациенту фармацевтического состава, описанного в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления рак выбирают из гепатоцеллюлярного рака, рака молочной железы, рака мочевого пузыря, колоректального рака, меланомы, мезотелиомы, рака легких, рака простаты, рака поджелудочной железы, рака яичек, рака щитовидной железы, плоскоклеточного рака, глиобластомы, нейробластомы, рака матки и рабдосаркомы.

В некоторых вариантах осуществления рак выбирают из рака, представляющего собой гепатоцеллюлярный рак, рак мочевого пузыря, рак молочной железы, рак шейки матки, колоректальный рак, рак эндометрия, рак желудка, рак головы и шеи, рак почек, рак печени, рак легких, рак яичников, рак простаты, рак пищевода, рак желчного пузыря, рак поджелудочной железы, рак щитовидной железы, рак кожи, лейкемии, множественную миелому, хроническую лимфоцитарную лимфому, Т-клеточный лейкоз взрослых, В-клеточную лимфому, острый миелогенный лейкоз, лимфому Ходжкина или неходжкинскую лимфому, макроглобулинемию Вальденстрема, волосатоклеточную лимфому, лимфому Беркетта, глиобластому, меланому и рабдосаркому.

В некоторых вариантах осуществления рак выбирают из рака, представляющего собой рак легких, рак простаты, рак толстой кишки, рак молочной железы, меланому, почечно-клеточную карциному, множественную миелому, рак желудка и рабдомиосаркому.

Нацеливание на рецепторные тирозинкиназы TAM может обеспечить терапевтический подход к лечению вирусных заболеваний (T Shibata, et al. The Journal of Immunology, 2014, 192, 3569-3581). Настоящее изобретение предусматривает способ лечения инфекций, таких как вирусные инфекции. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества фармацевтического состава, описанного в данном документе.

Примеры вирусов, вызывающих инфекции, которые можно лечить способами согласно данному изобретению, включают, но не ограничиваются ими, вирус иммунодефицита человека, вирус папилломы человека, вирусы гриппа, вирусы гепатита А, В, С или D, аденовирус, поксвирус, вирусы простого герпеса, цитомегаловирус человека, вирус тяжелого острого респираторного синдрома, вирус Эбола, вирус Марбург и вирус кори. В некоторых вариантах осуществления вирусы, вызывающие инфекции, которые можно лечить способами согласно данному изобретению, включают, но не ограничиваясь ими, вирусы гепатита (А, В или С), вирусы герпеса (например, VZV, HSV-1, HAV-6, HSV-II и CMV, вирус Эпштейна-Барра), аденовирус, вирусы гриппа, флавивирусы (например: лихорадка Западного Нила, лихорадка денге, клещевой энцефалит, желтая лихорадка, вирус Зика), эховирус, риновирус, вирус Коксаки, коронавирус, респираторно-синцитиальный вирус, вирус паротита, ротавирус, вирус кори, вирус краснухи, парвовирус, вирус осповакцины, вирус HTLV, вирус денге, вирус папилломы, вирус моллюска, полиовирус, вирус бешенства, вирус JC и арбовирусного энцефалита.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения предложен способ лечения тромбообразования (J.M.E.M. Cosemans et al. J. of Thrombosis and Haemostasis 2010, 8, 1797-1808 и A. Angelillo-Scherrer et al. J. Clin. Invest. 2008, 118, 583-596).

В некоторых вариантах осуществления соли согласно данному изобретению могут быть полезными для предотвращения или снижения риска развития заболеваний; *например*, предотвращения или снижения риска развития заболевания, патологического состояния или расстройства у субъекта, который может быть предрасположен к заболеванию, состоянию или расстройству, но еще не испытывает или не демонстрирует патологию или симптоматику заболевания.

Следует понимать, что некоторые признаки данного изобретения, которые для ясности описаны в контексте отдельных вариантов осуществления, также могут быть представлены в комбинации в виде одного варианта осуществления (в то время как варианты осуществления предназначены для объединения, как если бы они были записаны в многократно зависимой форме). И наоборот, различные признаки настоящего изобретения, которые для краткости описаны в контексте одного варианта осуществления, также могут быть представлены отдельно или в любой подходящей подкомбинации.

ПРИМЕРЫ

Изобретение будет описано более подробно на конкретных примерах. Следующие примеры ниже предлагаются для иллюстративных целей и никоим образом не предназначены для ограничения изобретения. Специалисты в данной области легко распознают множество не критических параметров, которые могут быть изменены или модифицированы для получения практически тех же результатов.

Общие способы

Подготовительную очистку методом ЖХ-МС некоторых из полученных соединений проводили на системах массового фракционирования Waters. Базовая

настройка оборудования, протоколы и управляющее программное обеспечение для работы этих систем подробно описаны в литературе. См., например, "Two-Pump At Column Dilution Configuration for Preparative LC-MS", K. Blom, J. Combi. Chem., 4, 295 (2002); "Optimizing Preparative LC-MS Configurations and Methods for Parallel Synthesis Purification," K. Blom, R. Sparks, J. Doughty, G. Everlof, T. Haque, A. Combs, J. Combi. Chem., 5, 670 (2003) и "Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization," K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Combi. Chem., 6, 874-883 (2004). Разделенные соединения обычно подвергали аналитической жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией (ЖХ-МС) для проверки чистоты в следующих условиях: прибор; Agilent 1100 серии ЖХ/МСД, Колонка: Waters Sunfire™ C₁₈, размер частиц 5 мкм, 2,1×5,0 мм, Буферы: подвижная фаза А: 0,025% ТФУ в воде и подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент от 2% до 80% В за 3 минуты со скоростью 2,0 мл/мин.

Некоторые из полученных соединений также разделяли в препаративной колонке с помощью обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (RP-HPLC) с детектором МС или флэш-хроматографии (силикагель), как указано в примерах. Типичные условия колонки для препаративной обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (ОФ-ВЭЖХ) следующие:

pH=2 очистки: Waters Sunfire™ C₁₈ с размером частиц 5 мкм, колонка 19×100 мм, элюирование подвижной фазой А: 0,1% ТФУ (трифторуксусная кислота) в воде и подвижной фазой В: ацетонитрил; скорость потока составляла 30 мл/мин, градиент разделения был оптимизирован для каждого соединения с использованием протокола оптимизации метода, специфичного для соединения, как описано в литературе [см. "Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization," K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Comb. Chem., 6, 874-883 (2004)]. Обычно скорость потока, используемая с колонкой 30×100 мм, составляет 60 мл/мин.

pH=10 очистки: Waters Xbridge C₁₈ с размером частиц 5 мкм, колонка 19×100 мм, элюирование подвижной фазой А: 0,15% NH₄OH в воде и подвижной фазой В: ацетонитрил; скорость потока составляла 30 мл/мин, градиент разделения был оптимизирован для каждого соединения с использованием протокола оптимизации метода, специфичного для соединения, как описано в литературе [см. "Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization," K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Comb. Chem., 6, 874-883 (2004)]. Обычно скорость потока, используемая с колонкой 30×100 мм, составляет 60 мл/мин.

Пример 1. Изготовление капсул.

Капсулы малеата соединения I готовили следующим образом. Малеат соединения I, используемый в составах, описанных ниже, является кристаллическим и его получают в соответствии с примерами 4-6.

Последовательность операций для 20 мг (в виде свободного основания)

Таблица 1А. Состав В в капсулах по 20 мг

Компонент	%	мг/капсула	Серия (мг)
-----------	---	------------	------------

Малеат соединения I	11,80	23,60	354,00
Маннит	51,20	102,40	1536,00
Лимонная кислота моногидрат NF	20,00	40,00	600,00
Полоксамер 407	10,00	20,0	300,00
Кросповидон	5,00	10,00	150,00
Стеариновая кислота	2,00	4,00	60,00
Всего	100,00	200,0	3000,00

Маннит (разбавитель), лимонную кислоту (модификатор pH), кросповидон (разрыхлитель), полоксамер 407 (поверхностно-активное вещество) и стеариновую кислоту (смазывающее вещество) пропускали через сито 40 меш и взвешивали. Вспомогательные вещества добавляли в стеклянный флакон объемом 20 см³. Измельченное лекарственное вещество взвешивали и добавляли во флакон. Компоненты во флаконе смешивали вручную шпателем. Затем все содержимое пропускали через сито 30 меш (3 раза) для гомогенизации смеси. Конечной смесью заполняли капсулы 2 размера (Vcaps® Plus (капсулы с НРМС (гидроксипропилметилцеллюлоза)) от Capsugel). Отношение соединения I в качестве основания к лимонной кислоте и полоксамеру 407 составляло 1:2:1.

Другие капсулы по 20 мг (составы А, С, D и E) получали аналогичным образом.

Таблица 1B. Состав А в капсулах по 20 мг

Компонент	%	мг/капсула	Серия (мг)
Малеат соединения I	11,80	23,60	708,00
Маннит USP	61,20	122,40	3672,00
Лимонная кислота моногидрат USP	20,00	40,00	1200,00
Кросповидон NF	5,00	10,00	300,00
Стеариновая кислота NF	2,00	4,00	120,00
Всего	100,00	200,0	6000,00

Таблица 1C. Состав С в капсулах по 20 мг

Компонент	%	мг/капсула	Серия (мг)
Малеат соединения I	11,80	23,60	354,00
Маннит USP	56,20	112,40	1686,00
Лимонная кислота моногидрат USP	20,00	40,00	600,00
Лаурилсульфат натрия NF	5,00	10,0	150,00
Кросповидон NF	5,00	10,00	150,00
Стеариновая кислота NF	2,00	4,00	60,00

Всего	100,00	200,0	3000,00
-------	--------	-------	---------

Таблица 1D. Состав D в капсулах по 20 мг

Компонент	%	мг/капсула	Серия (мг)
Малеат соединения I	11,80	23,60	354,00
Маннит USP	71,20	142,40	2136,00
Полоксамер 407 USP-NF	10,00	20,0	300,00
Кросповидон NF	5,00	10,00	150,00
Стеариновая кислота NF	2,00	4,00	60,00
Всего	100,00	200,0	3000,00

Таблица 1E. Состав E в капсулах по 20 мг

Компонент	%	мг/капсула	Серия (мг)
Малеат соединения I	11,80	23,60	354,00
Маннит USP	51,20	102,40	1536,00
Лимонная кислота моногидрат USP	20,00	40,00	600,00
Полоксамер 188 USP-NF	10,00	20,0	300,00
Кросповидон NF	5,00	10,00	150,00
Стеариновая кислота NF	2,00	4,00	60,00
Всего	100,00	200,0	3000,00

Последовательность операций для 25 мг (в виде свободного основания)

Таблица 1F. Капсулы по 25 мг

Компонент	%	мг/капсула	Серия (г)
Малеат соединения I	7,38	29,50	8,85
Маннит USP	72,63	290,50	87,15
Лимонная кислота моногидрат USP	10,00	40,00	12,00
Полоксамер 407 микроскопический USP/NF	5,00	20,0	6,00
Кросповидон USP	2,50	10,00	3,00
Стеариновая кислота NF	2,00	8,00	2,40
Коллоидный диоксид кремния USP/NF	0,50	2,00	0,60
Всего	100,00	400,0	120,00

Маннит, моногидрат лимонной кислоты, полоксамер 407, кросповидон и стеариновую кислоту просеивали через сито 40 меш и взвешивали. Маннит, лимонную

кислоту и полоксамер 407 добавляли в стеклянный сосуд объемом 500 мл и перемешивали в турбулентном смесителе в течение 5 минут на скорости 32. Добавляли измельченное лекарственное вещество и затем перемешивали в течение 5 минут. Всю смесь дважды просеивали через сито 40 меш и затем возвращали в сосуд. Добавляли кросповидон и перемешивали в течение 2 минут. Коллоидный диоксид кремния добавляли к 5 г смеси, перемешивали вручную, просеивали через сито 40 меш и возвращали в сосуд вместе со стеариновой кислотой. Смесь перемешивали в течение 3 дополнительных минут на турбулентном смесителе. Конечной смесью заполняли капсулы 0 размера (Vcaps Plus-Capsugel). Отношение соединения I в качестве основания к лимонной кислоте и полоксамеру 407 составляло 1:1,6:0,8.

Альтернативная последовательность операций для 25 мг (в виде свободного основания)

Таблица 1G. Капсулы по 25 мг

Компонент	%	мг/капсула	Серия (г)
Малеат соединения I	7,38	29,52	354,24
Маннит USP	72,62	290,48	3485,76
Лимонная кислота моногидрат NF	10,00	40,00	480,00
Полоксамер 407 микроскопический USP/NF	5,00	20,00	240,00
Кросповидон USP	2,50	10,00	120,00
Стеариновая кислота NF	2,00	8,00	96,00
Коллоидный диоксид кремния USP/NF	0,50	2,00	24,00
Всего	100,00	400,0	4800,00

Компоненты взвешивали. Следующие материалы измельчали через сито Quadro Comil (сито 039) со скоростью 1500 ± 100 об/мин: половина необходимого маннита, полоксамер 407, измельченный малеат соединения I и кросповидон. Измельченную смесь собирали. Лимонную кислоту и коллоидный диоксид кремния смешивали в пакете, а затем пропускали через сито Comil с последующим остатком маннита. Обе смеси добавляли в смеситель 16Q и перемешивали в течение 18 минут при 21 об/мин. Полученную смесь пропускали через сито Comil и перемешивали еще 18 минут. Затем смесь пропускали через сито Comill. Добавляли просеянную (30 меш) стеариновую кислоту и перемешивали еще 3,5 минуты. Конечную смесь выгружали и инкапсулировали в капсулы 0 размера (V-caps plus) с помощью инкапсулятора Bosch с заданной массой заполнения 400 мг. Отношение соединения I в качестве основания к лимонной кислоте и полоксамеру 407 составляло 1:1,6:0,8.

Последовательность операций для 5 мг (в виде свободного основания)

Таблица 1H. Капсулы по 5 мг

Компонент	%	мг/капсула	Серия (г)
Малеат соединения I	2,95	5,90	118,0
Маннит USP	59,55	119,10	2382,0
Лимонная кислота моногидрат NF	20,00	40,00	800,0

Полоксамер 407 микроскопический USP/NF	10,00	20,0	400,0
Кросповидон USP	5,00	10,00	200,0
Стеариновая кислота NF	2,00	4,00	80,0
Коллоидный диоксид кремния USP/NF	0,50	1,00	20,0
Всего	100,00	200,0	4000,0

Компоненты взвешивали. Следующие материалы измельчали через сито Quadro Comil (сито 039) со скоростью 1500 ± 100 об/мин: $\frac{1}{2}$ необходимого маннита, полоксамер 407, измельченный малеат соединения I и кросповидон. Измельченную смесь собирали. Лимонную кислоту и коллоидный диоксид кремния смешивали в пакете, а затем пропускали через сито Comil с последующим остатком маннита. Обе смеси добавляли в смеситель 16Q и перемешивали в течение 18 минут при 21 об/мин. Полученную смесь пропускали через сито Comil и перемешивали еще 18 минут. Затем смесь пропускали через сито Comill. Добавляли просеянную (30 меш) стеариновую кислоту и перемешивали еще 3,5 минуты. Конечную смесь выгружали и инкапсулировали в капсулы размера 2 (V-caps plus) с помощью инкапсулятора Bosch с заданной массой заполнения 200 мг. Отношение соединения I в качестве основания к лимонной кислоте и полоксамеру 407 составляло 1:8:4.

Последовательность операций для 15 мг (в виде свободного основания)

Таблица 1I. Капсулы по 15 мг

Компонент	%	мг/капсула	Серия (г)
Малеат соединения I	4,43	17,72	354,4
Маннит USP	75,57	302,28	6045,6
Лимонная кислота моногидрат NF	10,00	40,00	800,0
Полоксамер 407 микроскопический USP/NF	5,00	20,00	400,0
Кросповидон USP	2,50	10,00	200,0
Стеариновая кислота NF	2,00	8,00	160,0
Коллоидный диоксид кремния USP/NF	0,50	2,00	40,0
Всего	100,00	400,0	8000,0

Компоненты взвешивали. Следующие материалы измельчали через сито Quadro Comil (сито 039) со скоростью 1500 ± 100 об/мин: $\frac{1}{2}$ необходимого маннита, полоксамер 407, измельченный малеат соединения I и кросповидон. Измельченную смесь собирали. Лимонную кислоту и коллоидный диоксид кремния смешивали в пакете, а затем пропускали через сито Comil с последующим остатком маннита. Обе смеси добавляли в смеситель 16Q и перемешивали в течение 18 минут при 21 об/мин. Полученную смесь пропускали через сито Comil и перемешивали еще 18 минут. Затем смесь пропускали через сито Comill. Добавляли просеянную (30 меш) стеариновую кислоту и перемешивали еще 3,5 минуты. Конечную смесь выгружали и инкапсулировали в капсулы 0 размера (V-caps plus) с помощью инкапсулятора Bosch с заданной массой заполнения 400 мг. Отношение соединения I в качестве основания к лимонной кислоте и полоксамеру 407

составляло 1:2,67:1,33.

Пример 2. Исследования биодоступности

Капсулы малеата соединения I (20 мг в виде свободного основания) из примера 1 использовали в следующих исследованиях биодоступности. В частности, процедуры получения состава В в таблице 2А подробно описаны в примере 1. Другие составы в таблице 2А также были приготовлены таким же образом, как капсулы по 20 мг в примере 1.

Целью этого исследования было определение влияния компонентов состава на фармакокинетические свойства малеата соединения I после введения капсул малеата соединения. Практическая часть этого исследования была проведена в Исследовательском центре Новой Иберии (NIRC) Университета Луизианы в Лафайете и соответствовала протоколу исследования и стандартным рабочим процедурам NIRC.

Четверо самцов обезьян яванского макака подвергали голоданию в течение по меньшей мере 12 часов, после чего они получали пероральную дозу, содержащую малеат соединения I, которую вводили с помощью пистолета для таблеток. Серийные образцы крови собирали до введения дозы, через 15, 30 мин и через 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16 и 24 часа после введения дозы. Кровь помещали на жидкий лед и центрифугировали при охлаждении для получения плазмы и хранили замороженной при температуре приблизительно -20 °C. Образцы плазмы были отправлены в Incyte Corporation (Уилмингтон, Делавэр) на сухом льду для анализа.

Концентрации соединения I в плазме и моче определяли в Incyte Corporation в условиях, не соответствующих требованиям GLP. Метод сочетал экстракцию с осаждением белка и анализ с помощью ЖХ/МС/МС. Данные зависимости концентрации в плазме от времени использовали для определения фармакокинетических параметров для каждого животного стандартными модельно-независимыми методами с использованием РК-шаблона программного обеспечения E-Workbook Suite IDBS (E-Workbook, версия 9.4.0, сборка 18, IDBS, Inc., Аламеда, Калифорния).

Таблица 2А. Результаты по биодоступности капсул соединения I на 20 мг

№ состава	Маннит	Лимонная кислота	Кросповидон	Полоксамер 407	Полоксамер 188	ЛСН	Стеариновая кислота	Сино РК	
								AUC	СИД
A	X	X	X				X	3620	2980
B	X	X	X	X			X	9080	2630
C	X	X	X			X	X	1390	818
D	X		X	X			X	2750	2560
E	X	X	X		X		X	5980	1330

Аналогичное исследование было проведено с использованием капсул малеата соединения I (5 мг в виде свободного основания) из примера 1. Составы по 5 мг готовили

с использованием капсул Vcaps® Plus (капсулы с НРМС (гидроксипропилметилцеллюлоза)) от Capsugel.

Таблица 2В. Сравнение фармакокинетических параметров после введения капсул по 5,0 мг яванским макакам

Параметр	значение
$C_{\max}$ (нМ)	319 ± 175
$T_{\max}$ (ч)	$3,25 \pm 0,96$
AUC_{inf} (нМ*ч)	1790 ± 968
$t_{1/2}$ (ч)	$4,44 \pm 1,3$

Пример 3. Исследование растворимости

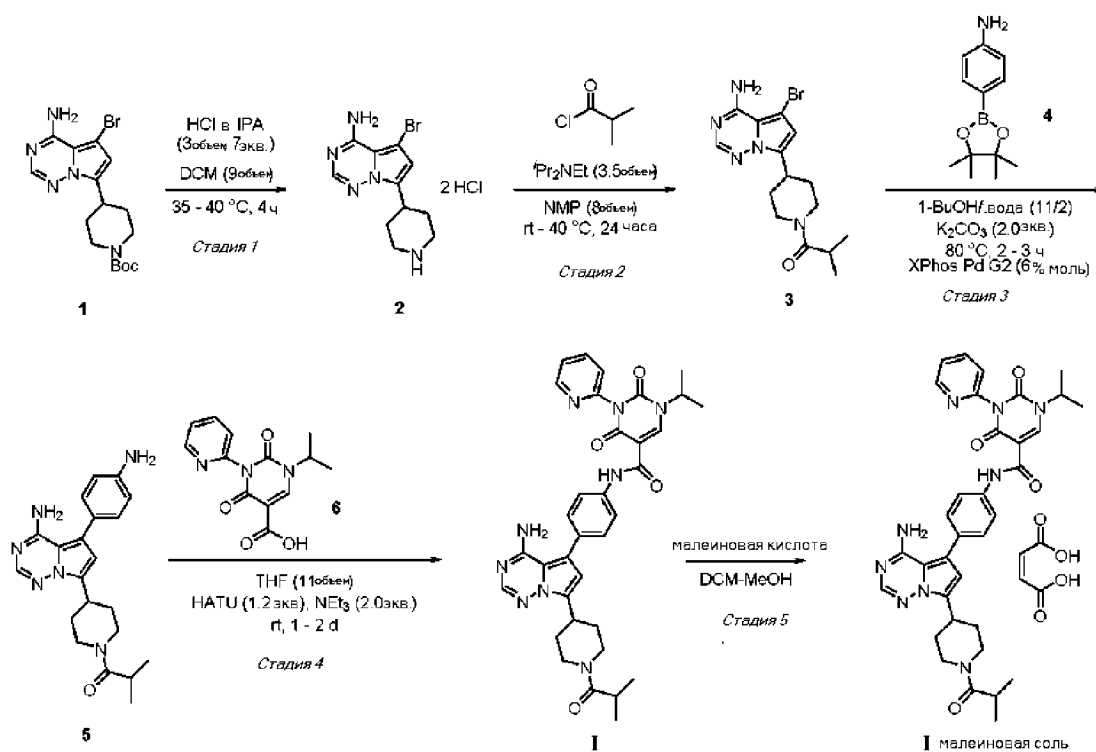
Растворимость малеата соединения I определяли в водном растворе в присутствии нескольких поверхностно-активных веществ при температуре 37°C. Поверхностно-активные вещества включали лаурилсульфат натрия (ЛСН), полоксамер 188 и полоксамер 407 в концентрации 0,2% (мас./об.) в воде; сосуд без поверхностно-активного вещества был включен в качестве контроля. Исследование проводили в ванне для растворения Distek 2100 с использованием 500 мл среды, перемешиваемой со скоростью 100 об/мин (аппарат для растворения типа II USP). В среду добавляли 100 мг лекарственного вещества (эквивалент свободного основания) до теоретической максимальной концентрации 0,20 мг/мл. Были взяты образцы объемом 5 мл и отфильтрованы через фильтр гидрофильного полипропилена с размером пор 0,45 микрон перед анализом с помощью ВЭЖХ. Ниже перечислены наблюдаемые концентрации для образцов после 60 минут перемешивания.

Среда	Концентрация (мг/мл)
вода	0,007
0,2% ЛСН	>0,20
0,2% полоксамер 188	0,018
0,2% полоксамер 407	0,009

Данные показали, что растворимость в растворе лаурилсульфата натрия была значительно выше, чем в воде или растворах полоксамера. Лекарственное вещество полностью растворилось в присутствии 0,2% ЛСН с образованием прозрачного раствора.

Пример 4. Синтез N-(4-(4-амино-7-(1-изобутирилпиперидин-4-ил)пиррол[1,2-f][1,2,4]триазин-5-ил)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-3-(пиридин-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбокамид малеата (малеат соединения I).

Схема 1.



Стадия 1. 5-бром-7-(пиперидин-4-ил)пиррол[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4-амин дигидрохлорид (соединение 2)

В 5-горлую круглодонную колбу объемом 22 л, оснащенную механической мешалкой, колбонагревателем, термоэлементом, дефлегматором, впускным и выпускным отверстиями для азота помещали *трет*-бутил-4-(4-амино-5-бромпиррол[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)пиперидин-1-карбоксилат (соединение 1, 880 г, 2,221 моль) в дихлорметане (DCM, 8,0 л) при комнатной температуре. К суспензии добавляли соляную кислоту в 2-пропанол (5,8 н, 2,7 л, 15,66 моль, 7,05 экв.). Смесь нагревали до 35 °С. Через 4 часов реакционную смесь разбавляли *трет*-бутилметилловым эфиром (ТВМЕ, 4,5 л). Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и промывали ТВМЕ (2,0 л). Осадок сушили на фильтре под вакуумом в течение 24 часов с получением 5-бром-7-(пиперидин-4-ил)пиррол[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4-амин дигидрохлорида (соединение 2, 848 г, 103%) в виде светло-коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,53-9,29 (м, 3H), 8,23 (с, 1H), 6,91 (с, 1H), 3,38 (тт, J=11,8, 3,6 Гц, 1H), 3,30 (д, J=12,4 Гц, 2H), 3,00 (дтд, J=12,8, 10,1, 2,6 Гц, 2H), 2,07 (дд, J=14,1, 3,8 Гц, 2H), 1,97-1,87 (м, 2H) м.д.; ¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 150,34, 139,32, 138,92, 113,24, 109,67, 95,70, 43,06, 30,57, 26,89 м.д.; C₁₁H₁₄BrN₅ (молекулярная масса 295,0), ЖХ-МС (EI) m/e 296,0 (M⁺ + H).

Стадия 2. 1-(4-(4-амино-5-бромпиррол[1,2-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-метилпропан-1-он (соединение 3).

В 5-горлую круглодонную колбу объемом 22 л, оснащенную механической мешалкой, термоэлементом, дефлегматором, впускным и выпускным отверстиями для азота помещали 5-бром-7-(пиперидин-4-ил)пиррол[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4-амин

дигидрохлорид (соединение 2, 1300 г, 3,522 моль) в N-метилпиперидиноне (NMP, 10 л) при комнатной температуре. К суспензии добавляли N, N-диизопропилэтиламин (1593 г, 12,3 моль). Смесь охлаждали до 10°C перед введением изобутирилхлорида (388 г, 3,645 моль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре и контролировали с помощью ВЭЖХ. Дополнительный изобутирилхлорид (22,5 г, 0,211 моль) добавляли, чтобы израсходовать весь исходный материал. После завершения реакции реакцию смесь фильтровали через слой целита. Полученный фильтрат охлаждали до 10 °С, постепенно добавляли воду (26 л) для осаждения продукта. Твердое вещество собирали фильтрованием и промывали водой (12 л). Осадок сушили на фильтре под вакуумом в течение 48 часов с получением 1-(4-(4-амино-5-бромпиррол[1,2-f] [1,2,4]триазин-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-метилпропан-1-он (соединение 3, 1095 г, 85%) в виде светло-коричневого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,86 (с, 1H), 6,64 (с, 1H), 4,51 (д, J=12,6 Гц, 1H), 4,01 (д, J=13,2 Гц, 1H), 3,35-3,30 (м, 1H), 3,12 (т, J=12,3 Гц, 1H), 2,91-2,84 (м, 1H), 2,64 (т, J=12,1 Гц, 1H), 2,02-1,93 (м, 2H), 1,55-1,42 (м, 2H), 1,02 (д, J=6,5 Гц, 3H), 1,00 (д, J=6,5 Гц, 3H) м.д.; ^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6) δ 174,50, 155,68, 148,37, 135,22, 111,36, 110,65, 87,27, 45,34, 41,67, 32,91, 31,30, 30,33, 29,49, 20,03, 19,87 м.д.; $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{BrN}_5\text{O}$ (молекулярная масса 365,09), ЖХ-МС (EI) m/e 366,1 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Стадия 3. 1-(4-(4-амино-5-(4-аминофенил)пиррол[1,2-f][1,2,4]триазин-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-метилпропан-1-он (соединение 5).

В 5-горлую круглодонную колбу объемом 22 л, оснащенную механической мешалкой, колбонагревателем, термоэлементом, обратным холодильником, впускным и выпускным отверстиями для азота загружали 1-(4-(4-амино-5-бромпиррол[1,2-f] [1,2,4] триазин-7-ил) пиперидин-1-ил)-2-метилпропан-1-он (соединение 3, 700 г, 1,911 моль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин (соединение 4, 502 г, 2,293 моль) и карбонат калия (528 г, 3,822 моль) в 1-бутаноле (7,7 л) и воду (1,4 л) комнатной температуры. К смеси добавляли хлор-(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил) [2-(2'-амино-1,1'-

бифенил)] палладий (II) (XPhos Pd G2, 90 г, 115 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь дегазировали и снова заполняли азотом перед нагреванием до 80 °С. После двух часов при 80°C к реакционной смеси добавляли n-гептан (8 л). Полученную суспензию охлаждали до комнатной температуры. Твердое вещество собирали фильтрованием и промывали водой (6 л). Осадок сушили на фильтре под вакуумом в течение 72 часов с получением 1-(4-(4-амино-5-(4-аминофенил) пиррол[1,2-f] [1,2,4]триазин-7-ил)пиперидин-1-ил) -2-метилпропан-1-он (соединение 5, 648 г, 90%) в виде коричневого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,85 (с, 1H), 7,09 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,65 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,43 (с, 1H), 5,24 (с, 2H), 4,53 (д, J=12,6 Гц, 1H), 4,04 (д, J=13,1 Гц, 1H), 3,38 (ддд, J=11,8, 8,2, 3,8 Гц, 1H), 3,16 (т, J=12,7 Гц, 1H), 2,87 (п, J=6,7 Гц, 1H), 2,71-2,66 (м, 1H), 2,08-2,00 (м, 2H), 1,61-1,58 (м, 2H), 1,02 (д, J=6,5 Гц, 3H), 1,00 (д, J=6,5 Гц, 3H) м.д.; ^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6) δ 174,51, 156,31, 148,51, 147,65, 133,98, 130,35, 122,57, 119,37, 114,57, 109,67, 108,85, 45,48, 41,81, 32,97, 31,50,

30,56, 29,50, 20,06, 19,89 м.д.; $C_{21}H_{26}N_6O$ (молекулярная масса 378,48), ЖХ-МС (EI) m/e 379,2 ($M^+ + H$).

Стадия 4. N-(4-(4-амино-7-(1-изобутирилпиперидин-4-ил) пиррол[1,2-f] [1,2,4] триазин-5-ил) фенил)-1- изопропил-2,4-диоксо-3-(пиридин-2-ил) -1,2,3,4- тетрагидропиримидин-5-карбоксамид (соединение I).

В 5-горлую круглодонную колбу объемом 22 л, оснащенную механической мешалкой, термоэлементом, впускным и выпускным отверстиями для азота помещали 1-(4-(4-амино-5-(4-аминофенил)пиррол[1,2-f][1,2,4]триазин-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-метилпропан-1-он (соединение 5, 944 г, 2,494 моль) и гидрохлорид 1-изопропил-2,4-диоксо-3-(пиридин-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновой кислоты (соединение 6, 801 г, 2,569 моль) в тетрагидрофуране (THF, 10 л) при комнатной температуре. В реакционную смесь добавляли триэтиламин (NEt_3 , 0,695 л, 4,988 моль). По завершении реакции реакционную смесь равномерно разделяли на две круглодонные колбы объемом 22 л. В каждую колбу добавляли воду (8 л) комнатной температуры. Твердое вещество собирали фильтрованием. Полученный влажный осадок снова помещали в круглодонную колбу объемом 22 л. В колбу добавляли THF (3,2 л) и воду (10,5 л). Суспензию нагревали до 55°C и перемешивали при 55°C в течение двух часов. Твердое вещество собирали фильтрованием при 30°C и промывали водой (8 л). Осадок сушили на фильтре под вакуумом в течение 72 часов с получением N-(4-(4-амино-7-(1-изобутирилпиперидин-4-ил)пиррол[1,2-f][1,2,4]триазин-5-ил)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-3-(пиридин-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида (1425 г, 90%) в виде светло-коричневого твердого вещества. 1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ 10,82 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,64 (ддд, $J=4,8, 1,8, 0,8$ Гц, 1H), 8,06 (тд, $J=7,7, 1,9$ Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,77 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,60-7,53 (м, 2H), 7,43 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 6,58 (с, 1H), 4,78 (гепт, $J=6,8$ Гц, 1H), 4,54 (д, $J=12,3$ Гц, 1H), 4,06 (д, $J=12,5$ Гц, 1H), 3,40 (тт, $J=11,7, 3,5$ Гц, 1H), 3,20 (т, $J=12,3$ Гц, 1H), 2,91 (гепт, $J=6,7$ Гц, 1H), 2,69 (т, $J=12,3$ Гц, 1H), 2,06 (дд, $J=27,7, 12,3$ Гц, 2H), 1,61 (к, $J=11,8$ Гц, 1H), 1,55-1,47 (м, 1H), 1,44 (д, $J=6,8$ Гц, 6H), 1,02 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,00 (д, $J=6,8$ Гц, 3H) м.д.; ^{13}C ЯМР (126 МГц, $DMCO-d_6$) δ 174,51, 163,02, 160,31, 156,20, 150,18, 149,98, 149,18, 148,08, 147,79, 139,55, 137,51, 134,45, 131,24, 130,23, 125,09, 124,57, 120,46, 117,98, 109,90, 109,35, 105,27, 51,17, 45,46, 41,79, 32,97, 31,48, 30,54, 29,49, 21,09 (2- CH_3), 20,07, 19,89 м.д.; $C_{34}H_{37}N_9O_4$ (молекулярная масса 635,73), ЖХ-МС (EI) m/e 636,3 ($M^+ + H$).

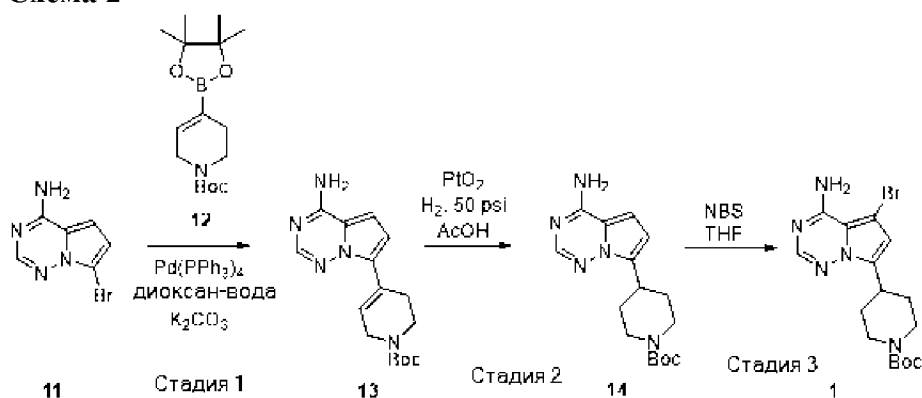
Стадия 5. N-(4-(4-амино-7-(1-изобутирилпиперидин-4-ил) пиррол[1,2-f][1,2,4] триазин-5-ил) фенил)-1- изопропил-2,4-диоксо-3-(пиридин-2-ил) -1,2,3,4- тетрагидропиримидин-5-карбоксамид малеат (малеат соединения I).

В реактор емкостью 50 л, оборудованный механической мешалкой, обогревательной рубашкой, термоэлементом, обратным холодильником, впускным и выпускным отверстиями для азота помещали N-(4-(4-амино-7-(1-изобутирилпиперидин-4-ил)пиррол[1,2-f] [1,2,4] триазин-5-ил) фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-3-(пиридин-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид (соединение I, 1401 г, 2,204 моль) в метаноле

(MeOH, 10 л) и дихлорметане (DCM, 20 л) при комнатной температуре. Суспензию нагревали до 50°C для получения раствора. К раствору добавляли активированный уголь (70 г) и силикагель (70 г). После перемешивания в течение 2 часов при 50°C смесь фильтровали через слой целита. К фильтрату добавляли малеиновую кислоту (269 г, 2,314 моль). Большую часть DCM отгоняли при атмосферном давлении. Твердое вещество постепенно выпадало в осадок. Твердое вещество собирали фильтрованием при 18°C и промывали MeOH (3 л). Осадок сушили на фильтре под вакуумом в течение 72 часов с получением N-(4-(4-амино-7-(1-изобутирилпиперидин-4-ил)пиррол[1,2-f][1,2,4]триазин-5-ил)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-3-(пиридин-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид малеата (малеат соединения I, 1425 г, 86%) в виде почти белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,83 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,65-8,63 (м, 1H), 8,06 (тд, J=7,8, 1,9 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,77 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,58-7,55 (м, 2H), 7,44 (д, J=8,5 Гц, 2H), 6,62 (с, 1H), 6,25 (с, 2H), 4,78 (гепт, J=6,7 Гц, 1H), 4,54 (д, J=12,3 Гц, 1H), 4,06 (д, J=12,5 Гц, 1H), 3,40 (тт, J=11,6, 3,2 Гц, 1H), 3,20 (т, J=12,3 Гц, 1H), 2,90 (гепт, J=6,6 Гц, 1H), 2,69 (т, J=12,1 Гц, 1H), 2,09-2,01 (м, 2H), 1,65-1,57 (м, 1H), 1,56-1,49 (м, 1H), 1,44 (д, J=6,8 Гц, 6H), 1,02 (д, J=5,5 Гц, 3H), 1,00 (д, J=5,5 Гц, 3H) м.д.; ^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО) δ 174,52, 167,21, 163,03, 160,33, 155,20, 150,18, 149,99, 149,18, 148,07, 146,26, 139,55, 137,67, 135,32, 131,34, 130,87, 130,22, 125,09, 124,57, 120,49, 119,30, 109,80, 109,47, 105,26, 51,17, 45,43, 41,76, 32,97, 31,45, 30,53, 29,50, 21,09 (2-CH $_3$), 20,06, 19,89 м.д.; C $_{34}$ H $_{37}$ N $_9$ O $_4$ (свободное основание, молекулярная масса 635,73), ЖХ-МС (EI) m/e 636,3 (M $^+$ + H).

Пример 5. Синтез трет-бутил-4-(4-амино-5-бромпиррол[1,2-f][1,2,4] триазин-7-ил)пиперидин-1-карбоксилата (соединение 1 на схеме 1)

Схема 2



Стадия 1. трет-бутил-4-(4-аминопиррол[1,2-f][1,2,4] триазин-7-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (соединение 13).

В круглодонную колбу объемом 3 л, оснащенную механической мешалкой, колбонагревателем, термоэлементом, обратным холодильником, впускным и выпускным отверстиями для азота загружали 7-бромпиррол[1,2-f][1,2,4]триазин-4-амин (соединение 11, 100 г, 469 моль) и трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (соединение 12, 174 г, 563 г ммоль) в 1,4-диоксане

(876 мл) при комнатной температуре. В реакционную колбу последовательно добавляли карбонат калия (130 г, 939 ммоль) и воду (218 г). Смесь дегазировали под вакуумом и трижды наполняли атмосферой азота. После добавления тетраakis(трифенилфосфин)палладия (0) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 13,56 г, 11,7 ммоль) реакционную смесь дегазировали и трижды заполняли азотом при комнатной температуре. Затем реакционную смесь нагревали до 85-90°C и перемешивали при этой температуре в течение 16 часов. После завершения реакции добавляли воду (900 мл) в течение 30 минут, пока внутренняя температура была выше 50 °C. Смесь охлаждали до комнатной температуры. Твердое вещество постепенно выпадало в осадок. Твердое вещество собирали фильтрованием при 18°C и промывали водой (2×250 мл) и метил-*трет*-бутиловым эфиром (МТБЭ, 3×200 мл). Влажный осадок помещали обратно в реакционную колбу и перемешивали в МТБЭ (750 мл) при 50°C в течение 1 часа. Твердое вещество собирали фильтрованием при комнатной температуре. Осадок сушили в вакуумной печи при 50°C под вакуумом с продувкой азотом в течение 72 часов с получением *трет*-бутил-4-(4-аминопиррол[1,2-*f*] [1,2,4] триазин-7-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (соединение 13, 123,7 г, 84%) в виде коричневого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,89 (с, 1H), 7,69 (с, 2H), 7,00 (с, 1H), 6,91 (д, $J=4,6$ Гц, 1H), 6,69 (д, $J=4,5$ Гц, 1H), 4,06 (с, 2H), 3,55 (т, $J=5,5$ Гц, 2H), 2,59-2,52 (м, 2H), 1,43 (с, 9H) м.д.; $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2$ (молекулярная масса 315,37), ЖХ-МС (EI) m/e 316,1 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

*Стадия 2. трет-бутил-4-(4-аминопиррол[1,2-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)пиперидин-1-карбоксилат (соединение 14)*

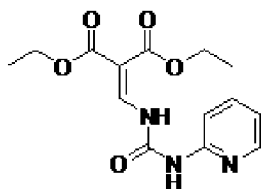
В колбу объемом 2 л загружали *трет*-бутил-4-(4-аминопиррол[1,2-*f*] [1,2,4] триазин-7-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (соединение 13, 50,0 г, 159 ммоль) и оксид платины (IV) (10,0 г, 44 ммоль) в уксусной кислоте (1000 мл) при комнатной температуре. Колбу помещали в шейкер Парра с газообразным водородом при 345 КПа (50 фунт/кв. дюйм). Через 16 часов реакционную смесь фильтровали через слой целита (50 г) и промывали метанолом (500 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли метил-*трет*-бутиловый эфир (МТБЭ, 600 мл) при комнатной температуре. К раствору МТБЭ добавляли раствор карбоната калия (около 50 г) в воде (1200 мл), чтобы довести значение pH до 6-7. Твердое вещество собирали фильтрованием и промывали водой (2 x 300 мл) и *n*-гептаном (2 x 300 мл). Осадок сушили в вакуумной печи при 50°C под вакуумом с продувкой азотом в течение 16 часов с получением *трет*-бутил 4-(4-аминопиррол[1,2-*f*][1,2,4] триазин-7-ил)пиперидин-1-карбоксилата (соединение 14, 49,3 г, 98%) в виде светло-коричневого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,82 (с, 1H), 7,59 (с, 2H), 6,81 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 6,44 (д, $J=4,3$ Гц, 1H), 4,05 (д, $J=11,3$ Гц, 2H), 3,25 (тт, $J=11,8$, 3,3 Гц, 1H), 2,88 (с, 2H), 1,95 (д, $J=11,9$ Гц, 2H), 1,51 (кд, $J=12,6$, 4,0 Гц, 2H), 1,42 (с, 9H) м.д.; $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2$ (молекулярная масса 317,39), ЖХ-МС (EI) m/e 318,1 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

*Стадия 3. Трет-бутил-4-(4-амино-5-бромпиррол[1,2-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)пиперидин-1-карбоксилат (соединение 1)*

В 5-горлую круглодонную колбу объемом 22 л, оснащенную механической мешалкой, термоэлементом, дефлегматором, впускным и выпускным отверстиями для азота загружали *трет*-бутил-4-(4-аминопиррол[1,2-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)пиперидин-1-карбоксилат (соединение 14, 730 г, 2,30 моль) в тетрагидрофуране (THF, 14,0 л) при комнатной температуре. Смесь охлаждали до 0-5 °С. К реакционной смеси добавляли N-бромсукцинимид (NBS, 409 г, 2,30 моль) в течение 5 минут, пока внутренняя температура поддерживалась ниже 15 °С. После 1 часа перемешивания при температуре ниже 10 °С некоторые растворители (9,0 л) удаляли при пониженном давлении. К остаточному раствору добавляли раствор бикарбоната натрия (140 г, 1,67 моль) в воде (14,0 л) в течение 5 минут. Твердое вещество выпадало в осадок. Твердое вещество собирали фильтрованием и промывали водой (7,0 л) и *n*-гептаном (4 л). Влажный осадок сушили на фильтре под вакуумом в течение 48 часов с получением *трет*-бутил-4-(4-амино-5-бромпиррол[1,2-*f*][1,2,4] триазин-7-ил) пиперидин-1-карбоксилата (соединение 1, 886 г, 97%) в виде коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,86 (с, 1H), 6,66 (с, 1H), 4,04 (д, J=11,0 Гц, 2H), 3,30-3,23 (м, 1H), 2,86 (уш.с, 2H), 1,92 (д, J=12,4 Гц, 2H), 1,50 (кд, J=12,8, 4,1 Гц, 2H), 1,41 (с, 9H) м.д.; ¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 155,68, 154,29, 148,35, 135,37, 111,31, 110,68, 87,29, 79,10, 43,97, 32,63, 30,37, 28,58 м.д.; C₁₆H₂₂BrN₅O₂ (молекулярная масса 395,10), ЖХ-МС (EI) *m/e* 396,1 (M⁺ + H).

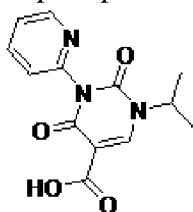
Пример 6. Синтез 1-изопропил-2,4-диоксо-3-(пиридин-2-ил) -1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновой кислоты (соединение 6 на схеме 1).

Стадия 3. Диэтил-2-((3-пиридин-2-илуреидо)метилен) малонат.



К смеси диэтил-2-(аминометилен)малоната (3,0 г, 16,0 ммоль) и 2-изоцианатопиридина (2,02 г, 16,8 ммоль) в 1,2-дихлорэтано (9,0 мл) при комнатной температуре добавляли N, N-диизопропилэтиламин (3,6 мл, 20,8 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали при 70 °С в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры и непосредственно очищали с помощью колоночной хроматографии (от 0% до 15% MeOH в CH₂Cl₂) с получением продукта (3,18 г, 65%). ЖХ-МС рассчитано для C₁₄H₁₈N₃O₅ (M+H)⁺: *m/z*=308,1. Найдено: 308,1.

Стадия 4: 1-изопропил-2,4-диоксо-3-(пиридин-2-ил) -1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновой кислоты.



Смесь диэтил-2-((3-(пиридин-2-ил)уреидо)метилен) малоната (3,18 г, 10,4 ммоль) и

2,5 M NaOEt в EtOH (6,2 мл, 15,5 ммоль) в EtOH (25 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Полученную смесь разбавляли EtOAc и промывали/подкисляли 1 н раствором лимонной кислоты (30 мл). Органический слой отделяли, а водный слой дополнительно экстрагировали смесью CHCl_3 /изопропиловый спирт в отношении 3:1 (30 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенного продукта, этил-2,4-диоксо-3-(пиридин-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат, который использовали непосредственно на следующей стадии. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=262,1$. Найдено: 262,2.

Смесь неочищенного этил-2,4-диоксо-3-(пиридин-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из предыдущей стадии, 2-иодпропана (2,06 мл, 20,7 ммоль) и Cs_2CO_3 (10,1 г, 31,0 ммоль) в DMF (35 мл) перемешивали при 70°C в течение 3 часов. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли смесью CHCl_3 /изопропиловый спирт в отношении 3:1 (75 мл), промывали водой, соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , и концентрировали с получением неочищенного продукта, этил-1-изопропил-2,4-диоксо-3-(пиридин-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат, который использовали непосредственно на следующей стадии. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=304,1$. Найдено: 304,1.

Смесь неочищенного этил-1-изопропил-2,4-диоксо-3-(пиридин-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из предыдущей стадии в 4 M HCl в 1,4-диоксане (20 мл, 82 ммоль) и воду (5,0 мл) перемешивали при 80°C в течение 5 часов, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Полученный материал затем очищали с помощью колоночной хроматографии (от 0% до 15% MeOH в CH_2Cl_2) с получением продукта в виде слегка желтого твердого вещества (1,50 г, 47% три стадии). ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=276,1$. Найдено: 276,1.

Пример 7. Характеристика твердого состояния N-(4-(4-амино-7-(1-изобутирилпиперидин-4-ил)пиррол[1,2-f][1,2,4]триазин-5-ил)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-3-(пиридин-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида малеата (малеата соединения I)

Рентгеновская порошковая дифрактометрия (XRPD) малеата соединения I

Рентгеновская порошковая дифрактометрия (XRPD) была получена на рентгеновском порошковом дифрактометре Rigaku MiniFlex (XRPD). Общие экспериментальные процедуры для XRPD были следующими: (1) рентгеновское излучение меди при 1,054056 Å с фильтром K_β ; (2) мощность рентгеновского излучения при 30 кВ, 15 мА; и (3) порошок образца диспергировали на держателе образца с нулевым фоном. Общие условия измерения XRPD были следующими: исходный угол - 3 градуса; угол остановки - 45 градусов; ввод пробы - 0,02 градуса; и скорость сканирования 2 градуса/мин. Диаграмма XRPD показана на фигуре 1, а данные XRPD представлены в таблице 6А.

Таблица 6А. Данные XRPD: малеат соединения I

2-тета (°)	Высота	H%
4,3	5452	89,8
5,8	63	1,0
8,4	6068	100
12,6	177	2,9
13,2	331	5,5
15,8	120	2,0
17,1	132	2,2
18,5	230	3,8
20,3	136	2,2
20,9	89	1,5
23,1	114	1,9
24,0	118	1,9
25,2	137	2,3
28,4	45	0,7
29,7	44	0,7
31,5	59	1,0
35,7	102	1,7
42,6	40	0,7

Дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC) малеата соединения I

DSC была проведена на приборах дифференциальной сканирующей калориметрии TA, модель Q200 с пробоотборником. Условия прибора DSC были следующими: 30-300°C при 10° C/мин; алюминиевые тигель и крышка Tzero и поток газообразного азота 50 мл/мин. Термограмма ДСК показана на фигуре 2. Термограмма ДСК выявила основное эндотермическое событие при начальной температуре 202,9°C с максимальной температурой 211,0 °C, которая, как полагают, является температурой плавления и разложения соединения.

Термогравиметрический анализ (TGA) малеата соединения I

TGA была проведена на термогравиметрическом анализаторе TA, модель Q500. Общие экспериментальные условия для TGA были следующими: изменение температуры от 20°C до 600°C со скоростью 20° C/мин; продувка азотом, поток газа со скоростью 40 мл/мин с последующим уравниванием продувочного потока; поток продувки пробы со скоростью 60 мл/мин; платиновый тигель для образцов. Термограмма TGA показана на фигуре 3. Наблюдалась потеря массы примерно на 0,7% до 150 °C, которая предположительно связана с потерей влаги и остаточных растворителей. Состав начинал значительно разлагаться при температуре выше 200°C.

Другие кристаллические соли

Были обнаружены и получены другие кристаллические соли соединения I, такие как соль HCl, соль моносulfата, соль полусulfата, соль мезилата и соль безилата.

Пример А.

Анализ аутофосфорилирования Axl

Аутофосфорилирование Axl проводили путем инкубации рекомбинантного белка Axl (Life Technologies, PV4275) в буфере, содержащем 50 mM Трис, pH 7,5, 0,2 мг/мл Axl, 5 mM АТФ, 20 mM MgCl₂ и 2 mM DTT при комнатной температуре в течение 1 часа.

Ферментативный анализ ТАМ

Буфер для анализа киназы содержал 50 mM HEPES, pH 7,5, 10 mM MgCl₂, 1 mM EGTA, 0,01% NP-40 и 2 mM DTT. 0,1 мкл анализируемых соединений, растворенных в ДМСО, переносили с планшетов с соединением на белые 384-луночные планшеты для анализа (планшеты Greiner LUMITRAC). Конечная концентрация ДМСО составляла 1,25%. Растворы ферментов 5,1 нМ фосфор-Axl или 0,0625 нМ c-Mer (Carna Biosciences, 08-108), или 0,366 нМ Tyro3 (Life Technologies, PR7480A) готовили в буфере для анализа. 1 mM исходный раствор пептидного субстрата биотин-EQEDEPEGDYFEWLE-амид SEQ ID NO: 1 (Quality Controlled Biochemicals, MA), растворенный в ДМСО, разбавляли до 1 мкМ в буфере для анализа, содержащем 2000 мкМ АТФ. 4 мкл раствора фермента (или буфера для анализа для холостой пробы) добавляли в соответствующие лунки в каждом планшете, а затем добавляли 4 мкл/лунку раствора субстрата для инициирования реакции. Планшет, защищенный от света, инкубировали при комнатной температуре 60 мин. Реакцию останавливали добавлением 4 мкл детектирующего раствора, содержащего 50 mM Трис-HCl, pH 7,8, 150 mM NaCl, 0,05% БСА, 45 mM EDTA, 180 нМ SA-APC (Perkin Elmer, CR130-100) и 3 нМ Eu-W1024 антифосфотирозин PY20 (Perkin Elmer, AD0067). Планшет инкубировали в течение 1 часа при комнатной температуре и сигнал HTRF (гомогенная флуоресценция с временным разрешением) измеряли на планшетном анализаторе PHERAstar FS (BMG labtech). Процент ингибирования рассчитывали для каждой концентрации, и значение IC₅₀ получали путем построения кривой с помощью программного обеспечения GraphPad Prism.

Было обнаружено, что соединение I является ингибитором одной или нескольких киназ из AXL, MER и TYRO3. Данные IC₅₀ для соли трифторуксусной кислоты соединения I раскрыты в патентах США № 9981975 и представлены ниже в Таблице 7А. Символ «†» указывает на IC₅₀ ≤ 5 нМ, «††» указывает на IC₅₀ > 5 нМ, но ≤ 10 нМ, а «†††» указывает на IC₅₀ > 10 нМ, но ≤ 100 нМ.

Таблица 7А

Соединение	Axl IC ₅₀ (нМ)	Mer IC ₅₀ (нМ)	Tyro3 IC ₅₀ (нМ)
Соль трифторуксусной кислоты соединения I	†	†	†††
Соль малеиновой кислоты соединения I	†	†	†††

Пример В. Получение клеток BAF3-AXL, BAF3-MER и BAF3-TYRO3 и анализ пролиферации клеток

Цитоплазматический домен AXL, MER или TYRO3, слитый с димеризационной последовательностью и HA-меткой, клонировали в вектор pMSCV с маркером устойчивости к пуромицину с получением трех конструкций (pMSCV-AXL, pMSCV-MER и pMSCV-TYRO3). Клетки BAF3 трансфицировали тремя конструкциями индивидуально с помощью электропорации. Отбирали и характеризовали отдельные клоны, которые являлись IL3-независимыми и устойчивыми к пуромицину. Выбирали клетки со стабильной экспрессией AXL, MER или TYRO3 и обозначали BAF3-AXL, BAF3-MER и BAF3-TYRO3.

Линии клеток BAF3, BAF3-AXL, BAF3-MER или BAF3-TYRO3 поддерживали в среде RPMI1640 с 10% FBS (Gibco/Life Technologies, Карлсбад, Калифорния). Чтобы измерить влияние анализируемых соединений на жизнеспособность клеток, 1000 клеток/лунку помещали в 384-луночные планшеты для культивирования тканей в среду для выращивания с последовательным разведением соединения или только ДМСО в течение 48 часов при 37°C с 5% CO₂, жизнеспособность клеток измеряли с помощью анализа АТФ (CellTiter-Glo Assay, Promega) в соответствии с методикой производителя. Данные преобразуются в процент ингибирования относительно контроля ДМСО и кривые IC₅₀ аппроксимировали с использованием программного обеспечения GraphPad Prism.

Пример С. ИФА BaF3-AXL и ИФА BaF3-MER

Клетки BaF3-AXL или BaF3-MER поддерживали в культуральной среде RPMI с 10% FBS и пуромицином (1 мкг/мл, Gibco/Life Technologies, Карлсбад, Калифорния). Для измерения эффекта анализируемых соединений на фосфор-AXL или фосфор-MER клетки высевали (5×10^4 клеток/лунку) в полипропиленовый планшет с V-образным дном (Greiner bio-one) в присутствии или отсутствии анализируемых соединений, разведенных в культуральной среде, и инкубировали в течение 1 часа при 37°C с 5% CO₂. Клетки собирали центрифугированием и лизировали в 110 мкл ледяного буфера для лизиса (Cell Signaling) с ингибиторами протеаз и фосфатаз (Halts PI, Thermo Fisher) в течение 30 минут на льду. Лизаты клеток хранили при -80°C для ИФА. Планшеты для ИФА готовили путем инкубации планшетов Costar с антителом к HA (1 мкг/мл) в течение 1 часа при комнатной температуре. Планшеты промывали и блокировали PBS с 3% БСА. Лизаты клеток загружали в планшет для ИФА и инкубировали при 4°C в течение ночи. Планшеты промывали и инкубировали с антителом LANCE Eu-W1024 к фосфотирозину (PY-20) (Perkin Elmer) в буфере для анализа DELFIA (Perkin Elmer) в течение 1 часа и считывали на Pherastar (BMG Labtech). Данные преобразуются в процент ингибирования относительно контроля ДМСО и определение IC₅₀ выполняли путем подбора кривой процентного ингибирования по сравнению с логарифмом концентрации ингибитора с использованием GraphPad Prism.

Пример D. ИФА H1299 Phospho-AXL

Клетки H1299 (ATCC), клеточная линия немелкоклеточной карциномы легких

человека с экспрессией Axl, поддерживали в культуральной среде RPMI с 10% FBS (Gibco/Life Technologies, Карлсбад, Калифорния). Чтобы измерить влияние анализируемых соединений на фосфор-AXL, клетки высевали (30000 клеток/лунку) в 96-луночные планшеты для культивирования тканей (Costar) и инкубировали в течение ночи при 37°C с 5% CO₂. Соединения, в соответствующей концентрации добавляли и инкубировали в течение 1 часа при температуре 37°C с 5% CO₂. rhGas6 (R&D Systems, 6 мкг/мл) добавляли в каждую лунку. Планшеты инкубировали при 37°C с 5% CO₂ в течение 15 мин. Клетки собирали и лизировали в 110 мкл ледяного буфера для лизиса (Cell Signaling) с ингибиторами протеаз и фосфатаз (Halts PI, Thermo Fisher). Лизаты инкубировали в течение 1 часа на льду и хранили при -80°C для ИФА. Планшеты для ИФА готовили путем инкубации планшетов Costar с антителом к HA (1 мкг/мл) в течение 1 часа при комнатной температуре. Планшеты промывали и блокировали PBS с 3% БСА. Лизаты клеток загружали в планшеты для ИФА и инкубировали при 4°C в течение ночи. Планшеты промывали и инкубировали с антителом LANCE Eu-W1024 к фосфотирозину (PY-20) (Perkin Elmer) в буфере для анализа DELFIA (Perkin Elmer) в течение 1 часа и считывали на Pherastar (BMG Labtech). Данные преобразуются в процент ингибирования относительно контроля ДМСО и определение IC₅₀ выполняли путем подбора кривой процентного ингибирования по сравнению с логарифмом концентрации ингибитора с использованием GraphPad Prism.

Пример Е. ИФА фосфо-AXL H1299 цельной крови

Клетки H1299 (ATCC) поддерживали в культуральной среде RPMI с 10% FBS (Gibco/Life Technologies, Карлсбад, Калифорния). Чтобы измерить влияние анализируемых соединений на фосфо-AXL в цельной крови, клетки высевали (30000 клеток/лунку) в 96-луночные планшеты для культивирования тканей (Costar) и инкубировали в течение ночи при 37°C с 5% CO₂. Кровь, полученную от нормальных доноров, смешивали с анализируемыми соединениями в течение 1 часа. Культуральную среду удаляли из клеток H1299 и в каждую лунку добавляли кровь с соединением. После 1 часа инкубации при 37°C с 5% CO₂, в каждую лунку добавляли rh-Gas6 (4 мкг/мл, R&D Systems). Планшеты инкубировали при 37°C с 5% CO₂ в течение 15 мин. Клетки промывали PBS и лизировали в 110 мкл ледяного буфера для лизиса (Cell Signaling) с ингибиторами протеаз и фосфатаз (Halts PI, Thermo Fisher) в течение 1 часа на льду. Планшеты хранили при -80°C для ИФА. Планшеты для ИФА готовили путем инкубации планшетов Costar с антителом к HA (1 мкг/мл) в течение 1 часа при комнатной температуре. Планшеты промывали и блокировали PBS с 3% БСА. Лизаты клеток загружали в планшет для ИФА и инкубировали при 4°C в течение ночи. Планшеты промывали и инкубировали с антителом LANCE Eu-W1024 к фосфотирозину (PY-20) (Perkin Elmer) в буфере для анализа DELFIA (Perkin Elmer) в течение 1 часа и считывали на Pherastar (BMG Labtech). Данные преобразуются в процент ингибирования относительно контроля ДМСО и определение IC₅₀ выполняли путем подбора кривой процентного ингибирования по сравнению с логарифмом концентрации ингибитора с

использованием GraphPad Prism.

Пример F. ИФА фосфо-Akt G361 с помощью Cell Insight

Клетки G361 (ATCC), линия клеток злокачественной меланомы человека, экспрессирующая Mer, поддерживали в культуральной среде RPMI с 10% FBS (Gibco/Life Technologies, Карлсбад, Калифорния). Чтобы измерить влияние анализируемых соединений на сигнальный путь MER, клетки высевали из расчета 2×10^4 клеток/лунку в объеме 100 мкл в 96-луночные планшеты с поверхностью CellBind (Corning) и инкубировали в течение ночи при 37°C с 5% CO₂. К клеткам добавляли 20 мкл анализируемых соединений в соответствующих концентрациях и инкубировали в течение 1 часа. rhGas6 (4 мкг/мл, R&D Systems) добавляли в каждую лунку и инкубировали в течение 20 мин. Клетки фиксировали добавлением 50 мкл 4% параформальдегида (Electron Microscopy Sciences) в PBS (Corning) в течение 30 минут при комнатной температуре. Планшеты промывали и инкубировали с 50 мкл 0,2% тритона X-100 (Sigma) в PBS в течение 10 минут при комнатной температуре. Планшеты промывали и инкубировали со 100 мкл блокирующего буфера (0,1% БСА в PBS) в течение 30 мин. Планшеты промывали и инкубировали с кроличьими mAb к фосфо-AKT (Ser473) (D9E) (Cell Signaling), разведенными в 0,1% БСА (разведение 1:300) при 4°C в течение ночи. Планшеты промывали и инкубировали с 50 мкл Alexafluor 488 F(ab')₂ фрагментом козьего антитела к IgG кролика (H+L) (Molecular Probes, разведение 1:1000) и Hoechst 33342 (Thermo Fisher, разведение 1:2000) в PBS при комнатной температуре в течение 2 часов. Планшеты промывали PBS и считывали с помощью Cell Insight CX5 (Thermo Fisher).

Различные модификации изобретения, в дополнение к описанным в данном документе, будут очевидны квалифицированным специалистам в данной области из предыдущего описания. Такие модификации также входят в объем прилагаемой формулы изобретения. Каждая ссылка, включая все патенты, заявки на патенты и публикации, цитируемые в настоящей заявке, полностью включены в настоящий документ посредством ссылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтический состав в твердой пероральной лекарственной форме, содержащий: (а) N-(4-(4-амино-7-(1-изобутирилпиперидин-4-ил)пиррол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-3-(пиридин-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид (соединение I) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат;

(b) органическую кислоту; и

(c) поверхностно-активное вещество.

2. Фармацевтический состав по п. 1, отличающийся тем, что органическая кислота представляет собой лимонную кислоту, аскорбиновую кислоту, фумаровую кислоту, яблочную кислоту, сорбиновую кислоту или винную кислоту.

3. Фармацевтический состав по п. 1 или 2, отличающийся тем, что органическая кислота представляет собой лимонную кислоту.

4. Фармацевтический состав по любому из пп. 1-3, содержащий от примерно 1% мас. до примерно 50% мас. органической кислоты.

5. Фармацевтический состав по любому из пп. 1-3, содержащий от примерно 5% мас. до примерно 40% мас. органической кислоты.

6. Фармацевтический состав по любому из пп. 1-3, содержащий от примерно 5% мас. до примерно 30% мас. органической кислоты.

7. Фармацевтический состав по любому из пп. 1-3, содержащий от примерно 10% мас. до примерно 20% мас. органической кислоты.

8. Фармацевтический состав по любому из пп. 1-3, содержащий примерно 10% мас. или примерно 20% мас. органической кислоты.

9. Фармацевтический состав по любому из пп. 1-8, содержащий от примерно 1% мас. до примерно 20% мас. соединения I.

10. Фармацевтический состав по любому из пп. 1-8, содержащий от примерно 2% мас. до примерно 15% мас. соединения I.

11. Фармацевтический состав по любому из пп. 1-8, содержащий примерно 3% мас. или примерно 12% мас. соединения I.

12. Фармацевтический состав по любому из пп. 1-11, отличающийся тем, что поверхностно-активное вещество представляет собой полоксамер.

13. Фармацевтический состав по любому из пп. 1-11, отличающийся тем, что поверхностно-активное вещество представляет собой полоксамер 407 или полоксамер 188.

14. Фармацевтический состав по любому из пп. 1-11, отличающийся тем, что поверхностно-активное вещество представляет собой полоксамер 407.

15. Фармацевтический состав по любому из пп. 1-14, содержащий от примерно 1% мас. до примерно 20% мас. поверхностно-активного вещества.

16. Фармацевтический состав по любому из пп. 1-14, содержащий от примерно 5% мас. до примерно 15% мас. поверхностно-активного вещества.

17. Фармацевтический состав по любому из пп. 1-14, содержащий от примерно 5%

мас. до примерно 10% мас. поверхностно-активного вещества.

18. Фармацевтический состав по любому из пп. 1-14, содержащий от примерно 1% мас. до примерно 10% мас. поверхностно-активного вещества.

19. Фармацевтический состав по любому из пп. 1-18, дополнительно содержащий разбавитель.

20. Фармацевтический состав по п. 19, отличающейся тем, что разбавитель представляет собой маннит.

21. Фармацевтический состав по п. 19 или 20, содержащий от примерно 40% мас. до примерно 90% мас. разбавителя.

22. Фармацевтический состав по п. 19 или 20, содержащий от примерно 50% мас. до примерно 80% мас. разбавителя.

23. Фармацевтический состав по п. 19 или 20, содержащий от примерно 50% мас. до примерно 75% мас. разбавителя.

24. Фармацевтический состав по любому из пп. 1-23, дополнительно содержащий разрыхлитель.

25. Фармацевтический состав по п. 24, отличающейся тем, что разрыхлитель представляет собой кросповидон.

26. Фармацевтический состав по п. 24 или 25, содержащий от примерно 1% мас. до примерно 10% мас. разрыхлителя.

27. Фармацевтический состав по п. 24 или 25, содержащий от примерно 2% мас. до примерно 5% мас. разрыхлителя.

28. Фармацевтический состав по любому из пп. 1-27, дополнительно содержащий смазывающее вещество, вещество, способствующее скольжению, или и то, и другое.

29. Фармацевтический состав по п. 28, отличающийся тем, что смазывающее вещество представляет собой стеариновую кислоту.

30. Фармацевтический состав по п. 28 или 29 содержащий от примерно 1% мас. до примерно 5% мас. смазывающего вещества.

31. Фармацевтический состав по п. 28 или 29 содержащий от примерно 2% мас. смазывающего вещества.

32. Фармацевтический состав по любому из пп. 28-31, отличающийся тем, что вещество, способствующее скольжению, представляет собой коллоидный диоксид кремния.

33. Фармацевтический состав по любому из пп. 28-32 содержащий от примерно 0,1% мас. до примерно 5% мас. вещества, способствующего скольжению.

34. Фармацевтический состав по любому из пп. 28-32 содержащий примерно 0,5% мас. или примерно 1% мас. вещества, способствующего скольжению.

35. Фармацевтический состав содержащий:

(а) N-(4-(4-амино-7(1-изобутирилпиперидин-4-ил)пиррол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-3-(пиридин-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид (соединение I) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или

гидрат;

(b) лимонную кислоту; и

(c) полоксамер.

36. Фармацевтический состав по любому из пп. 1-35, отличающийся тем, что соль представляет собой N-(4-(4-амино-7-(1-изобутирилпиперидин-4-ил)пиррол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-3-(пиридин-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид малеат (малеат соединения I).

37. Фармацевтический состав по п. 36 содержащий от примерно 1% мас. до примерно 20% мас. малеата соединения I.

38. Фармацевтический состав по п. 36 содержащий от примерно 2% мас. до примерно 15% мас. малеата соединения I.

39. Фармацевтический состав по любому из п. 36 содержащий примерно 3% мас. или примерно 12% мас. малеата соединения I.

40. Фармацевтический состав содержащий:

(a) от примерно 2% мас. до примерно 15% мас. N-(4-(4-амино-7-(1-изобутирилпиперидин-4-ил)пиррол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-3-(пиридин-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида (соединение I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата, (b) от примерно 5% мас. до примерно 30% мас. лимонной кислоты; и

(c) от примерно 5% мас. до примерно 15% мас. полоксамера.

41. Фармацевтический состав содержащий:

(a) от примерно 2% мас. до примерно 15% мас. N-(4-(4-амино-7-(1-изобутирилпиперидин-4-ил)пиррол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил) фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-3-(пиридин-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида (соединение I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата, (b) от примерно 5% мас. до примерно 30% мас. лимонной кислоты;

(c) от примерно 5% мас. до примерно 15% мас. полоксамера 407;

(d) от примерно 50% мас. до примерно 80% мас. маннита;

(e) от примерно 1% мас. до примерно 5% мас. стеариновой кислоты; и

(f) от примерно 2% мас. до примерно 5% мас. кросповидона.

42. Фармацевтический состав содержащий:

(a) от примерно 2% мас. до примерно 15% мас. N-(4-(4-амино-7-(1-изобутирилпиперидин-4-ил)пиррол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-3-(пиридин-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида (соединение I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата, (b) от примерно 5% мас. до примерно 30% мас. лимонной кислоты; и

(c) от примерно 1% мас. до примерно 10% мас. полоксамера.

43. Фармацевтический состав содержащий:

(a) от примерно 2% мас. до примерно 15% мас. N-(4-(4-амино-7-(1-изобутирилпиперидин-4-ил)пиррол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил) фенил)-1-изопропил-2,4-

диоксо-3-(пиридин-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида (соединение I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата, (b) от примерно 5% мас. до примерно 30% мас. лимонной кислоты;

(c) от примерно 1% мас. до примерно 10% мас. полоксамера 407;

(d) от примерно 50% мас. до примерно 80% мас. маннита;

(e) от примерно 1% мас. до примерно 5% мас. стеариновой кислоты; и

(f) от примерно 2% мас. до примерно 5% мас. кросповидона.

44. Фармацевтический состав по любому из пп. 40-43, отличающийся тем, что соль представляет собой N-(4-(4-амино-7-(1-изобутирилпиперидин-4-ил)пиррол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-3-(пиридин-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида малеат (малеат соединения I).

45. Фармацевтический состав по любому из пп. 1-44, отличающийся тем, что соединение I или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват находится в кристаллической форме.

46. Фармацевтический состав по любому из пп. 1-45, отличающийся тем, что лекарственная форма представляет собой таблетку или капсулу.

47. Фармацевтический состав по любому из пп. 1-45, отличающийся тем, что лекарственная форма представляет собой капсулу.

48. Способ ингибирования киназы AXL и MER, причем указанный способ включает приведение в контакт киназы AXL и MER с фармацевтическим составом по любому из пп. 1-47.

49. Способ лечения рака у пациента, причем указанный способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества фармацевтического состава по любому из пп. 1-47.

50. Способ по п. 49, отличающийся тем, что рак выбран из гепатоцеллюлярного рака, рака мочевого пузыря, рака молочной железы, рака шейки матки, колоректального рака, рака эндометрия, рака желудка, рака головы и шеи, рака почек, рака печени, рака легких, рака яичников, рака простаты, рака пищевода, рака желчного пузыря, рака поджелудочной железы, рака щитовидной железы, рака кожи, лейкоза, множественной миеломы, хронической лимфоцитарной лимфомы, Т-клеточного лейкоза взрослых, В-клеточной лимфомы, острого миелогенного лейкоза, лимфомы Ходжкина или неходжкинской лимфомы, макроглобулинемии Вальденстрема, волосатоклеточной лимфомы, лимфомы Беркетта, глиобластомы, меланомы и рабдосаркомы.

51. Способ по п. 49, отличающийся тем, что рак представляет собой рак легких, рак простаты, рак толстой кишки, рак молочной железы, меланому, почечно-клеточную карциному, множественную миелому, рак желудка или рабдомиосаркому.

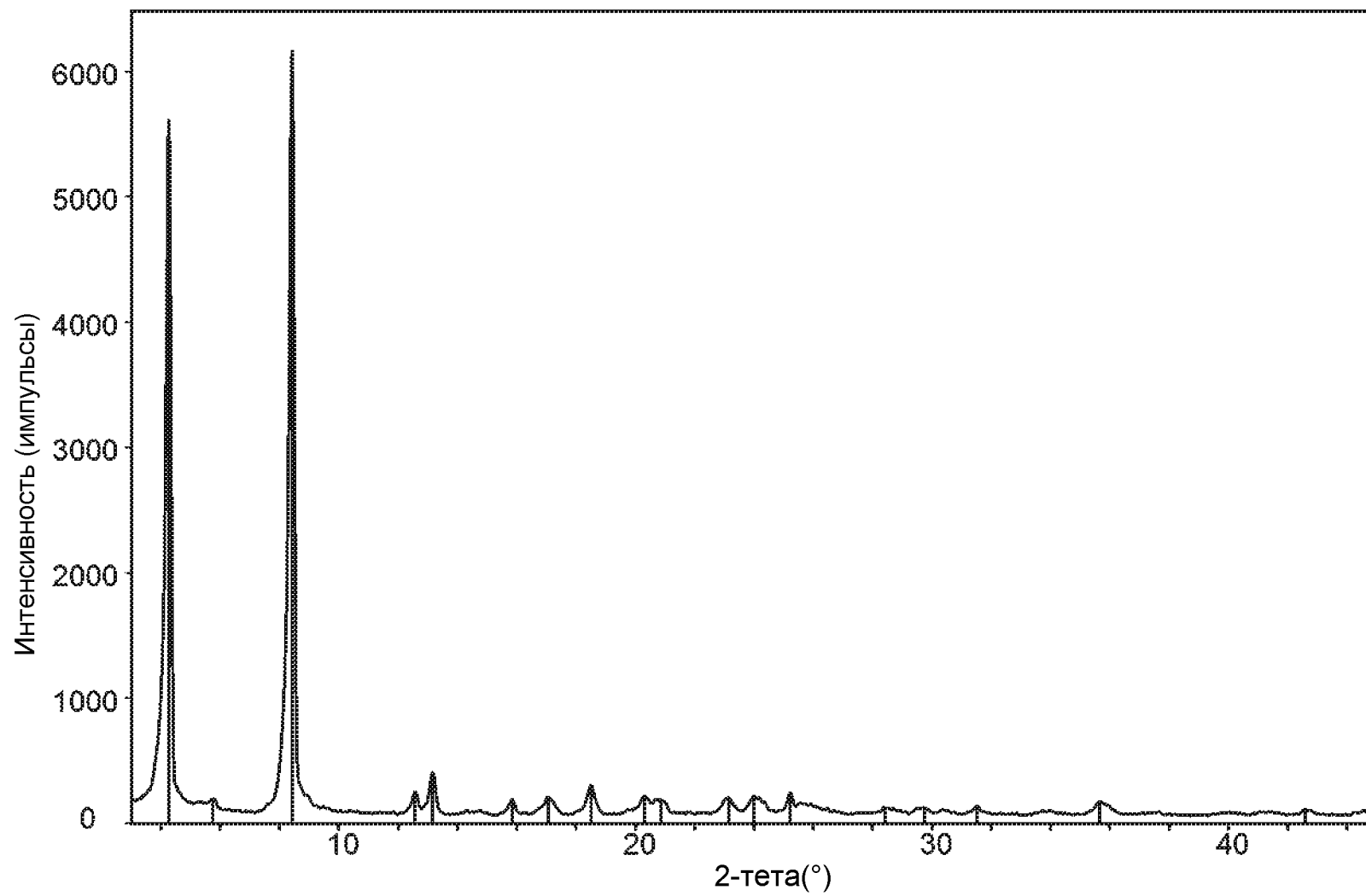
52. Способ получения фармацевтического состава, подходящего для перорального введения, включающий смешивание N-(4-(4-амино-7-(1-изобутирилпиперидин-4-ил)пиррол[2,1-f][1,2,4]триазина-5-ил)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-3-(пиридин-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида (соединение I) или его фармацевтически

приемлемой соли, гидрата или сольвата; органической кислоты; и поверхностно-активного вещества для образования фармацевтического состава, подходящего для перорального введения.

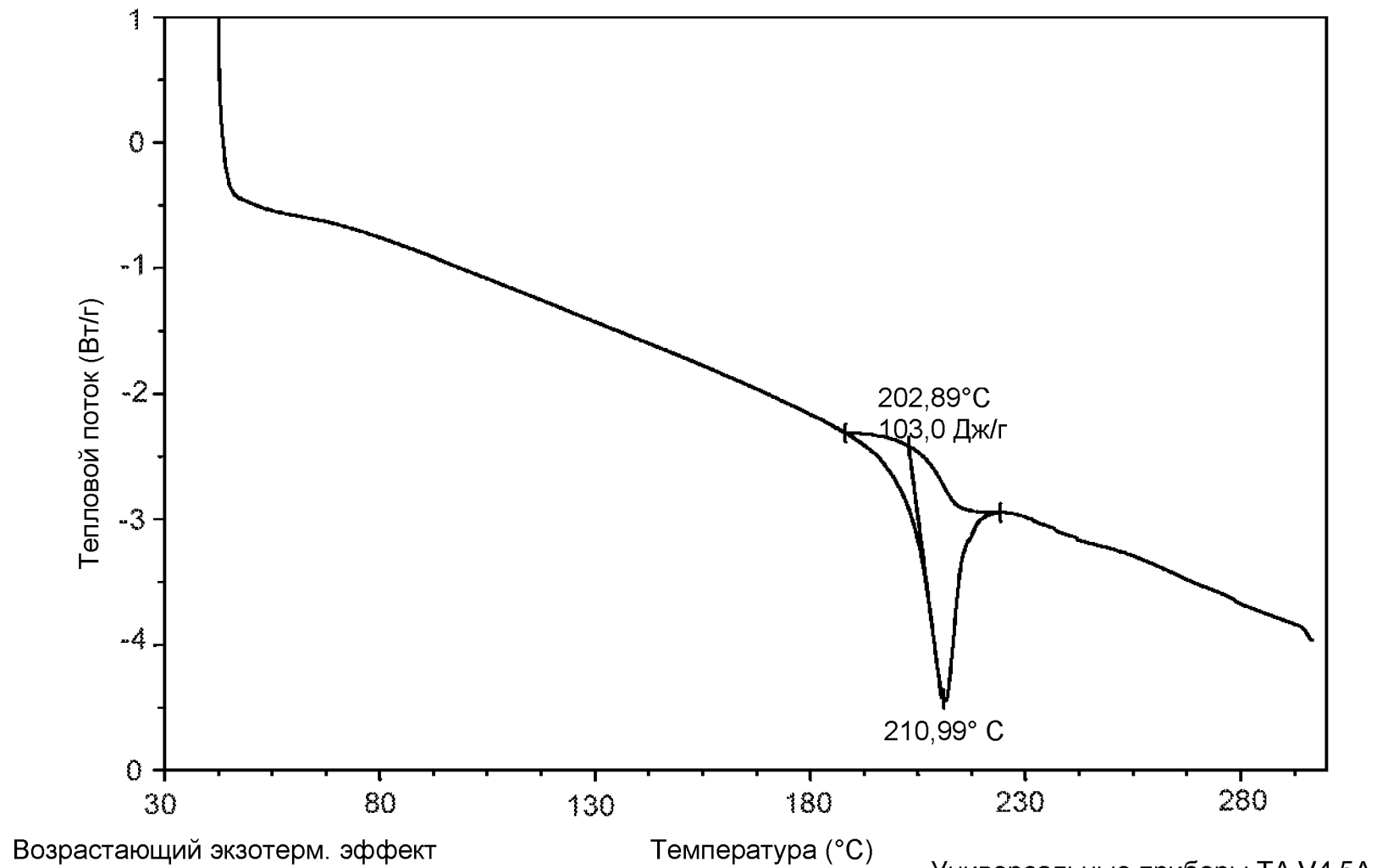
53. Способ по п. 52, дополнительно включающий прессование фармацевтического состава с получением капсулы.

54. Фармацевтический состав по любому из пп. 1-47, полученный способом по п. 52.

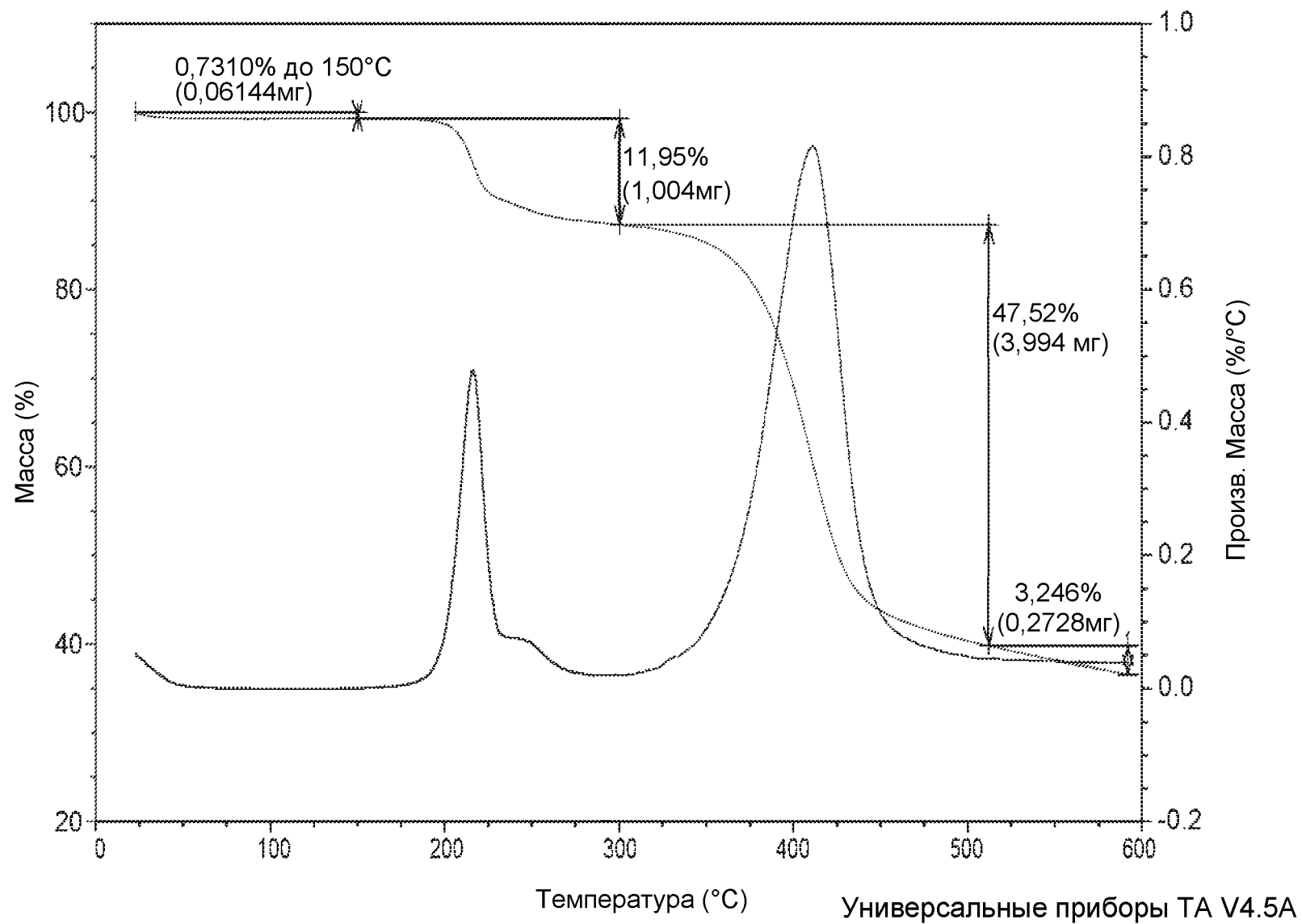
По доверенности



ФИГ. 1



ФИГ. 2



ФИГ. 3