

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **041037**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.08.31

(21) Номер заявки
202090119

(22) Дата подачи заявки
2018.06.29

(51) Int. Cl. *A61K 31/416* (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)

(54) **АМОРФНЫЕ И КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ IDO-ИНГИБИТОРОВ**

(31) **62/527,855**

(32) **2017.06.30**

(33) **US**

(43) **2020.04.21**

(86) **PCT/US2018/040262**

(87) **WO 2019/006283 2019.01.03**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**БРИСТОЛ-МАЕРС СКВИББ
КОМПАНИ (US)**

(72) Изобретатель:
**Пауэрс Джей Патрик, Бек Хилари
Плэйк, Осипов Максим, Райли
Морин Кей, Шунатона Хантер
Пол, Уокер Джеймс Росс, Зибински
Михаил, Розенбаум Тамар, Янг Иэн
Скотт, Нельсон Дженнифер, Влахова
Петинка (US)**

(74) Представитель:
**Костюшенкова М.Ю., Строкова
О.В., Гизатуллин Ш.Ф., Гизатуллина
Е.М., Лебедев В.В., Угрюмов В.М.,
Христофоров А.А., Глухарёва А.О.
(RU)**

(56) **US-A1-20160137652
US-A1-20170143649**

(57) Настоящее изобретение относится к аморфным и кристаллическим формам (R)-N-(4-хлорфенил)-2-((1S,4S)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамиды и его солям и гидратам, способам их получения, фармацевтическим композициям, содержащим указанные соединения, и способам лечения с применением данных композиций.

041037 B1

041037 B1

Перекрестная ссылка на родственные заявки

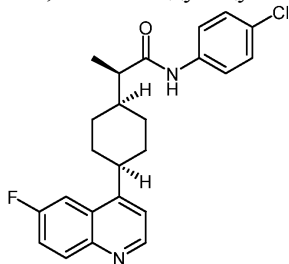
Настоящая заявка испрашивает приоритет согласно предварительной заявке на патент США № 62/527855, поданной 30 июня 2017 г., содержание которой полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки.

Область техники изобретения

Настоящее изобретение относится к твердым формам (R)-N-(4-хлорфенил)-2-((1S,4S)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамида и его солей и гидратов, способам их получения, фармацевтическим композициям, содержащим указанные соединения, и способам лечения с применением данных композиций.

Уровень техники изобретения

(R)-N-(4-хлорфенил)-2-((1S,4S)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамид, также называемый в данном описании соединение 1, имеет следующую структуру:



Соединение 1.

Соединение 1 представляет собой сильный ингибитор индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO; также известной как IDO1), которая является геном-мишенью IFN- γ (интерферона гамма) и участвует в иммуномодуляции. В настоящее время изучают возможность использования соединения 1 при лечении рака и других заболеваний. Соединение 1 ранее описано в WO 2016/073770.

Соединение, в форме свободного основания, гидрата, сольвата или соли, может существовать в аморфной форме и/или в одной или более чем одной кристаллической форме, которые имеют разные физические свойства, например разные рентгеновские дифрактограммы (XRPD или PXRD) и разные температурные характеристики. Формы свободного основания, гидрата, сольвата и соли соединения также могут различаться своей стабильностью, получением, лекарственной формой, профилем растворения, биодоступностью и т.п.

Существует необходимость в новых формах (R)-N-(4-хлорфенил)-2-((1S,4S)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамида, имеющих желательные и благоприятные химические и физические свойства. Также существует необходимость в надежных и воспроизводимых методиках для производства, очистки и методиках изготовления лекарственных форм соединения 1 (и его гидратов, сольватов, солей и гидратированных солевых форм), отвечающих целям коммерциализации. Настоящее изобретение направлено на решение указанных, а также к другим важных вопросов.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к твердым формам (R)-N-(4-хлорфенил)-2-((1S,4S)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамида (соединения 1), включая твердые формы свободного основания (R)-N-(4-хлорфенил)-2-((1S,4S)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамида, твердые формы моногидрата (R)-N-(4-хлорфенил)-2-((1S,4S)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамида, твердые формы соли (R)-N-(4-хлорфенил)-2-((1S,4S)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамида, образованной с метансульфоновой кислотой, и твердые формы моногидрата соли (R)-N-(4-хлорфенил)-2-((1S,4S)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамида, образованной с метансульфоновой кислотой. Также описаны композиции, содержащие указанные твердые формы, а также способы их получения и применения в терапии.

Краткое описание чертежей

На фиг. 1 приведена порошковая рентгеновская дифрактограмма формы 2 моногидрата свободного основания соединения 1.

На фиг. 1A приведен ss ЯМР-спектр формы 2 моногидрата свободного основания соединения 1.

На фиг. 1B приведен FT-IR-спектр формы 2 моногидрата свободного основания соединения 1.

На фиг. 1C приведена термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) для формы 2 моногидрата свободного основания соединения 1.

На фиг. 1D приведена термограмма термогравиметрического анализа (TGA) формы 2 моногидрата свободного основания соединения 1.

На фиг. 1E приведен Фурье-Раман-спектр формы 2 моногидрата свободного основания соединения 1.

На фиг. 2 приведена порошковая рентгеновская дифрактограмма формы 4 свободного основания соединения 1.

На фиг. 2A приведен ss ЯМР-спектр формы 4 свободного основания соединения 1.

На фиг. 2B приведена DSC-термограмма формы 4 свободного основания соединения 1.

На фиг. 2C приведена TGA-термограмма формы 4 свободного основания соединения 1.

На фиг. 3 приведена порошковая рентгеновская дифрактограмма аморфного свободного основания соединения 1.

На фиг. 3А приведен ss ЯМР-спектр аморфного свободного основания соединения 1.

На фиг. 3В приведен FT-IR-спектр аморфного свободного основания соединения 1.

На фиг. 3С приведен Фурье-Раман-спектр аморфного свободного основания соединения 1.

На фиг. 4 приведена порошковая рентгеновская дифрактограмма формы 1 соли соединения 1, в которой на одну молекулу метансульфоновой кислоты приходится одна молекула соединения 1 (МСК-соли соединения 1).

На фиг. 4А приведен ss ЯМР-спектр формы 1 МСК-соли соединения 1.

На фиг. 4В приведен FT-IR-спектр формы 1 МСК-соли соединения 1.

На фиг. 4С приведена DSC-термограмма формы 1 МСК-соли соединения 1.

На фиг. 4D приведен Фурье-Раман-спектр формы 1 МСК-соли соединения 1.

На фиг. 4Е приведена TGA-термограмма формы 1 МСК-соли соединения 1.

На фиг. 5 приведена порошковая рентгеновская дифрактограмма аморфной соли соединения 1, образованной с метансульфоновой кислотой (МСК).

На фиг. 5А приведен ss ЯМР-спектр аморфной МСК-соли соединения 1.

На фиг. 5В приведен Фурье-Раман-спектр аморфной МСК-соли соединения 1.

На фиг. 6 приведена порошковая рентгеновская дифрактограмма формы 2 моногидрата МСК-соли соединения 1.

На фиг. 6А приведена DSC-термограмма формы 2 моногидрата МСК-соли соединения 1.

На фиг. 6В приведена TGA-термограмма формы 2 моногидрата МСК-соли соединения 1.

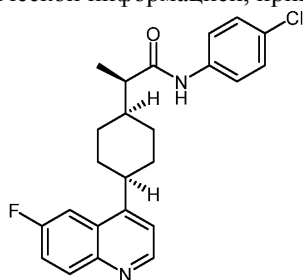
На фиг. 7 приведены профили микрорастворения формы 1 МСК-соли соединения 1, HCl-соли соединения 1 (аморфной), кристаллической HCl-соли соединения 1 в FaSSIF (Fasted State Simulated Intestinal Fluid) и FeSSIF (Fed State Simulated Intestinal Fluid) в количестве 150 мг, имитирующем дозу для человека.

На фиг. 8 приведены профили микрорастворения формы 1 МСК-соли соединения 1, свободного основания соединения 1 (аморфного) и формы 2 гидрата свободного основания соединения 1 в средах FaSSIF и FeSSIF, в количестве 0,2 мг/мл, n=3-4.

На фиг. 9 приведены профили микрорастворения формы 1 МСК-соли соединения 1 и форма 2 моногидрата МСК-соли соединения 1.

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение относится к твердым формам соединения 1, например соединения 1 (в виде свободного основания), моногидрата соединения 1 (в виде свободного основания) и соли соединения 1, образованной с метансульфоновой кислотой (МСК), моногидрата МСК-соли соединения 1, а также к получению таких твердых форм, к фармацевтическим композициям, содержащим такие твердые формы, и к способам лечения заболеваний, опосредованных IDO, с применением таких твердых форм. Названия описанных твердых форм не следует истолковывать как ограничение в отношении любого другого вещества, обладающего сходными или идентичными физическими и химическими характеристиками, скорее следует считать, что данные названия являются идентификаторами, которые должны интерпретироваться в соответствии с характеристической информацией, приведенной в данном описании.



Соединение 1

Гидрат свободного основания соединения 1.

Согласно одному из вариантов осуществления данное изобретение относится к твердой форме соединения 1 (в виде свободного основания), которая представляет собой моногидрат. Например, твердая форма моногидрата свободного основания соединения 1 содержит приблизительно 1 молекулу воды на одну молекулу свободного основания соединения 1.

Согласно предпочтительным аспектам настоящего изобретения твердая форма гидрата соединения 1 (в виде свободного основания) представляет собой кристаллическую форму моногидрата соединения 1 (в виде свободного основания), называемую в данном описании формой 2 моногидрата свободного основания соединения 1. Форма 2 моногидрата свободного основания соединения 1 имеет желательный профиль стабильности.

Форма 2 моногидрата свободного основания соединения 1 может характеризоваться рентгеновской дифрактограммой, содержащей один пик, или по меньшей мере один пик, положение которого, выраженное в градусах 2θ , выбрано из 9,4, 12,4, 17,2, 17,6, 20,1, 21,1 и 21,6 градуса $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ . Форма

2 моногидрата свободного основания соединения 1 также может характеризоваться рентгеновской дифрактограммой, содержащей два пика, положения которых, выраженные в градусах 2θ , выбраны из 9,4, 12,4, 17,2, 17,6, 20,1, 21,1 и 21,6 градуса $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ . Форма 2 моногидрата свободного основания Соединения 1 также может характеризоваться рентгеновской дифрактограммой, содержащей три пика, положения которых, выраженные в градусах 2θ , выбраны из 9,4, 12,4, 17,2, 17,6, 20,1, 21,1 и 21,6 градуса $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ . Форма 2 моногидрата свободного основания соединения 1 также может характеризоваться рентгеновской дифрактограммой, содержащей четыре пика, положения которых, выраженные в градусах 2θ , выбраны из 9,4, 12,4, 17,2, 17,6, 20,1, 21,1 и 21,6 градуса $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ . Форма 2 моногидрата свободного основания соединения 1 также может характеризоваться рентгеновской дифрактограммой, содержащей пять пиков, положения которых, выраженные в градусах 2θ , выбраны из 9,4, 12,4, 17,2, 17,6, 20,1, 21,1 и 21,6 градуса $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ . Форма 2 моногидрата свободного основания соединения 1 также может характеризоваться рентгеновской дифрактограммой, содержащей шесть пиков, положения которых, выраженные в градусах 2θ , выбраны из 9,4, 12,4, 17,2, 17,6, 20,1, 21,1 и 21,6 градуса $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ . Форма 2 моногидрата свободного основания соединения 1 также может характеризоваться рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики, положения которых, выраженные в градусах 2θ , соответствуют 9,4, 12,4, 17,2, 17,6, 20,1, 21,1 и 21,6 градуса $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ .

Положения дифракционных пиков формы 2 моногидрата свободного основания соединения 1, при комнатной температуре, основанные на дифрактограмме высокого качества, полученной с помощью дифрактометра (Cu K α) с вращающимся капилляром, 2θ -калиброванного в соответствии с требованиями NIST (Национального института стандартов и технологий США) или с использованием других подходящих стандартов, приведены в табл. 1 и табл. 1А.

Таблица 1. Характеристические положения дифракционных пиков формы 2 моногидрата свободного основания соединения 1

градусы $2\theta \pm 0,2$
9,4
12,4
17,2
17,6
20,1
21,1
21,6

Таблица 1А. Перечень пиков формы 2 моногидрата свободного основания соединения 1

градусы $2\theta \pm 0,2$
6,9
9,4
12,4
13,7
13,9
17,2
17,6
19,0
20,1
21,1
21,6
22,3
23,6
24,2
24,9
26,1
26,8
27,7
28,3
28,7

Форма 2 моногидрата свободного основания соединения 1 может характеризоваться рентгеновской дифрактограммой, содержащей по меньшей мере один пик, выбранный из пиков, приведенных в табл. 1А.

Форма 2 моногидрата свободного основания соединения 1 также может характеризоваться рентгеновской дифрактограммой, по существу такой, как дифрактограмма, изображенная на фиг. 1.

В табл. 2 приведены рентгеноструктурные данные для монокристалла формы 2 моногидрата свободного основания соединения 1.

Таблица 2. Рентгеноструктурные данные для монокристалла формы 2 моногидрата свободного основания соединения 1

Температура	комнатная температура
Длина волны	1,54178 Å
Кристаллическая система, пространственная группа	Моноклинная, C2
Параметры элементарной ячейки	a = 25,404(1) Å альфа = 90°
	b = 10,0423(6) Å бета = 91,851(3)°
	c = 8,8156(5) Å гамма = 90°
Объем	2247,8(2) Å ³
Рассчитанная плотность	1,267 г/см ³
Формульных единиц на элементарную ячейку	4

В табл. 3 приведены атомные координаты формы 2 моногидрата свободного основания соединения 1.

Таблица 3. Атомные координаты формы 2 гидрата свободного основания соединения 1

Атом	X	Y	Z	Атом	X	Y	Z
C11	0,9315(1)	0,7764(2)	-0,4727(1)	C24	0,7470(2)	1,0312(4)	0,3017(6)
F1	0,4666(1)	0,3834(3)	0,2165(4)	O1W	0,8172(1)	0,5088(3)	0,1604(4)
N1	0,7695(1)	0,8741(3)	-0,0183(3)	H1	0,7416	0,9123	-0,0557
N2	0,4216(1)	0,9155(3)	0,2075(3)	H2	0,8691	0,7960	0,0244
O1	0,8056(1)	0,7905(3)	0,2000(3)	H3	0,9319	0,7664	-0,1577
C1	0,8090(1)	0,8444(3)	-0,1225(3)	H5	0,8247	0,8411	-0,4862
C2	0,8601(1)	0,8075(4)	-0,0778(4)	H6	0,7622	0,8801	-0,3067
C3	0,8974(1)	0,7881(5)	-0,1872(4)	H8	0,6974	0,9391	0,1446
C4	0,8841(1)	0,8006(4)	-0,3377(4)	H9	0,7312	0,7526	0,3674
C5	0,8337(2)	0,8338(4)	-0,3835(4)	H10	0,5817	0,7234	0,3860
C6	0,7963(1)	0,8565(3)	-0,2758(4)	H11A	0,6648	0,6214	0,2884
C7	0,7699(1)	0,8502(3)	0,1316(3)	H11B	0,6881	0,6774	0,1388
C8	0,7248(1)	0,9096(3)	0,2179(4)	H12A	0,5951	0,6822	0,1260
C9	0,7015(1)	0,8014(4)	0,3205(4)	H12B	0,6182	0,8263	0,1086
C10	0,5836(1)	0,7989(4)	0,3160(3)	H13A	0,6637	0,7852	0,5232
C11	0,6690(1)	0,7014(4)	0,2284(5)	H13B	0,6882	0,9267	0,5007
C12	0,6145(1)	0,7526(3)	0,1786(4)	H14A	0,6202	0,9822	0,3276

C13	0,6687(1)	0,8556(5)	0,4498(4)	H14B	0,5965	0,9403	0,4829
C14	0,6155(1)	0,9081(4)	0,3965(3)	H18	0,4511	1,0918	0,2116
C15	0,5276(1)	0,8384(3)	0,2725(3)	H19	0,5371	1,0361	0,2734
C16	0,4875(1)	0,7398(3)	0,2481(3)	H20	0,5314	0,5689	0,2656
C17	0,4351(1)	0,7839(4)	0,2203(3)	H21	0,3594	0,7174	0,1913
C18	0,4595(2)	1,0022(4)	0,2239(5)	H22	0,3777	0,4937	0,1995
C19	0,5123(1)	0,9688(4)	0,2591(5)	H24A	0,7618	1,0915	0,2303
C20	0,4974(2)	0,6011(4)	0,2490(4)	H24B	0,7738	1,0035	0,3741
C21	0,3940(1)	0,6887(4)	0,2044(4)	H24C	0,7192	1,0750	0,3536
C22	0,4047(2)	0,5560(4)	0,2082(4)	H1W	0,846(3)	0,485(7)	0,174(6)
C23	0,4566(2)	0,5159(4)	0,2253(4)	H2W	0,817(3)	0,598(8)	0,159(7)

ss ЯМР-спектр моногидрата свободного основания соединения 1 приведен на фиг. 1А. На ss ЯМР-спектре формы 2 гидрата свободного основания соединения 1 присутствуют следующие пики:

ppm ($\pm 0,2$)

180,4
160,0
153,1
148,2
143,6
139,5
131,3
127,9
123,7
122,1
119,7
118,3
106,5
42,0
40,4
33,3
31,6
29,9
28,4
25,0
18,3

FT-IR-спектр формы 2 моногидрата свободного основания соединения 1 приведен на фиг. 1В. На FT-IR-спектре моногидрата свободного основания соединения 1 присутствуют, по меньшей мере, следующие пики:

cm⁻¹ (± 1)

3481
3104
2933
2867
1660
1595
1542
1544
1495
1405
1244
1097
931

DSC-термограмма формы 2 моногидрата свободного основания соединения 1 приведена на фиг. 1С.

TGA-термограмма соединения 1 формы 2 моногидрата свободного основания соединения 1 приведена на фиг. 1D.

Фурье-Раман-спектр формы 2 моногидрата свободного основания соединения 1 приведен на фиг. 1E. На Фурье-Раман-спектре моногидрата свободного основания соединения 1 присутствуют, по меньшей мере, следующие пики:

$\text{см}^{-1} (\pm 1)$
141
172
208
337
366
430
439
458
544
629
668
762
847
1096
1180
1244
1287
1368
1379
1433
1440
1594

Форма 2 моногидрата свободного основания соединения 1 может присутствовать по существу в чистой форме, то есть иметь чистоту приблизительно 90% или выше, исходя из массы соединения, согласно данным, полученным с использованием ВЭЖХ (высокоэффективной жидкостной хроматографии). Например, форма 2 моногидрата свободного основания соединения 1 может иметь чистоту приблизительно 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 или 100%. Остальное вещество может включать другие твердые формы соединения 1, и/или реакционные примеси, и/или технологические примеси, возникающие в процессе получения данного соединения.

Смеси формы 2 моногидрата свободного основания соединения 1 с другими твердыми формами соединения 1 также включены в объем настоящего изобретения. В соответствующих вариантах осуществления изобретения такие смеси могут содержать менее 90% (от массы смеси) формы 2 моногидрата свободного основания соединения 1. Например, смеси могут содержать 85, 80, 75, 70, 65, 60, 55, 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20, 15, 10 или приблизительно 5% (от массы смеси) формы 2 моногидрата свободного основания соединения 1.

Свободное основание соединения 1.

Согласно одному из вариантов осуществления данное изобретение относится к кристаллической форме соединения 1 (в виде свободного основания), называемой в данном описании формой 4. Форма 4 свободного основания соединения 1 имеет желательную удобообрабатываемость и желательный профиль стабильности, которые достаточны для изготовления твердых лекарственных форм в промышленном масштабе.

Форма 4 свободного основания соединения 1 может характеризоваться рентгеновской дифрактограммой, содержащей один пик, или по меньшей мере один пик, положение которого, выраженное в градусах 2θ , выбрано из 7,6, 12,0, 13,5, 14,4, 17,6, 20,1, 20,7 и 22,0 градуса $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ . Форма 4 свободного основания соединения 1 также может характеризоваться рентгеновской дифрактограммой, содержащей два пика, положения которых, выраженные в градусах 2θ , выбраны из 7,6, 12,0, 13,5, 14,4, 17,6, 20,1, 20,7 и 22,0 градуса $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ . Форма 4 свободного основания соединения 1 также может характеризоваться рентгеновской дифрактограммой, содержащей три пика, положения которых, выраженные в градусах 2θ , выбраны из 7,6, 12,0, 13,5, 14,4, 17,6, 20,1, 20,7 и 22,0 градуса $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ . Форма 4 свободного основания соединения 1 также может характеризоваться рентгеновской дифрак-

тограммой, содержащей четыре пика, положения которых, выраженные в градусах 2θ , выбраны из 7,6, 12,0, 13,5, 14,4, 17,6, 20,1, 20,7 и 22,0 градуса $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ . Форма 4 свободного основания соединения 1 также может характеризоваться рентгеновской дифрактограммой, содержащей пять пиков, положения которых, выраженные в градусах 2θ , выбраны из 7,6, 12,0, 13,5, 14,4, 17,6, 20,1, 20,7 и 22,0 градуса $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ . Форма 4 свободного основания соединения 1 также может характеризоваться рентгеновской дифрактограммой, содержащей шесть пиков, положения которых, выраженные в градусах 2θ , выбраны из 7,6, 12,0, 13,5, 14,4, 17,6, 20,1, 20,7 и 22,0 градуса $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ . Форма 4 свободного основания соединения 1 также может характеризоваться рентгеновской дифрактограммой, содержащей семь пиков, положения которых, выраженные в градусах 2θ , выбраны из 7,6, 12,0, 13,5, 14,4, 17,6, 20,1, 20,7 и 22,0 градуса $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ . Форма 4 свободного основания соединения 1 также может характеризоваться рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики, положения которых, выраженные в градусах 2θ , соответствуют 7,6, 12,0, 13,5, 14,4, 17,6, 20,1, 20,7 и 22,0 градуса $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ .

Положения дифракционных пиков формы 4 свободного основания соединения 1, при комнатной температуре, основанные на дифрактограмме высокого качества, полученной с помощью дифрактометра (Cu K α) с вращающимся капилляром, 2θ -калиброванного в соответствии с требованиями NIST или с использованием других подходящих стандартов, приведены в табл. 4 и 4А.

Таблица 4. Характеристические положения дифракционных пиков формы 4 свободного основания соединения 1

градусы $2\theta \pm 0,2$
7,6
12,0
13,5
14,4
17,6
20,1
20,7
22,0

Таблица 4А. Перечень пиков формы 4 свободного основания соединения 1

градусы $2\theta \pm 0,2$
7,6
10,3
10,5
11,4
12,0
13,5
14,4
15,2
16,3
17,4
17,6
18,9
19,1
20,1
20,7
21,1
21,5
22,0
22,6
23,0
26,1
27,0
27,4
27,7
28,8

Форма 4 свободного основания соединения 1 может характеризоваться рентгеновской дифрактограммой, содержащей по меньшей мере один пик, выбранный из пиков, приведенных в табл. 4А.

Форма 4 свободного основания соединения 1 также может характеризоваться рентгеновской дифрактограммой, по существу такой, как дифрактограмма, изображенная на фиг. 2.

В табл. 5 приведены рентгеноструктурные данные для монокристалла формы 4 свободного основания соединения 1.

Таблица 5. Рентгеноструктурные данные для монокристалла формы 4 свободного основания соединения 1

Температура	комнатная температура
Длина волны	1,54178 Å
Кристаллическая система, пространственная группа	Моноклинная, P2 ₁
Параметры элементарной ячейки	a = 8,648(1) Å альфа = 90
	b = 5,1322(8) Å бета = 97,105(8)°
	c = 23,367(3) Å гамма = 90
Объем	1029,1(3) Å ³
Рассчитанная плотность	1,326 г/см ³
Формульных единиц на элементарную ячейку	2

В табл. 6 приведены атомные координаты формы 4 свободного основания соединения 1.

Таблица 6. Атомные координаты формы 4 свободного основания соединения 1

Атом	X	Y	Z	Атом	X	Y	Z
C11	0,8004(2)	0,2652(4)	0,3629(1)	C23	0,6753(5)	0,4174(9)	0,4575(2)
F1	1,1246(3)	0,2782(6)	1,0468(1)	C24	0,5211(5)	0,240(1)	0,7147(2)
N1	0,7171(4)	0,1912(6)	0,6093(1)	H1	0,7215	0,0364	0,6234
N2	1,3913(4)	-0,2846(7)	0,8863(1)	H1A	0,7526	0,1423	0,7150
O1	0,6832(4)	0,6147(5)	0,6310(1)	H3A	1,1521	0,4342	0,7533
C1	0,6913(4)	0,3024(7)	0,7082(1)	H3B	1,0261	0,2182	0,7367
C2	0,6971(4)	0,3875(7)	0,6464(1)	H4	1,0728	0,4680	0,8455
C3	1,0494(4)	0,3737(7)	0,7598(1)	H5A	0,8570	0,0628	0,8117
C4	1,0496(4)	0,3071(7)	0,8235(1)	H5B	0,8818	0,1838	0,8738
C5	0,8839(4)	0,2214(7)	0,8332(1)	H6A	0,7850	0,5844	0,8384
C6	0,7634(4)	0,4316(8)	0,8142(1)	H6B	0,6607	0,3682	0,8199
C7	0,7625(4)	0,5106(7)	0,7505(1)	H7	0,6984	0,6678	0,7441
C8	0,9293(4)	0,5839(7)	0,7407(1)	H8A	0,9313	0,6185	0,6999
C9	1,1730(4)	0,1091(7)	0,8455(1)	H8B	0,9586	0,7432	0,7616
C10	1,2521(4)	-0,0343(8)	0,8098(2)	H10	1,2343	-0,0059	0,7703
C11	1,3606(4)	-0,225(1)	0,8317(2)	H11	1,4139	-0,3145	0,8056
C12	1,3155(4)	-0,1434(7)	0,9241(2)	H13	1,4131	-0,3452	0,9942
C13	1,3477(4)	-0,2058(9)	0,9829(2)	H15	1,0783	0,3420	0,9392
C14	1,2089(4)	0,0605(7)	0,9063(1)	H17	1,3073	-0,1052	1,0623
C15	1,1460(4)	0,2041(8)	0,9493(1)	H19	0,9042	-0,0731	0,4520
C16	1,1854(5)	0,1387(8)	1,0055(2)	H20	0,8739	-0,0965	0,5487
C17	1,2845(5)	-0,0653(9)	1,0234(2)	H22	0,5913	0,5216	0,5312
C18	0,7706(5)	0,243(1)	0,4346(2)	H23	0,6237	0,5453	0,4343
C19	0,8427(5)	0,0488(9)	0,4681(2)	H24A	0,4588	0,3933	0,7070
C20	0,8239(5)	0,0343(9)	0,5259(2)	H24B	0,5139	0,1805	0,7532
C21	0,7315(4)	0,2123(7)	0,5498(1)	H24C	0,4841	0,1055	0,6877
C22	0,6556(4)	0,4029(8)	0,5156(2)				

ss ЯМР-спектр приведен на фиг. 2А. На ss ЯМР-спектре формы 4 свободного основания соединения 1 присутствуют следующие пики:

ppm ($\pm 0,2$)
180,3
176,2
159,1
153,1
147,9
143,6
139,6
137,0
131,2
127,9
123,8
119,8
118,1
109,0
106,4
42,1
40,4
38,4
35,4
33,3
31,6
29,9
28,4
25,1
20,1
18,3

DSC-термограмма формы 4 свободного основания соединения 1 приведена на фиг. 2В.

TGA-термограмма формы 4 свободного основания соединения 1 приведена на фиг. 2С.

Аморфное свободное основание соединения 1 также включено в объем настоящего изобретения. PXRD-дифрактограмма аморфного свободного основания соединения 1 приведена на фиг. 3. Спектр аморфного свободного основания соединения 1, полученный с использованием твердотельной ЯМР-спектроскопии, приведен на фиг. 3А. На ss ЯМР-спектре аморфного свободного основания соединения 1 присутствуют следующие пики:

ppm ($\pm 0,2$)
177,4
160,6
150,6
146,0
139,2
128,9
120,1
107,3
41,2
29,9
17,1

FT-IR-спектр аморфного свободного основания соединения 1 приведен на фиг. 3В. На FT-IR-спектре аморфного свободного основания соединения 1 присутствуют следующие пики:

cm ⁻¹ (± 1)
2933
2862
1689
1660
1596
1514
1492
1400
1244
1091

Фурье-Раман-спектр аморфного свободного основания соединения 1 приведен на фиг. 3С. На Фу-

рье-Раман-спектре аморфного свободного основания соединения 1 присутствуют следующие пики:

cm⁻¹ (± 1)
147
173
362
439
543
629
762
848
1090
1174
1244
1288
1367
1430
1573
1595
2931
3074

Форма 4 свободного основания соединения 1 может присутствовать по существу в чистой форме, то есть иметь чистоту приблизительно 90% или выше, исходя из массы соединения, согласно данным ВЭЖХ-анализа. Например, форма 4 свободного основания соединения 1 может иметь чистоту приблизительно 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 или 100%. Остальное вещество может включать другие твердые формы Соединения 1, и/или реакционные примеси, и/или технологические примеси, возникающие в процессе получения данного соединения.

Смеси формы 4 свободного основания соединения 1 с другими твердыми формами соединения 1 также включены в объем настоящего изобретения. В соответствующих вариантах осуществления изобретения такие смеси могут содержать менее 90% (от массы смеси) формы 4 свободного основания соединения 1. Например, смеси могут содержать 85, 80, 75, 70, 65, 60, 55, 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20, 15, 10 или приблизительно 5% (от массы смеси) формы 4 свободного основания соединения 1.

Аморфное свободное основание соединения 1 может присутствовать по существу в чистой форме, то есть иметь чистоту приблизительно 90% или выше, исходя из массы соединения, согласно данным ВЭЖХ-анализа. Например, аморфное свободное основание соединения 1 может иметь чистоту приблизительно 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 или 100%. Остальное вещество может включать другие твердые формы соединения 1, и/или реакционные примеси, и/или технологические примеси, возникающие в процессе получения данного соединения.

Смеси аморфного свободного основания соединения 1 с другими твердыми формами соединения 1 также включены в объем настоящего изобретения. В соответствующих вариантах осуществления изобретения такие смеси могут содержать менее 90% (от массы смеси) аморфного свободного основания соединения 1. Например, смеси могут содержать 85, 80, 75, 70, 65, 60, 55, 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20, 15, 10 или приблизительно 5% (от массы смеси) аморфного свободного основания соединения 1.

МСК-соль соединения 1.

Согласно одному из вариантов осуществления данное изобретение относится к кристаллическим формам соли соединения 1, образованной с метансульфоновой кислотой (МСК). Согласно некоторым аспектам настоящего изобретения кристаллическая форма МСК-соли соединения 1 является несольватированной. Согласно другим аспектам настоящего изобретения кристаллическая форма МСК-соли соединения 1 является негидратированной (то есть безводной). Согласно другим аспектам настоящего изобретения кристаллическая форма МСК-соли соединения 1 является несольватированной и негидратированной (то есть безводной).

Согласно предпочтительным аспектам настоящего изобретения МСК-соль соединения 1 представляет собой моно-МСК-соль соединения 1. Согласно особенно предпочтительным аспектам настоящего изобретения кристаллическая форма моно-МСК-соли соединения 1 в данном описании называется формой 1. Моно-МСК-соль соединения 1, в частности форма 1 моно-МСК-соли соединения 1, имеет более высокую пероральную биодоступность, при введении в виде твердой лекарственной формы, по сравнению со свободным основанием соединения 1.

Форма 1 МСК-соли соединения 1 может характеризоваться рентгеновской дифрактограммой, содержащей один пик, или по меньшей мере один пик, положение которого, выраженное в градусах 2 θ , выбрано из 12,2, 12,6, 13,4, 14,8, 16,4, 16,8, 19,6 и 24,0 градуса 2 θ $\pm$ 0,2 градуса 2 θ . Форма 1 МСК-соли соединения 1 также может характеризоваться рентгеновской дифрактограммой, содержащей два пика, положения которых, выраженные в градусах 2 θ , выбраны из 12,2, 12,6, 13,4, 14,8, 16,4, 16,8, 19,6 и 24,0

градуса $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ . Форма 1 МСК-соли соединения 1 также может характеризоваться рентгеновской дифрактограммой, содержащей три пика, положения которых, выраженные в градусах 2θ , выбраны из 12,2, 12,6, 13,4, 14,8, 16,4, 16,8, 19,6 и 24,0 градуса $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ . Форма 1 МСК-соли соединения 1 также может характеризоваться рентгеновской дифрактограммой, содержащей четыре пика, положения которых, выраженные в градусах 2θ , выбраны из 12,2, 12,6, 13,4, 14,8, 16,4, 16,8, 19,6 и 24,0 градуса $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ . Форма 1 МСК-соли соединения 1 также может характеризоваться рентгеновской дифрактограммой, содержащей пять пиков, положения которых, выраженные в градусах 2θ , выбраны из 12,2, 12,6, 13,4, 14,8, 16,4, 16,8, 19,6 и 24,0 градуса $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ . Форма 1 МСК-соли соединения 1 также может характеризоваться рентгеновской дифрактограммой, содержащей шесть пиков, положения которых, выраженные в градусах 2θ , выбраны из 12,2, 12,6, 13,4, 14,8, 16,4, 16,8, 19,6 и 24,0 градуса $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ . Форма 1 МСК-соли соединения 1 также может характеризоваться рентгеновской дифрактограммой, содержащей семь пиков, положения которых, выраженные в градусах 2θ , выбраны из 12,2, 12,6, 13,4, 14,8, 16,4, 16,8, 19,6 и 24,0 градуса $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ . Форма 1 МСК-соли соединения 1 также может характеризоваться рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики, положения которых, выраженные в градусах 2θ , соответствуют 12,2, 12,6, 13,4, 14,8, 16,4, 16,8, 19,6 и 24,0 градуса $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ .

Положения дифракционных пиков формы 1 МСК-соли соединения 1, при комнатной температуре, основанные на дифрактограмме высокого качества, полученной с помощью дифрактометра (Cu K α) с вращающимся капилляром, 2 θ -калиброванного в соответствии с требованиями NIST или с использованием других подходящих стандартов, приведены в табл. 7 и табл. 7А.

Таблица 7. Характеристические положения дифракционных пиков формы 1 МСК-соли соединения 1

градусы $2\theta \pm 0,2$
12,2
12,6
13,4
14,8
16,4
16,8
19,6
24,0

Таблица 7А. Перечень пиков формы 1 МСК-соли соединения 1

градусы $2\theta \pm 0,2$
8,1
9,9
10,5
11,7
12,2
12,6
13,4
14,8
16,0
16,4
16,8
17,8
18,4
18,7
19,6
19,8
20,2
20,8

21,4
21,8
21,9
22,7
23,3
23,6
24,0
24,7
25,4
26,1
26,4
27,2
27,6
27,8
28,4

Форма 1 МСК-соли соединения 1 может характеризоваться рентгеновской дифрактограммой, содержащей по меньшей мере один пик, выбранный из пиков, приведенных в табл. 7А.

Форма 1 МСК-соли соединения 1 также может характеризоваться рентгеновской дифрактограммой, по существу такой, как дифрактограмма, изображенная на фиг. 4.

В табл. 8 приведены рентгеноструктурные данные для монокристалла формы 1 МСК-соли соединения 1.

Таблица 8. Рентгеноструктурные данные для монокристалла формы 1 МСК-соли соединения 1

Температура	комнатная температура
Длина волны	1,54178 Å
Кристаллическая система, пространственная группа	Ромбическая, P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Параметры элементарной ячейки	a = 10,4855(2) Å альфа = 90
	b = 14,1015(3) Å бета = 90
	c = 16,9033(4) Å гамма = 90°
Объем	2499,34(9) Å ³
Рассчитанная плотность	1,347 г/см ³
Формульных единиц на элементарную ячейку	4

В табл. 9 приведены атомные координаты формы 1 МСК-соли соединения 1.

Таблица 9. Атомные координаты формы 1 МСК-соли соединения 1

Атом	X	Y	Z	Атом	X	Y	Z
C11	0,6693(1)	0,6888(1)	0,0394(1)	O1S	0,3834(3)	0,510(1)	0,8927(2)
F1	0,6567(3)	0,9364(2)	0,7979(2)	O2S	0,1583(3)	0,5000(2)	0,8844(2)
N1	0,3065(3)	0,7782(2)	0,2968(2)	O3S	0,2810(4)	0,3638(2)	0,9191(2)
N2	0,3061(4)	0,6553(2)	0,7924(2)	H1	0,2803	0,7310	0,3245
O1	0,2978(6)	0,9365(2)	0,2854(2)	H2	0,5669	0,5861	0,1681
C1	0,5541(4)	0,7114(2)	0,1116(2)	H3	0,4229	0,6230	0,2668
C2	0,5277(4)	0,6452(2)	0,1691(2)	H5	0,3697	0,8798	0,1718
C3	0,4422(4)	0,6679(2)	0,2283(2)	H6	0,5092	0,8415	0,0711
C4	0,3844(3)	0,7563(2)	0,2316(2)	H8	0,1885	0,8062	0,4207
C5	0,4097(4)	0,8209(3)	0,1715(2)	H9A	0,0403	0,9524	0,3520
C6	0,4935(4)	0,7983(3)	0,1115(2)	H9B	-0,0091	0,8743	0,4105
C7	0,2683(5)	0,8647(2)	0,3206(2)	H9C	0,0279	0,8470	0,3235
C8	0,1851(4)	0,8680(2)	0,3942(2)	H10	0,2454	1,0024	0,4193
C9	0,0484(5)	0,8872(4)	0,3676(4)	H11A	0,4082	0,9754	0,5034
C10	0,2364(3)	0,9441(2)	0,4503(2)	H11B	0,4217	0,8976	0,4377
C11	0,3691(3)	0,9189(3)	0,4815(2)	H12A	0,4516	0,8321	0,5659
C12	0,3663(3)	0,8414(3)	0,5450(2)	H12B	0,3384	0,7822	0,5216
C13	0,2757(3)	0,8687(2)	0,6127(2)	H13	0,3070	0,9285	0,6349
C14	0,1436(3)	0,8876(3)	0,5803(2)	H14A	0,0869	0,9055	0,6231
C15	0,1489(4)	0,9669(3)	0,5192(2)	H14B	0,1103	0,8304	0,5560
C16	0,2826(4)	0,7953(2)	0,6779(2)	H15A	0,0636	0,9785	0,4993
C17	0,3809(4)	0,7999(2)	0,7367(2)	H15B	0,1784	1,0245	0,5447
C18	0,3907(4)	0,7275(2)	0,7945(2)	H19	0,1559	0,6002	0,7422
C19	0,2134(5)	0,6503(3)	0,7400(3)	H20	0,1355	0,7148	0,6435
C20	0,2003(4)	0,7200(3)	0,6808(2)	H21	0,4730	0,9209	0,7031
C21	0,4745(4)	0,8715(3)	0,7395(2)	H23	0,6375	0,8000	0,8914
C22	0,5667(4)	0,8681(3)	0,7955(2)	H24	0,4927	0,6791	0,8893
C23	0,5741(5)	0,7981(3)	0,8530(2)	H1S1	0,1887	0,4703	1,0460
C24	0,4881(5)	0,7276(3)	0,8521(2)	H1S2	0,2642	0,5634	1,0267
C1S	0,2647(6)	0,4955(4)	1,0224(3)	H1S3	0,3381	0,4706	1,0492
S1S	0,2704(1)	0,4633(1)	0,9229(1)	H2N	0,317(4)	0,602(3)	0,831(2)

ss ЯМР-спектр формы 1 МСК-соли соединения 1 приведен на фиг. 4А. На ss ЯМР-спектре формы 1 МСК-соли соединения 1 присутствуют следующие пики:

ppm ($\pm 0,2$)
178,4
168,2
162,1
142,7
140,5
137,3
131,3
129,3
125,7
123,7
122,8
118,7
114,1
43,4
41,8
40,0
35,8
32,0
28,1
25,1
17,5

FT-IR-спектр формы 1 МСК-соли соединения 1 приведен на фиг. 4В. На FT-IR-спектре формы 1 МСК-соли соединения 1 присутствуют следующие пики:

см ⁻¹ (± 1)
3287
3257
3179
2866
1680
1594
1495
1399
1245
1159
1090
1035

DSC-термограмма формы 1 МСК-соли соединения 1 приведена на фиг. 4С. DSC-термограмма формы 1 соли соединения 1, образованной с метансульфоновой кислотой, указывает на то, что имеет место переменный эндотермический переход при $\sim 245-249^{\circ}\text{C}$, соответствующий плавлению, сопровождающемуся разложением вещества. Форма 1 МСК-соли соединения 1 представляет собой кристаллическое безводное вещество, плавление и разложение которого начинается приблизительно при $245-249^{\circ}\text{C}$ (согласно DSC-эндотерме).

Фурье-Раман-спектр формы 1 МСК-соли соединения 1 приведен на фиг. 4D. Типичные пики Фурье-Раман-спектра приведены в следующей таблице:

$\text{cm}^{-1} (\pm 1)$
153
176
204
345
360
429
439
542
551
645
769
848
1010
1181
1243
1291
1390
1593
1604
1680
2936

TGA-термограмма формы 1 МСК-соли соединения 1 приведена на фиг. 4Е. TGA-термограмма формы 1 МСК-соли соединения 1 соответствует беспримесной форме, по существу не содержащей воды и остаточных растворителей.

Аморфные формы МСК-соли соединения 1 также включены в объем настоящего изобретения. PXRD-дифрактограмма аморфной МСК-соли соединения 1 приведена на фиг. 5. ss ЯМР-спектр аморфной МСК-соли соединения 1 приведен на фиг. 5А. На ss ЯМР-спектре аморфной МСК-соли соединения 1 присутствуют следующие пики:

ppm ($\pm 0,2$)
175,9
161,6
144,0
138,5
135,0
128,4
108,8
40,7
29,4
17,3

Фурье-Раман-спектр аморфной МСК-соли соединения 1 приведен на фиг. 5В. Типичные пики приведены в следующей таблице.

$\text{см}^{-1} (\pm 1)$
152
261
340
439
449
541
552
629
644
773
848
1042
1089
1175
1245
1289
1388
1595
1605
2935

Форма 1 МСК-соли соединения 1 может присутствовать по существу в чистой форме, то есть иметь чистоту приблизительно 90% или выше, исходя из массы соединения, согласно данным ВЭЖХ-анализа. Например, форма 1 МСК-соли соединения 1 может иметь чистоту приблизительно 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 или 100%. Остальное вещество может включать другие твердые формы соединения 1, и/или реакционные примеси, и/или технологические примеси, возникающие в процессе получения данного соединения.

Смеси формы 1 МСК-соли соединения 1 с другими твердыми формами соединения 1 также включены в объем настоящего изобретения. В соответствующих вариантах осуществления изобретения такие смеси могут содержать менее 90% (от массы смеси) формы 1 МСК-соли соединения 1. Например, смеси могут содержать 85, 80, 75, 70, 65, 60, 55, 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20, 15, 10 или приблизительно 5% (от массы смеси) формы 1 МСК-соли соединения 1.

Аморфная МСК-соль соединения 1 может присутствовать по существу в чистой форме, то есть иметь чистоту приблизительно 90% или выше, исходя из массы соединения, согласно данным ВЭЖХ-анализа. Например, аморфная МСК-соль соединения 1 может иметь чистоту приблизительно 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, или 100%. Остальное вещество может включать другие твердые формы соединения 1, и/или реакционные примеси, и/или технологические примеси, возникающие в процессе получения данного соединения.

Смеси аморфной МСК-соли соединения 1 с другими твердыми формами соединения 1 также включены в объем настоящего изобретения. В соответствующих вариантах осуществления изобретения такие смеси могут содержать менее 90% (от массы смеси) аморфной МСК-соли соединения 1. Например, смеси могут содержать 85, 80, 75, 70, 65, 60, 55, 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20, 15, 10 или приблизительно 5% (от массы смеси) аморфной МСК-соли соединения 1.

Гидрат соли соединения 1, образованной с метансульфоновой кислотой (МСК-соли).

Согласно одному из вариантов осуществления данное изобретение относится к твердой форме соли соединения 1, образованной с метансульфоновой кислотой (МСК-соли), которая представляет собой моногидрат. Например, твердая форма моногидрата МСК-соли соединения 1 содержит приблизительно 1 молекулу воды на одну молекулу МСК-соли соединения 1.

Согласно предпочтительным аспектам настоящего изобретения твердая форма моногидрата МСК-соли соединения 1 представляет собой кристаллическую форму моногидрата МСК-соли соединения 1. Моногидрат МСК-соли соединения 1 имеет желательный профиль стабильности.

Согласно предпочтительным аспектам настоящего изобретения моногидрат МСК-соли соединения 1 представляет собой кристаллическую форму моногидрата МСК-соли соединения 1, называемую в данном описании формой 2 моногидрата МСК-соли соединения 1. Форма 2 моногидрата МСК-соли соединения 1 сохраняет физическую стабильность при комнатной температуре и относительной влажности воздуха 95% в течение 5 суток.

Форма 2 моногидрата МСК-соли соединения 1 может характеризоваться рентгеновской дифрактограммой, содержащей один пик, или по меньшей мере один пик, положение которого, выраженное в градусах 2θ , выбрано из 9,3, 11,8, 14,3, 15,6, 17,7, 20,5, 22,2, 23,2 и 24,1 градуса $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ . Форма 2 моногидрата МСК-соли соединения 1 также может характеризоваться рентгеновской дифрактограммой, содержащей два пика, положения которых, выраженные в градусах 2θ , выбраны из 9,3, 11,8, 14,3, 15,6,

17,7, 20,5, 22,2, 23,2 и 24,1 градуса $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ . Форма 2 моногидрата МСК-соли соединения 1 также может характеризоваться рентгеновской дифрактограммой, содержащей три пика, положения которых, выраженные в градусах 2θ , выбраны из 9,3, 11,8, 14,3, 15,6, 17,7, 20,5, 22,2, 23,2 и 24,1 градуса $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ . Форма 2 моногидрата МСК-соли соединения 1 также может характеризоваться рентгеновской дифрактограммой, содержащей четыре пика, положения которых, выраженные в градусах 2θ , выбраны из 9,3, 11,8, 14,3, 15,6, 17,7, 20,5, 22,2, 23,2 и 24,1 градуса $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ . Форма 2 моногидрата МСК-соли соединения 1 также может характеризоваться рентгеновской дифрактограммой, содержащей пять пиков, положения которых, выраженные в градусах 2θ , выбраны из 9,3, 11,8, 14,3, 15,6, 17,7, 20,5, 22,2, 23,2 и 24,1 градуса $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ . Форма 2 моногидрата МСК-соли соединения 1 также может характеризоваться рентгеновской дифрактограммой, содержащей шесть пиков, положения которых, выраженные в градусах 2θ , выбраны из 9,3, 11,8, 14,3, 15,6, 17,7, 20,5, 22,2, 23,2 и 24,1 градуса $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ . Форма 2 моногидрата МСК-соли соединения 1 также может характеризоваться рентгеновской дифрактограммой, содержащей семь пиков, положения которых, выраженные в градусах 2θ , выбраны из 9,3, 11,8, 14,3, 15,6, 17,7, 20,5, 22,2, 23,2 и 24,1 градуса $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ . Форма 2 моногидрата МСК-соли соединения 1 также может характеризоваться рентгеновской дифрактограммой, содержащей восемь пиков, положения которых, выраженные в градусах 2θ , выбраны из 9,3, 11,8, 14,3, 15,6, 17,7, 20,5, 22,2, 23,2 и 24,1 градуса $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ . Форма 2 моногидрата МСК-соли соединения 1 также может характеризоваться рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики, положения которых, выраженные в градусах 2θ , соответствуют 9,3, 11,8, 14,3, 15,6, 17,7, 20,5, 22,2, 23,2 и 24,1 градуса $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ .

Положения дифракционных пиков формы 2 моногидрата МСК-соли соединения 1, при комнатной температуре, основанные на дифрактограмме высокого качества, полученной с помощью дифрактометра (Cu K α) с вращающимся капилляром, 2θ -калиброванного в соответствии с требованиями NIST или с использованием других подходящих стандартов, приведены в табл. 10 и 10А.

Таблица 10. Характеристические положения дифракционных пиков формы 2 моногидрата МСК-соли соединения 1

градусы $2\theta \pm 0,2$
9,3
11,8
14,3
15,6
17,7
20,5
22,2
23,2
24,1

Таблица 10А. Перечень пиков формы 2 моногидрата МСК-соли соединения 1

градусы $2\theta \pm 0,2$
9,3
9,6

10,8
11,8
12,6
13,6
14,3
15,6
16,0
16,7
16,9
17,7
18,6
19,4
19,9
20,5
21,0
21,3
21,7
22,2
22,6
23,2
23,8
24,1
24,8
25,9
26,3
26,9
27,2
28,1
29,1

Форма 2 моногидрата МСК-соли соединения 1 может характеризоваться рентгеновской дифрактограммой, содержащей по меньшей мере один пик, выбранный из пиков, приведенных в табл. 10А.

Форма 2 моногидрата МСК-соли соединения 1 также может характеризоваться рентгеновской дифрактограммой, по существу такой, как дифрактограмма, изображенная на фиг. 6. Структура монокристалла формы 2 гидрата МСК-соли соединения 1 была успешно определена и имела следующие параметры: кристаллическая система: ромбическая; пространственная группа: $P2_12_12_1$; параметры элементарной ячейки и рассчитанный объем: $a = 10,44447(13) \text{ \AA}$, $b = 12,99925(13) \text{ \AA}$, $c = 18,94899(14) \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 90^\circ$, $\gamma = 90^\circ$, $V = 2572,71(5) \text{ \AA}^3$; молекулярная масса по формуле соединения: $525,02 \text{ г моль}^{-1}$, $Z = 4$ и рассчитанная на его основе плотность: $1,355 \text{ г см}^{-3}$. Форма 2 моногидрата МСК-соли соединения 1 представляет собой моногидрат мезилатной (МСК) соли соединения 1. XRPD-дифрактограмма формы 2 моногидрата МСК-соли соединения 1 указывает на то, что данное вещество состоит из кристаллического вещества.

DSC-термограмма формы 2 моногидрата МСК-соли соединения 1 приведена на фиг. 6А.

TGA-термограмма формы 2 моногидрата МСК-соли соединения 1 приведена на фиг. 6В.

TGA-термограмма формы 2 моногидрата МСК-соли соединения 1 указывает на то, что происходит потеря приблизительно 3,5% массы в процессе нагревания до температуры приблизительно 100°C . Потеря массы соответствует приблизительно одному молю воды на один моль API.

DSC-термограмма формы 2 моногидрата МСК-соли соединения 1 указывает на присутствие широкой эндотермы в диапазоне температур приблизительно $90\text{--}150^\circ\text{C}$, что соответствует дегидратации формы 2 моногидрата МСК-соли соединения 1, наблюдаемой на TGA-термограмме.

Форма 2 моногидрата МСК-соли соединения 1 может присутствовать по существу в чистой форме, то есть иметь чистоту приблизительно 90% или выше, исходя из массы соединения, согласно данным ВЭЖХ-анализа. Например, форма 2 моногидрата МСК-соли соединения 1 может иметь чистоту приблизительно 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 или 100%. Остальное вещество может включать другие твердые формы соединения 1, и/или реакционные примеси, и/или технологические примеси, возникающие в процессе получения данного соединения.

Смеси формы 2 моногидрата МСК-соли соединения 1 с другими твердыми формами соединения 1 также включены в объем настоящего изобретения. В соответствующих вариантах осуществления изобретения такие смеси могут содержать менее 90% (от массы смеси) формы 2 моногидрата МСК-соли соединения 1. Например, смеси могут содержать 85, 80, 75, 70, 65, 60, 55, 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20, 15, 10 или приблизительно 5% (от массы смеси) формы 2 моногидрата МСК-соли соединения 1.

Образцы кристаллических форм, описанных в данной заявке (например формы 4 свободного осно-

вания соединения 1, формы 2 гидрата свободного основания соединения 1, формы 1 МСК-соли соединения 1, формы 2 моногидрата МСК-соли соединения 1), могут быть по существу чистыми в смысле фазовой гомогенности, что указывает на присутствие доминирующего количества одной кристаллической формы и необязательно минорного количества одной или более чем одной другой кристаллической формы. Присутствие в образце более одной кристаллической формы может быть определено с помощью таких методик, как порошковая рентгеновская дифрактометрия (PXRD) или твердотельная ядерная магнитно-резонансная спектроскопия (ss ЯМР). Например, присутствие дополнительных пиков на экспериментально полученной PXRD-дифрактограмме по сравнению с симулированной PXRD-дифрактограммой может указывать на наличие в образце более одной кристаллической формы. Симулированная PXRD-дифрактограмма может быть рассчитана, исходя из рентгеноструктурных данных для монокристалла, см. Smith, D.K., A FORTRAN Program for Calculating X-Ray Powder Diffraction Patterns, Lawrence Radiation Laboratory, Livermore, California, UCRL-7196 (April 1963). В предпочтительном варианте осуществления изобретения кристаллическая форма является по существу чистой в смысле фазовой гомогенности, то есть 10% или менее, предпочтительно 5% или менее и более предпочтительно 2% или менее от общей площади пиков на экспериментально полученной PXRD-дифрактограмме занимают дополнительные пики, которые отсутствуют на симулированной PXRD-дифрактограмме. В наиболее предпочтительном варианте кристаллическая форма является по существу чистой в смысле фазовой гомогенности и на ее экспериментально полученной PXRD-дифрактограмме 1% или менее от общей площади пиков занимают дополнительные пики, которые отсутствуют на симулированной PXRD-дифрактограмме.

Различные твердые формы, описанные в данной заявке, могут быть идентифицированы с использованием различных аналитических методик, известных среднему специалисту в данной области техники. Такие методики включают твердотельную ядерную магнитно-резонансную (ss ЯМР) спектроскопию, дифракцию рентгеновских лучей на порошке (PXRD), дифференциальную сканирующую калориметрию (DSC) и/или термогравиметрический анализ (TGA), но не ограничены ими.

Среднему специалисту в данной области техники должно быть понятно, что полученная рентгеновская дифрактограмма может содержать ошибку измерения, которая зависит от используемых условий измерения. В частности, общеизвестно, что интенсивности на рентгеновской дифрактограмме могут меняться в зависимости от используемых условий измерения. Кроме того, следует понимать, что относительные интенсивности также могут меняться в зависимости от экспериментальных условий, и, соответственно, не следует принимать во внимание точный порядок интенсивности. Кроме того, ошибка измерения угла дифракции на стандартной рентгеновской дифрактограмме обычно составляет приблизительно $\pm 0,2$ градуса 2θ , и такое значение ошибки измерения следует принимать во внимание в отношении вышеупомянутых углов дифракции. Следовательно, необходимо понимать, что кристаллические формы согласно настоящему изобретению не ограничены кристаллическими формами, которые имеют рентгеновские дифрактограммы, полностью идентичные рентгеновским дифрактограммам, приведенным на прилагаемых к данному описанию фигурах. Любые кристаллические формы, которые имеют рентгеновские дифрактограммы, по существу идентичные рентгеновским дифрактограммам, приведенным на прилагаемых фигурах, включены в объем настоящего изобретения. Средний специалист в данной области техники способен оценить значимую идентичность рентгеновских дифрактограмм.

Твердые формы соединения 1 (и твердые формы его гидратов и солевых форм), описанные в данной заявке, могут быть получены в виде фармацевтических композиций и/или могут быть использованы в терапевтических и/или профилактических методиках. Данные методики включают, без ограничения, введение твердых форм соединения 1, твердых форм гидрата соединения 1 (включая введение моногидрата соединения 1), твердых форм МСК-соли соединения 1 и твердых форм гидрата МСК-соли соединения 1, отдельно или в комбинации с одним или более чем одним другим фармацевтически активным агентом, включая агенты, которые могут быть использованы при лечении расстройств, описанных в данной заявке.

Терапевтическое применение

Соединения и фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут быть использованы для лечения или предупреждения любых заболеваний или патологических состояний, которые чувствительны к ферментативной активности IDO. Данные заболевания и патологические состояния включают вирусные и другие инфекции (например кожные инфекции, ЖК-инфекции, инфекции мочевыводящих путей, инфекции мочеполовой системы, системные инфекции), пролиферативные заболевания (например рак) и аутоиммунные заболевания (например ревматоидный артрит, обыкновенная волчанка). Соединения и фармацевтические композиции согласно изобретению могут быть введены животным, предпочтительно млекопитающим (например одомашненным животным, кошкам, собакам, мышам, крысам) и более предпочтительно человеку. Для доставки соединения или фармацевтической композиции пациенту может быть использована любая методика введения. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения соединение или фармацевтическую композицию вводят перорально. Согласно другим вариантам осуществления настоящего изобретения соединение или фармацевтическую композицию вводят парентерально.

Соединения согласно настоящему изобретению могут модулировать активность фермента индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO). Подразумевается, что термин "модулировать" относится к способности увеличивать или уменьшать активность фермента или рецептора. Соответственно, соединения согласно изобретению можно применять в способах модуляции IDO, включающих контактирование данного фермента с любым одним или более чем одним соединением или с любой одной или более чем одной композицией, описанными в данной заявке. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения соединения согласно настоящему изобретению могут действовать как ингибиторы IDO. Согласно другим вариантам осуществления изобретения соединения согласно изобретению можно применять для модуляции активности IDO в клетке или в организме индивидуума, нуждающегося в модуляции данного фермента, путем введения модулирующего (например ингибирующего) количества соединения согласно изобретению.

Соединение 1 может ингибировать активность фермента индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO). Например, соединение 1 можно применять для ингибирования активности IDO в клетке или в организме индивидуума, нуждающегося в модуляции данного фермента, путем введения ингибирующего количества соединения 1.

Дополнительно в настоящем изобретении предложены способы ингибирования деградации триптофана в системе, содержащей клетки, экспрессирующие IDO, такой как ткань, живой организм или клеточная культура. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предложены способы изменения (например увеличения) уровня внеклеточного триптофана у млекопитающего путем введения эффективного количества соединения 1 в виде композиции, предложенной в данном изобретении. В данной области техники существуют стандартные методики измерения уровня триптофана и деградации триптофана.

Дополнительно в настоящем изобретении предложены способы ингибирования иммуносупрессии, такой как IDO-опосредованная иммуносупрессия, у пациента путем введения пациенту эффективного количества соединения 1, такого, как указано в данном описании. IDO-опосредованная иммуносупрессия ассоциирована, например, с разными типами рака, опухолевым ростом, метастазированием, вирусной инфекцией и вирусной репликацией.

Дополнительно в настоящем изобретении предложены способы лечения заболеваний, ассоциированных с активностью или экспрессией, включая аномальную активность и/или повышенную экспрессию, IDO, у индивидуума (например у пациента) путем введения индивидууму, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества или дозы твердой формы соединения 1 (или его гидрата или соли) согласно настоящему изобретению или фармацевтической композиции, содержащей данное соединение. Примеры заболеваний могут включать любое заболевание, расстройство или патологическое состояние, которые прямо или косвенно связаны с экспрессией или активностью фермента IDO, такими как повышенная экспрессия или аномальная активность. IDO-ассоциированное заболевание также может включать любое заболевание, расстройство или патологическое состояние, которые можно предупредить, ослабить или вылечить путем модуляции ферментной активности. Примеры IDO-ассоциированных заболеваний включают рак, вирусную инфекцию, такую как ВИЧ-инфекция, инфекция, обусловленная вирусом гепатита С (ВГС), депрессию, нейродегенеративные расстройства, такие как болезнь Альцгеймера и болезнь Гентингтона, травму, возрастную катаракту, последствия трансплантации органов (например отторжение трансплантированного органа) и аутоиммунные заболевания, включая астму, ревматоидный артрит, рассеянный склероз, аллергическое воспаление, воспалительное заболевание кишечника, псориаз и системную эритематозную волчанку.

Подразумевается, что в контексте данного описания термин "клетка" относится к клетке, которая находится *in vitro*, *ex vivo* или *in vivo*. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения *ex vivo* клетка может являться частью тканевого образца, извлеченного из организма, такого как млекопитающее. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения *in vitro* клетка может представлять собой клетку, находящуюся в клеточной культуре. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения *in vivo* клетка представляет собой живую клетку организма, такого как млекопитающее.

В контексте данного описания термин "контактирование" относится к объединению указанных группировок в *in vitro* системе или *in vivo* системе. Например, "контактирование" фермента IDO с соединением согласно изобретению включает введение соединения согласно настоящему изобретению индивидууму или пациенту, таким как человек, имеющим IDO, а также, например, введение твердой формы соединения 1 согласно изобретению в образец, содержащий клеточный или очищенный препарат, содержащий фермент IDO.

Термин "IDO-ингибитор" относится к агенту, способному ингибировать активность индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO) и тем самым ослаблять IDO-опосредованную иммуносупрессию. IDO-ингибитор может ингибировать IDO1 и/или IDO2 (INDOL1). IDO-ингибитор может являться обратимым или необратимым IDO-ингибитором. "Обратимый IDO-ингибитор" представляет собой соединение, которое обратимо ингибирует активность фермента IDO в каталитическом сайте или в некаталитическом сайте, и "необратимый IDO-ингибитор" представляет собой соединение, которое необратимо нарушает активность

фермента IDO.

Типы рака, которые можно лечить с использованием твердых форм и композиций согласно настоящему изобретению, включают, без ограничения, раки головного мозга, раки кожи, раки мочевого пузыря, раки яичника, раки молочной железы, раки желудка, раки поджелудочной железы, раки предстательной железы, раки толстой кишки, раки крови, раки легкого и раки костей. Примеры таких типов рака включают нейробластома, карциному кишечника, такую как карцинома прямой кишки, карцинома толстой кишки, карцинома, обусловленная семейным аденоматозным полипозом, и наследственный непиллозный колоректальный рак, карциному пищевода, губную карциному, карциному гортани, карциному подглоточника, карциному языка, карциному слюнной железы, карциному желудка, аденокарциному, медуллярную карциному щитовидной железы, папиллярную карциному щитовидной железы, карциному почки, почечную паренхиматозную карциному, карциному яичника, карциному шейки матки, карциному тела матки, карциному эндометрия, хорионкарциному, карциному поджелудочной железы, карциному предстательной железы, карциному яичка, карциному молочной железы, карциному мочевых органов, меланому, опухоли головного мозга, такие как глиобластома, астроцитома, менингиома, медуллобластома, и периферические нейроэктодермальные опухоли, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, лимфому Беркитта, острый лимфатический лейкоз (ALL), хронический лимфатический лейкоз (CLL), острый миелоидный лейкоз (AML), хронический миелоидный лейкоз (CML), Т-клеточный лейкоз/лимфому взрослых, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL), гепатоцеллюлярную карциному, карциному желчного пузыря, бронхиальную карциному, мелкоклеточную карциному легкого, немелкоклеточную карциному легкого, множественную миелому, базалиому, тератому, ретинобластома, меланому сосудистой оболочки глаза, семиному, рабдомиосаркому, краниофарингиому, остеосаркому, хондросаркому, миосаркому, липосаркому, фибросаркому, саркому Юинга и плазмацитому.

Соответственно согласно другим вариантам осуществления настоящего изобретения предложен способ лечения аутоиммунного заболевания, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, твердой формы соединения или композиции согласно настоящему изобретению. Примеры таких аутоиммунных заболеваний включают, без ограничения, коллагеновые заболевания, такие как ревматоидный артрит, системная эритематозная волчанка, синдром Шарпа, CREST-синдром (кальциноз, синдром Рейно, нарушение моторики пищевода, телеангиэктазия), дерматомиозит, васкулит (болезнь Вегенера) и синдром Шегрена, заболевания почек, такие как синдром Гудпасчера, быстро прогрессирующий гломерулонефрит и мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит типа II, эндокринные заболевания, такие как диабет типа I, аутоиммунная полиэндокринопатия-кандидоз-эктодермальная дистрофия (APCED), аутоиммунный паратиреоидизм (parathyroidism), пернициозная анемия, гонадная недостаточность, идиопатическая болезнь Аддисона, гипертиреоз, тиреоидит Хашимото и первичная микседема, кожные заболевания, такие как обыкновенная пузырчатка, буллезный пемфигоид, герпес беременных, буллезный эпидермолиз и эритема многоформная тяжелой степени, заболевания печени, такие как билиарный первичный цирроз печени, аутоиммунный холангит, аутоиммунный гепатит типа I, аутоиммунный гепатит типа 2, первичный склерозирующий холангит, нейронные заболевания, такие как рассеянный склероз, злокачественная миастения, миастенический синдром Итона-Ламберта, приобретенная нейромиотомия, синдром Гийена-Барре (синдром Миллера Фишера), синдром скованного человека, дегенерация мозжечка, атаксия, опсоклонус, сенсорная невропатия и ахалазия, заболевания крови, такие как аутоиммунная гемолитическая анемия, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (болезнь Верльгофа), инфекционные заболевания с ассоциированными аутоиммунными реакциями, такие как СПИД, малярия и болезнь Чагаса.

Один или более чем один дополнительный фармацевтический агент или лечебная методика, такие как, например, противовирусный агент, химиотерапевтический или другой противораковый агент, иммуностимулятор, иммунодепрессант, ионизирующее излучение, противоопухолевая и противовирусная вакцины, цитокиновая терапия (например, IL2 и GM-CSF) и/или ингибитор тирозинкиназы, могут быть необязательно использованы в комбинации с соединениями согласно настоящему изобретению для лечения IDO-ассоциированных заболеваний, расстройств или патологических состояний. Данные агенты могут быть использованы в комбинации с соединениями согласно настоящему изобретению в составе одной лекарственной формы, или агенты могут быть введены одновременно или последовательно в составе отдельных лекарственных форм.

Подходящие химиотерапевтические или другие противораковые агенты включают, например, алкилирующие агенты (включая, без ограничения, азотистые иприты, этилениминные производные, алкилсульфонаты, нитрозомочевины и триазены), такие как урамустин, хлорметин, циклофосфамид (CYTOXAN®), ифосфамид, мелфалан, хлорамбуцил, пипоброман, триэтилен-меламин, триэтилтиофосфорамин, бусульфан, кармустин, ломустин, стрептозоцин, дакарбазин и темозоломид.

Агенты, подходящие для использования в комбинации с соединениями согласно настоящему изобретению при лечении меланомы, включают дакарбазин (DTIC), необязательно вместе с другими химиотерапевтическими лекарствами, такими как кармустин (BCNU) и цисплатин; "режим Дартмута", который состоит из DTIC, BCNU, цисплатина и тамоксифена; комбинацию цисплатина, винбластина и DTIC, те-

мозоломида или YERVOY®. Соединения согласно изобретению при лечении меланомы также могут быть использованы в комбинации с иммунотерапевтическими лекарствами, включая цитокины, такие как интерферон альфа, интерлейкин 2 и фактор некроза опухолей (TNF).

Соединения согласно изобретению при лечении меланомы также могут быть использованы в комбинации с вакцинной терапией. Противомеланомные вакцины, в некоторой степени, сходны с противовирусными вакцинами, которые используют для предотвращения заболеваний, вызываемых вирусами, таких как полиомиелит, корь и свинка. Ослабленные клетки меланомы или части клеток меланомы, называемые антигенами, могут быть инъецированы пациенту для стимуляции иммунной системы организма, направленной на уничтожение клеток меланомы.

Для лечения меланом, локализованных на руках и ногах, также может быть использована комбинация агентов, включающая одно или более чем одно соединение согласно изобретению, в сочетании с методикой изолированной гипертермической перфузии конечностей. Согласно данному протоколу лечения на время отделяют кровообращение подвергаемой манипуляции конечности от системы циркуляции крови в остальной части организма и вводят высокие дозы химиотерапевтических лекарств в артерию, питающую данную конечность, таким образом обеспечивают доставку высоких доз к участку, занимаемому опухолью, и не подвергают внутренние органы действию данных доз, которые в противном случае могли бы вызвать тяжелые побочные эффекты. Обычно жидкость нагревают до 102-104°F (38,9-40,0°C). Мелфалан представляет собой лекарство, наиболее часто используемое в данной химиотерапевтической методике. Также может быть использован другой агент, называемый фактором некроза опухолей (TNF).

Подходящие химиотерапевтические или другие противораковые агенты включают, например, антиметаболиты (включая, без ограничения, антагонисты фолиевой кислоты, аналоги пиримидина, аналоги пурина и ингибиторы аденозиндезаминазы), такие как метотрексат, 5-фторурацил, флоксурин, цитарабин, 6-меркаптопурин, 6-тиогуанин, флударабина фосфат, пентостатин и гемцитабин.

Подходящие химиотерапевтические или другие противораковые агенты дополнительно включают, например, некоторые природные продукты и их производные (например алкалоиды винка, противоопухолевые антибиотики, ферменты, лимфокины и эпиподофиллотоксины), такие как винбластин, винкристин, виндезин, блеомицин, дактиномицин, даунорубин, доксорубин, эпирубин, идарубин, агас, паклитаксел (Таксол), митрамицин, дезоксикоформицин, митомицин -С, L-аспарагиназа, интерфероны (особенно IFN-α), этопозид и тенипозид.

Другие цитотоксические агенты включают навельбен (navelbene), CPT-11, анастразол, летразол, капецитабин, релоксафин (reloxafine) и дролоксафин (droloxafine).

Подходящими цитотоксическими агентами также являются такие цитотоксические агенты, как эпидофиллотоксин (epidophyllotoxin); противоопухолевый фермент; ингибитор топоизомеразы; прокарбазин; митоксантрон; координационные комплексы платины, такие как цисплатин и карбоплатин; модификаторы биологического ответа; ингибиторы роста; антигормональные терапевтические агенты; лейковорин; тегафур и гемопозитические факторы роста.

Другие противораковые агенты включают терапевтические антитела, такие как трастузумаб (HERCEPTIN®), антитела против ко-стимулирующих молекул, таких как CTLA-4, 4-1BB и PD-1, или антитела против цитокинов (IL-10 или TGF-β).

Другие противораковые агенты также включают противораковые агенты, блокирующие миграцию иммунных клеток, такие как антагонисты рецепторов хемокинов, включая CCR2 и CCR4.

Другие противораковые агенты также включают противораковые агенты, усиливающие иммунную систему, такие как адъюванты или агенты адаптивного переноса Т-лимфоцитов.

Противораковые вакцины включают дендритные клетки, синтетические пептиды, ДНК-вакцины и рекомбинантные вирусы.

Фармацевтические композиции согласно изобретению могут необязательно включать по меньшей мере один ингибитор сигнальной трансдукции (STI). "Ингибитор сигнальной трансдукции" представляет собой агент, который избирательно ингибирует одну или более чем одну стадию сигнальных путей, критически важную для нормального функционирования раковых клеток, и тем самым вызывает их апоптоз. Подходящие STI включают без ограничения: (i) ингибиторы bcr/abl-киназы, такие как, например, STI 571 (GLEEVEC®); (ii) ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста (EGF), такие как, например, ингибиторы киназ (IRESSA®, SSI-774) и антитела (Imclone: C225 [Goldstein et al., Clin. Cancer Res., 1:1311-1318 (1995)] и Abgenix: ABX-EGF); (iii) ингибиторы рецептора her-2/neu, такие как ингибиторы фарнезилтрансферазы (FTI), такие как, например, L-744832 (Kohl et al., Nat. Med., 1(8):792-797 (1995)); (iv) ингибиторы Akt-семейства киназ или Akt-пути, такие как, например, рапамицин (rapamycin) (см., например, Sekulic et al., Cancer Res., 60:3504-3513 (2000)); (v) ингибиторы киназ клеточного цикла, такие как, например, флавопиридол и UCN-01 (см., например, Sausville, Curr. Med. Chem. Anti-Canc. Agents, 3:47-56 (2003)); и (vi) ингибиторы фосфатидилинозитол-киназ, такие как, например, LY294002 (см., например, Vlahos et al., J. Biol. Chem., 269:5241-5248 (1994)). Альтернативно по меньшей мере один STI и по меньшей мере один IDO-ингибитор могут находиться в отдельных фармацевтических композициях. Согласно конкретному варианту осуществления настоящего изобретения по меньшей мере один IDO-

ингибитор (такой как соединение 1, или его твердая форма, или твердая форма гидрата или соли данного соединения) и по меньшей мере один STI могут быть введены пациенту одновременно или последовательно. Другими словами, по меньшей мере один IDO-ингибитор может быть введен первым, по меньшей мере один STI может быть введен первым, или по меньшей мере один IDO-ингибитор и по меньшей мере один STI могут быть введены одновременно. Кроме того, когда используют более одного IDO-ингибитора и/или STI, данные соединения могут быть введены в любом порядке.

В настоящем изобретении дополнительно предложена фармацевтическая композиция для лечения хронической вирусной инфекции у пациента, содержащая по меньшей мере один IDO-ингибитор (такой как соединение 1 или твердая форма гидрата или соли данного соединения), необязательно по меньшей мере одно химиотерапевтическое лекарство и необязательно по меньшей мере один противовирусный агент, в фармацевтически приемлемом носителе. Фармацевтические композиции могут включать по меньшей мере один IDO-ингибитор согласно настоящему изобретению дополнительно к по меньшей мере одному известному IDO-ингибитору. Согласно конкретному варианту осуществления настоящего изобретения по меньшей мере один из данных IDO-ингибиторов фармацевтической композиции представляет собой соединение 1, или его твердую форму, или твердую форму гидрата или соли данного соединения).

Также предложен способ лечения хронической вирусной инфекции у пациента путем введения эффективного количества вышеупомянутой фармацевтической композиции.

Согласно конкретному варианту осуществления настоящего изобретения по меньшей мере один IDO-ингибитор и по меньшей мере один химиотерапевтический агент могут быть введены пациенту одновременно или последовательно. Другими словами, по меньшей мере один IDO-ингибитор может быть введен первым, по меньшей мере один химиотерапевтический агент может быть введен первым, или по меньшей мере один IDO-ингибитор и по меньшей мере один STI могут быть введены одновременно. Кроме того, когда используют более одного IDO-ингибитора и/или химиотерапевтического агента, данные соединения могут быть введены в любом порядке. Аналогично любой противовирусный агент или STI также может быть введен в любой момент относительно введения IDO-ингибитора.

Хронические вирусные инфекции, для лечения которых можно применять комбинированную терапию согласно настоящему изобретению, включают, без ограничения, заболевания, вызываемые вирусом гепатита С (ВГС), вирусом папилломы человека (ВПЧ), цитомегаловирусом (ЦМВ), вирусом простого герпеса (ВПГ), вирусом Эпштейна-Барра (ВЭБ), вирусом ветряной оспы, Коксаки-вирусом, вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). Примечательно, что для лечения паразитарных инфекций (например малярии) также можно применять вышеупомянутые способы, в которых вместо противовирусных агентов необязательно используют уже известные соединения, подходящие для лечения паразитарных инфекций.

Согласно еще одному варианту осуществления изобретения фармацевтические композиции, содержащие по меньшей мере один IDO-ингибитор согласно настоящему изобретению, могут быть введены пациенту для предупреждения артериального рестеноза, возникающего, например, после баллонной эндоваскулярной или стентирования. Согласно конкретному варианту осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция дополнительно содержит по меньшей мере один таксан (например паклитаксел (Таксол); см., например, Scheller et al., *Circulation*, 110:810-814 (2004)).

Подходящие противовирусные агенты, рассматриваемые в качестве кандидатов для использования в комбинации с твердыми формами согласно настоящему изобретению, могут содержать нуклеозидные и нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (NRTI), ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (NNRTI), протеазные ингибиторы и другие противовирусные лекарства.

Примеры подходящих NRTI включают зидовудин (AZT); диданозин (ddI); залцитабин (ddC); ставудин (d4T); ламивудин (3TC); абакавир (1592U89); адефовир дипивоксил [бис(POM)-PMEA]; лобукавир (BMS-180194); BCH-I0652; эмтрицитабин [(-)-FTC]; бета-L-FD4 (также называемый бета-L-D4C и называемый бета-L-2',3'-дифтор-5-фтор-цитидин); DAPD, ((-)-бета-D-2,6-диамино-пурин диоксолан) и лоденозин (lodenosine) (FddA). Типичные подходящие NNRTI включают невирапин (BI-RG-587); делавирдин (BNAF, U-90152); эфавиренз (DMP-266); PNU-142721; AG-1549; MKC-442 (1-(этокси-метил)-5-(1-метилэтил)-6-(фенилметил)-(2,4(1H,3H)-пиримидиндион) и (+)-каланолид А (NSC-675451) и В. Типичные подходящие протеазные ингибиторы включают саквинавир (Ro 31-8959); ритонавир (ABT-538); индинавир (MK-639); нелфинавир (AG-1343); ампренавир (141W94); лазинавир (lasinavir) (BMS-234475); DMP-450; BMS-232623; ABT-378 и AG-1549. Другие противовирусные агенты включают гидроксимочевину, рибавирин, IL-2, IL-12, пентафузид (pentafulside) и Yisum Project №11607.

Комбинации с иммуноонкологическим агентом.

В настоящем изобретении дополнительно предложены способы лечения, в которых твердую форму соединения 1, или твердую форму гидрата или соли соединения 1, вводят вместе с одним или более чем одним иммуноонкологическим агентом. Иммуноонкологические агенты, используемые в данных способах, также известные как иммунотерапевтические противораковые средства, являются эффективными в отношении усиления, стимулирования и/или положительного регулирования иммунного ответа у субъекта.

Согласно одному аспекту настоящего изобретения последовательное введение предполагает, что твердую форму соединения 1, или твердую форму гидрата или соли соединения 1, вводят до введения

иммуноонкологического агента. Согласно другому аспекту настоящего изобретения твердую форму соединения 1, или твердую форму гидрата или соли соединения 1, вводят одновременно с иммуноонкологическим агентом. Согласно еще одному аспекту настоящего изобретения последовательное введение предполагает, что твердую форму соединения 1, или твердую форму гидрата или соли соединения 1, вводят после введения иммуноонкологического агента.

Согласно другому аспекту настоящего изобретения твердая форма соединения 1, или твердая форма гидрата или соли соединения 1, может быть представлена в виде препарата, дополнительно содержащего иммуноонкологический агент.

Иммуноонкологические агенты включают, например, лекарства, относящиеся к малым молекулам, антитела или другие биологические или малые молекулы. Примеры биологических иммуноонкологических агентов включают, без ограничения, противораковые вакцины, антитела и цитокины. Согласно одному аспекту настоящего изобретения антитело представляет собой моноклональное антитело. Согласно другому аспекту настоящего изобретения моноклональное антитело представляет собой гуманизированное антитело или человеческое антитело.

Согласно одному из аспектов настоящего изобретения иммуноонкологический агент представляет собой (i) агонист стимулирующего (в том числе костимулирующего) рецептора или (ii) антагонист ингибирующего (в том числе коингибирующего) сигнала Т-клеткам, оба из которых (часто называемые регуляторами иммунных контрольных точек) вызывают усиление антиген-специфических Т-клеточных ответов.

Некоторые стимулирующие и ингибирующие молекулы принадлежат суперсемейству иммуноглобулинов (IgSF). Одним из важных семейств мембраносвязанных лигандов, которые связываются с костимулирующими или коингибирующими рецепторами, является семейство B7, включающее B7-1, B7-2, B7-H1 (PD-L1), B7-DC (PD-L2), B7-H2 (ICOS-L), B7-H3, B7-H4, B7-H5 (VISTA) и B7-H6. Другим семейством мембраносвязанных лигандов, которые связываются с костимулирующими или коингибирующими рецепторами, является TNF-семейство молекул, которые связываются с родственными рецепторами, принадлежащими семейству TNF-рецепторов, включающему CD40 и CD40L, OX-40, OX-40L, CD70, CD27L, CD30, CD30L, 4-1BBL, CD137 (4-1BB), TRAIL/Apo2-L, TRAILR1/DR4, TRAILR2/DR5, TRAILR3, TRAILR4, OPG, RANK, RANKL, TWEAKR/Fn14, TWEAK, BAFFR, EDAR, XEDAR, TACI, APRIL, BCMA, LT α R, LIGHT, DcR3, HVEM, VEGI/TL1A, TRAMP/DR3, EDAR, EDA1, XEDAR, EDA2, TNFR1, лимфотоксин α /TNF β , TNFR2, TN α , LT β R, лимфотоксин α 1 β 2, FAS, FASL, RELT, DR6, TROY, NGFR.

Согласно другому аспекту настоящего изобретения иммуноонкологический агент представляет собой цитокин, который ингибирует активацию Т-клеток (например IL-6, IL-10, TGF- β , VEGF и другие иммуносупрессивные цитокины), или цитокин, который стимулирует активацию Т-клеток, для стимуляции иммунного ответа.

Согласно одному из аспектов настоящего изобретения Т-клеточные ответы могут быть стимулированы комбинацией твердой формы соединения 1, или твердой формы гидрата или соли соединения 1, и одним или более чем одним агентом, выбранным из (i) антагониста белка, который ингибирует активацию Т-клеток (например ингибитора контрольных точек иммунного ответа), такого как CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, AG-3, TIM-3, галектин 9, CEACAM-1, BTLA, CD69, галектин-1, TIGIT, CD113, GPR56, VISTA, 2B4, CD48, GARP, PD1H, LAIR1, TIM-1 и TIM-4, и (ii) агониста белка, который стимулирует активацию Т-клеток, такого как B7-1, B7-2, CD28, 4-1BB (CD137), 4-1BBL, ICOS, ICOS-L, OX40, OX40L, GITR, GITRL, CD70, CD27, CD40, DR3 и CD28H.

Другие агенты, которые могут быть использованы в комбинации с твердой формой соединения 1, или твердой формой гидрата или соли соединения 1, для лечения рака, включают антагонисты ингибирующих рецепторов, расположенных на NK-клетках (натуральных клетках-киллерах), или агонисты активирующих рецепторов, расположенных на NK-клетках. Например, твердая форма соединения 1, или твердая форма гидрата или соли соединения 1, может быть использована в комбинации с антагонистами KIR (иммуноглобулин-подобных рецепторов киллерных клеток), такими как лирилумаб.

Другие агенты комбинированной терапии включают агенты, которые ингибируют или истощают макрофаги или моноциты, в том числе (без ограничения) антагонисты рецептора CSF-1R (рецептора колониестимулирующего фактора), такие как антагонистические антитела против рецептора CSF-1R, включая RG7155 (WO 11/70024, WO 11/107553, WO 11/131407, WO 13/87699, WO 13/119716, WO 13/132044) или FPA-008 (WO 11/140249, WO 13/169264, WO 14/036357).

Согласно другому аспекту настоящего изобретения твердая форма соединения 1, или твердая форма гидрата или соли соединения 1, может быть использована вместе с одним или более чем одним из агонистических агентов, которые связывают позитивные костимулирующие рецепторы, блокирующих агентов, которые ослабляют передачу сигнала через ингибирующие рецепторы, антагонистов и с одним или более чем одним агентом, который системно увеличивает частоту встречаемости противораковых Т-клеток, агентом, который обходит различные иммуносупрессирующие пути в микроокружении опухоли (например блокирует задействование ингибирующего рецептора (например PD-L1/PD-1 взаимодействия), истощает или ингибирует Tregs (регуляторные Т-клетки) (например, в данном случае может быть использовано моноклональное антитело против CD25 (например даклизумаб) или истощение с исполь-

зованием связанных с микрогранулами антител против ex vivo CD25-позитивных клеток), ингибирует метаболические ферменты, такие как IDO, или устраняет/предотвращает анэргию и истощение Т-клеток), и агентом, который запускает активацию врожденного иммунного ответа и/или воспаление в месте локализации опухоли.

Согласно одному аспекту настоящего изобретения иммуноонкологический агент представляет собой антагонист рецептора CTLA-4, такой как антагонистическое антитело против CTLA-4. Подходящие антитела против CTLA-4 включают, например, YERVOY® (ипилимумаб) или тремелиумаб.

Согласно другому аспекту настоящего изобретения иммуноонкологический агент представляет собой антагонист белка PD-1 (белка 1 запрограммированной смерти клеток), такой как антагонистическое антитело против PD-1. Подходящие антитела против PD-1 включают, например, OPDIVO® (ниволумаб), KEYTRUDA® (пембролизумаб) или MEDI-0680 (AMP-514; WO 2012/145493). К данным иммуноонкологическим агентам также может относиться пидилизумаб (CT-011), хотя специфичность его связывания с PD-1 находится под вопросом. Другой подход для целенаправленного действия на рецептор PD-1 заключается в использовании рекомбинантного белка AMP-224, состоящего из внеклеточного домена белка PD-L2 (B7-DC), слитого с Fc-фрагментом IgG1.

Согласно другому аспекту настоящего изобретения иммуноонкологический агент представляет собой антагонист белка PD-L1, такой как антагонистическое антитело против PD-L1. Подходящие антитела против PD-L1 включают, например, MPDL3280A (RG7446; WO 2010/077634), дурвалумаб (MEDI4736), BMS-936559 (WO 2007/005874) и MSB0010718C (WO 2013/79174).

Согласно другому аспекту настоящего изобретения иммуноонкологический агент представляет собой антагонист белка LAG-3 (гена 3 активации лимфоцитов), такой как антагонистическое антитело против LAG-3. Подходящие антитела против LAG3 включают, например, BMS-986016 (WO 10/19570, WO 14/08218), или IMP-731, или IMP-321 (WO 08/132601, WO 09/44273).

Согласно другому аспекту настоящего изобретения иммуноонкологический агент представляет собой агонист рецептора CD137 (4-1BB), такой как агонистическое антитело против CD137. Подходящие антитела против CD137 включают, например, урелумаб и PF-05082566 (WO 12/32433).

Согласно другому аспекту настоящего изобретения иммуноонкологический агент представляет собой агонист рецептора GITR (глюкокортикоид-индуцируемого рецептора суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли), такой как агонистическое антитело против GITR. Подходящие антитела против GITR включают, например, BMS-986153, BMS-986156, TRX-518 (WO 06/105021, WO 09/009116) и MK-4166 (WO 11/028683).

Согласно другому аспекту настоящего изобретения иммуноонкологический агент представляет собой антагонист IDO. Подходящие антагонисты IDO включают, например, INCB-024360 (WO 2006/122150, WO 07/75598, WO 08/36653, WO 08/36642), индоксимод или NLG-919 (WO 09/73620, WO 09/1156652, WO 11/56652, WO 12/142237).

Согласно другому аспекту настоящего изобретения иммуноонкологический агент представляет собой агонист рецептора OX40, такой как агонистическое антитело против OX40. Подходящие антитела против OX40 включают, например, MEDI-6383 или MEDI-6469.

Согласно другому аспекту настоящего изобретения иммуноонкологический агент представляет собой антагонист лиганда OX40L, такой как антагонистическое антитело против OX40. Подходящие антагонисты лиганда OX40L включают, например, RG-7888 (WO 06/029879).

Согласно другому аспекту настоящего изобретения иммуноонкологический агент представляет собой агонист рецептора CD40, такой как агонистическое антитело против CD40. Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения иммуноонкологический агент представляет собой антагонист рецептора CD40, такой как антагонистическое антитело против CD40. Подходящие антитела против CD40 включают, например, лукатумумаб или дацетузумаб.

Согласно другому аспекту настоящего изобретения иммуноонкологический агент представляет собой агонист рецептора CD27, такой как агонистическое антитело против CD27. Подходящие антитела против CD27 включают, например, варлилумаб.

Согласно другому аспекту настоящего изобретения иммуноонкологический агент представляет собой MGA271 (к В7Н3) (WO 11/109400).

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим наборам, которые могут быть использованы, например, для лечения или предупреждения IDO-ассоциированных заболеваний или расстройств, ожирения, диабета и других упоминаемых в данном описании заболеваний, включающим один или более чем один контейнер, содержащий фармацевтическую композицию, содержащую терапевтически эффективное количество соединения согласно изобретению. Такие наборы дополнительно могут включать, при желании, один или несколько различных стандартных фармацевтических компонентов, используемых в наборах, таких как, например, контейнеры с одним или более чем одним фармацевтически приемлемым носителем, дополнительные контейнеры, что является совершенно очевидным для специалистов в данной области техники. В набор также могут быть включены инструкции, в виде вкладышей или этикеток, в которых указаны количества компонентов, предназначенных для введения, реко-

мендации по введению и/или рекомендации по смешиванию компонентов.

Предполагается, что комбинированная терапия включает последовательное введение данных терапевтических агентов, то есть введение терапевтических агентов в разное время, а также по существу одновременное введение данных терапевтических агентов, или по меньшей мере двух из терапевтических агентов. По существу одновременное введение может быть осуществлено, например, путем введения субъекту одной лекарственной формы для однократного введения, содержащей терапевтические агенты в фиксированной пропорции, или нескольких лекарственных форм для однократного введения, каждая из которых содержит один терапевтический агент. Последовательное или по существу одновременное введение терапевтических агентов может быть осуществлено любым подходящим путем, включая, без ограничения, пероральные пути введения, внутривенные пути введения, внутримышечные пути введения и прямую абсорбцию через ткани слизистых оболочек. Терапевтические агенты могут быть введены одним и тем же путем или разными путями. Например, первый терапевтический агент из выбранный комбинации может быть введен путем внутривенной инъекции, тогда как другие терапевтические агенты из данной комбинации могут быть введены перорально. Альтернативно, например, все терапевтические агенты могут быть введены перорально, или все терапевтические агенты могут быть введены путем внутривенной инъекции. Комбинированная терапия также может включать введение описанных выше терапевтических агентов в другой комбинации с другими биологически активными ингредиентами и нелекарственным лечением (например хирургическим лечением или лучевой терапией). Когда комбинированная терапия дополнительно включает нелекарственное лечение, данное нелекарственное лечение можно проводить в любое подходящее время до тех пор, пока не будет достигнут положительный результат от действия комбинации терапевтических агентов и нелекарственного лечения. Например, в соответствующих случаях, положительный результат может сохраняться в течение нескольких дней или даже недель, когда нелекарственное лечение временно исключено и остается только введение терапевтических агентов.

Фармацевтические композиции и дозы

В настоящем изобретении также предложены фармацевтически приемлемые композиции, которые содержат терапевтически эффективное количество одной или более чем одной из твердых форм, описанных в данной заявке, вместе с одним или более чем с одним фармацевтически приемлемым носителем (вспомогательным веществом) и/или разбавителем, и необязательно, с одним или более чем с одним дополнительным терапевтическим агентом.

Твердые формы согласно изобретению в любом из вариантов их применения, описанных в данной заявке, могут быть введены любым подходящим образом, например перорально, то есть в форме таблеток, капсул (каждая из которых включает препараты замедленного высвобождения или пролонгированного высвобождения), пилюль, порошков, гранул, эликсиров, tinkтур, суспензий (включая наносуспензии, микросуспензии, дисперсии, полученные с использованием сушки распылением), сиропов и эмульсий; сублингвально; трансбуккально; парентерально, например с использованием методик подкожной, внутривенной, внутримышечной или интратеральной инъекции или инфузии (например, в виде стерильных инъекционных водных или неводных растворов или суспензий); назально, включая введение в слизистую оболочку носа, например с использованием ингаляционного спрея; местно, например в форме крема или мази; или ректально, например в форме суппозитория. Указанные твердые формы могут быть введены как таковые, но обычно их вводят вместе с фармацевтическим носителем, выбранным с учетом используемого пути введения и стандартной фармацевтической практики.

Фраза "фармацевтически приемлемый" в контексте данного описания относится к соединениям, веществам, композициям и/или лекарственным формам, которые по результатам медицинской оценки подходят для использования в контакте с тканями человека и животных, то есть не проявляют чрезмерной токсичности, не вызывают раздражения, аллергической реакции или других расстройств или осложнений, соизмеримых с приемлемым соотношением польза/риск.

Фраза "фармацевтически приемлемый носитель" в контексте данного описания означает фармацевтически приемлемое вещество, композицию или основу, такие как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, эксципиент, вспомогательное средство, используемое в процессе производства лекарства (например смазывающее вещество, тальк, стеарат магния, кальция или цинка или стеариновая кислота) или вещество, инкапсулирующее растворитель, участвующие в переносе или транспортировке соединения согласно изобретению от одного органа, или части тела, к другому органу, или части тела. Каждый носитель должен быть "приемлемым", то есть должен быть совместимым с другими ингредиентами препарата и безвредным для пациента.

Термин "фармацевтическая композиция" означает композицию, содержащую соединение согласно изобретению в комбинации с по меньшей мере одним дополнительным фармацевтически приемлемым носителем. Фраза "фармацевтически приемлемый носитель" относится к среде, обычно используемой в данной области техники для доставки биологически активных агентов животным, в частности млекопитающим, то есть, в том числе, к адъюванту, эксципиенту или основе, таким как разбавители, консерванты, наполнители, агенты, регулирующие текучесть, разрыхляющие агенты, увлажняющие агенты, эмульгирующие агенты, суспендирующие агенты, подслащивающие агенты, корригенты, ароматизирующие

агенты, противобактериальные агенты, противогрибковые агенты, смазывающие агенты и распределяющие агенты, в зависимости от природы способа введения и лекарственных форм.

Фармацевтически приемлемые носители включают в препарат, учитывая ряд факторов, относящихся к компетенции средних специалистов в данной области техники. Данные факторы включают, без ограничения, тип и природу активного агента, получаемого в виде препарата; характеристики субъекта, которому будут вводить агент-содержащую композицию; предполагаемый путь введения композиции и целевые терапевтические показания. Фармацевтически приемлемые носители включают водные и неводные жидкие среды, а также ряд твердых и полужидких лекарственных форм. Такие носители могут включать несколько разных ингредиентов и вспомогательных веществ дополнительно к активному агенту, такие дополнительные ингредиенты, включаемые в препарат по ряду причин, например для стабилизации активного агента, связующих веществ и так далее, хорошо известны средним специалистам в данной области техники. Описания подходящих фармацевтически приемлемых носителей и факторов, оказывающих влияние на их выбор, можно найти во многих легкодоступных источниках, таких как, например, Allen, Jr., L.V. et al., Remington: The Science and Practice of Pharmacy (2 Volumes), 22nd Edition, Pharmaceutical Press (2012).

Режим введения твердых форм согласно настоящему изобретению, конечно, будет меняться в зависимости от таких известных факторов, как фармакодинамические характеристики конкретного агента и способ и путь его введения; биологический вид, к которому относится реципиент, его возраст, пол, здоровье, медицинское состояние и масса тела; природа и степень выраженности симптомов; тип параллельно проводимого лечения; частота повторения лечения; путь введения, функциональные показатели почек и печени пациента, и от желаемого эффекта.

В качестве общей рекомендации, суточная пероральная доза каждого активного ингредиента, необходимая для достижения терапевтического эффекта, обычно находится в диапазоне от приблизительно 0,001 до приблизительно 5000 мг в сутки, предпочтительно от приблизительно 0,01 до приблизительно 1000 мг в сутки и наиболее предпочтительно от приблизительно 0,1 до приблизительно 250 мг в сутки. При внутривенном введении наиболее предпочтительные дозы составляют от приблизительно 0,01 до приблизительно 10 мг/кг/мин при постоянной скорости инфузии. Соединения согласно настоящему изобретению можно вводить один раз в сутки, в виде однократной дозы, или общую суточную дозу можно вводить в виде дробных доз в два, три или четыре приема.

Твердые формы согласно настоящему изобретению обычно вводят в смеси с подходящими фармацевтическими разбавителями, эксципиентами или носителями (которые все вместе в данном описании называются фармацевтическими носителями), выбранными с учетом предполагаемой формы введения, которая представляет собой, например, пероральные таблетки, капсулы, эликсиры, сиропы и тому подобное, и в соответствии со стандартной фармацевтической практикой.

Подходящие для введения лекарственные формы (фармацевтические композиции) могут содержать от приблизительно 1 мг до приблизительно 2000 мг активного ингредиента на лекарственную форму. В данных фармацевтических композициях активный ингредиент обычно присутствует в количестве приблизительно 0,1-95% (по массе) от общей массы композиции.

Типичная капсула для перорального введения содержит по меньшей мере одно из соединений согласно настоящему изобретению (250 мг), лактозу (75 мг) и стеарат магния (15 мг). Данную смесь пропускают через сито 60 меш и заполняют ей желатиновую капсулу № 1.

Типичный инъекционный препарат получают путем помещения в пробирку в асептических условиях по меньшей мере одного из соединений согласно настоящему изобретению (250 мг), последующей лиофилизации и герметизации в асептических условиях. Перед использованием содержимое данной пробирки смешивают с 2 мл физиологического раствора с получением инъекционного препарата.

В объеме настоящего изобретения включены фармацевтические композиции, содержащие в качестве активного ингредиента по меньшей мере одно из соединений согласно настоящему изобретению, в терапевтически эффективном количестве, как таковое или в комбинации с фармацевтическим носителем. Необязательно твердые формы согласно настоящему изобретению можно применять отдельно, в комбинации с другими соединениями согласно изобретению или в комбинации с одним или более чем одним другим терапевтическим агентом, например противораковым агентом или другим фармацевтически активным веществом.

Независимо от выбранного пути введения твердые формы согласно настоящему изобретению получают в виде фармацевтически приемлемых лекарственных форм с использованием стандартных методик, известных специалистам в данной области техники.

Фактические уровни доз активных ингредиентов в фармацевтических композициях согласно настоящему изобретению могут меняться, с тем чтобы получить количество активного ингредиента, которое будет эффективным в смысле достижения желаемого терапевтического ответа у конкретного пациента, а также в зависимости от композиции и способа введения, но в любом случае не должны быть токсичными для пациента.

Выборный уровень доз обычно зависит от ряда факторов, включая активность используемого соединения согласно настоящему изобретению, путь введения, время введения, скорость экскреции или

метаболизма соединения, скорость и степень абсорбции, длительность лечения, другие лекарства, соединения и/или вещества, используемые в комбинации с соединением по изобретению, возраст, пол, массу тела, патологическое состояние, общее состояние здоровья и историю болезни пациента, которого лечат, и другие подобные факторы, известные в области медицины.

Врач или ветеринар, имеющие средний уровень компетентности в данной области техники, могут легко определить и назначить эффективное количество требуемой фармацевтической композиции. Например, врач или ветеринар мог бы начать с назначения более низкого уровня доз соединений согласно изобретению, используемых в фармацевтической композиции, чем тот, который требуется для достижения желаемого терапевтического эффекта, и постепенно увеличивать дозу, пока не будет достигнут желаемый эффект.

В общем случае подходящая суточная доза соединения представляет собой такое количество соединения, которое является самой низкой дозой, позволяющей получить терапевтический эффект. Уровень такой эффективной дозы обычно зависит от описанных выше факторов.

При желании эффективная суточная доза соединения может быть введена в виде двух, трех, четырех, пяти, шести субдоз или более, которые вводят по отдельности в течение суток через подходящие интервалы времени, необязательно, в виде стандартных лекарственных форм. Согласно некоторым аспектам настоящего изобретения всю суточную дозу вводят за один раз.

Хотя соединение согласно настоящему изобретению можно вводить как таковое, все же предпочтительно вводить данное соединение в виде фармацевтического препарата (композиции).

Определения

Некоторые аспекты настоящего изобретения относятся к кристаллическим формам. Кристаллические формы характеризуются рентгеновской дифрактограммой с резкими максимумами.

В контексте данного описания "аморфный" относится к твердой форме молекулы и/или ионов, которая не является кристаллической. На рентгеновской дифрактограмме аморфного твердого вещества отсутствуют резкие максимумы.

В контексте данного описания термин "гидрат" относится к кристаллической форме молекулы, которая дополнительно содержит молекулы воды, включенные в кристаллическую структуру. Молекулы воды в гидрате могут иметь упорядоченное расположение и/или неупорядоченное расположение. Гидрат может содержать стехиометрическое или нестехиометрическое количество молекул воды.

В контексте данного описания термин "пациент" относится к организмам, нуждающимся в лечении с применением способов согласно настоящему изобретению. Такие организмы предпочтительно включают (без ограничения) млекопитающих (например мышей, обезьян, лошадей, крупный рогатый скот, свиней, собак, кошек и т.п.), и наиболее предпочтительно человека.

В контексте данного описания термин "эффективное количество" означает такое количество лекарства или фармацевтического агента, то есть соединения согласно изобретению, которое вызывает биологический или терапевтический ответ в ткани, системе, животном или человеке, которого добивается, например, исследователь или практикующий врач. Кроме того, термин "терапевтически эффективное количество" означает любое количество, введение которого, если сравнивать с соответствующим субъектом, который не получил такого количества, приводит к улучшению лечения, излечения, предупреждения или ослабления заболевания, расстройства или побочного эффекта или к уменьшению скорости прогрессирования заболевания или расстройства. Эффективное количество может быть введено в течение одного или более чем одного введения, нанесения или в виде одной или более чем одной дозы и, как предполагается, не ограничено конкретным препаратом или путем введения. Данный термин также включает в себя количества, эффективные в смысле усиления нормальной физиологической функции.

В контексте данного описания термины "лечить" или "лечение" относятся к лечению болезненного состояния у млекопитающего, в особенности у человека, и включают: (а) предупреждение появления болезненного состояния у млекопитающего, в частности, когда такое млекопитающее предрасположено к развитию болезненного состояния, но диагноз еще не поставлен; (б) ослабление болезненного состояния, то есть остановку его развития, и/или (в) облегчение болезненного состояния, то есть регрессию болезненного состояния.

Аспекты изобретения

Аспект 1. Кристаллический (R)-N-(4-хлорфенил)-2-((1S,4S)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамид, форма 4.

Аспект 2. Кристаллический (R)-N-(4-хлорфенил)-2-((1S,4S)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамид, форма 4, согласно аспекту 1, характеризующийся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей по меньшей мере один пик, положение которого, выраженное в градусах 2θ , выбрано из 7,6, 12,0, 13,5, 14,4, 17,6, 20,1, 20,7 и 22,0 градуса $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ .

Аспект 3. Кристаллический (R)-N-(4-хлорфенил)-2-((1S,4S)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамид, форма 4, согласно аспекту 1, характеризующийся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей два пика, положения которых, выраженные в градусах 2θ , выбраны из 7,6, 12,0, 13,5, 14,4, 17,6, 20,1, 20,7 и 22,0 градуса $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ .

Аспект 20. Способ лечения рака у пациента, нуждающегося в таком лечении, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества кристаллического (R)-N-(4-хлорфенил)-2-((1S,4S)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамида, формы 4, кристаллического (R)-N-(4-хлорфенил)-2-((1S,4S)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамида моногидрата, формы 2, или кристаллического (R)-N-(4-хлорфенил)-2-((1S,4S)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамида метансульфоновой кислоты, формы 1, или их комбинации.

Аспект 21. Способ согласно аспекту 20, отличающийся тем, что рак представляет собой рак предстательной железы, толстой кишки, прямой кишки, поджелудочной железы, шейки матки, желудка, эндометрия, головного мозга, печени, мочевого пузыря, яичника, семенника, головы, шеи, кожи (включая меланому и базальную карциному), мезотелиальной выстилки, белых кровяных клеток (включая лимфому и лейкоз), пищевода, молочной железы, мышцы, соединительной ткани, легкого (включая мелкоклеточную карциному легкого и немелкоклеточную карциному), надпочечника, щитовидной железы, почки или костей; или представляет собой глиобластому, мезотелиому, почечно-клеточную карциному, карциному желудка, саркому (включая саркому Капоши), хориокарциному, кожную базально-клеточную карциному или семиному семенника.

Аспект 22. Способ согласно аспекту 20, дополнительно включающий введение аморфного (R)-N-(4-хлорфенил)-2-((1S,4S)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамида, аморфного (R)-N-(4-хлорфенил)-2-((1S,4S)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамида метансульфоновой кислоты или их комбинации.

Аспект 23. Способ согласно аспекту 20, дополнительно включающий введение ингибитора контрольных точек иммунного ответа.

Аспект 24. Способ согласно аспекту 20, отличающийся тем, что ингибитор контрольных точек иммунного ответа представляет собой ипилимумаб (YERVOY™), ниволумаб (OPDIVO™), пембролизумаб (KEYTRUDA™) или их комбинацию.

Аспект 25. Способ модуляции активности индоламин-2,3-диоксигеназы, включающий контактирование индоламин-2,3-диоксигеназы с кристаллическим (R)-N-(4-хлорфенил)-2-((1S,4S)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамидом, формой 4, кристаллическим (R)-N-(4-хлорфенил)-2-((1S,4S)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамида моногидратом, формой 2, или кристаллическим (R)-N-(4-хлорфенил)-2-((1S,4S)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамидом метансульфоновой кислоты, формой 1;

или их комбинацией;

необязательно в комбинации с аморфным (R)-N-(4-хлорфенил)-2-((1S,4S)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамидом, аморфным (R)-N-(4-хлорфенил)-2-((1S,4S)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамидом метансульфоновой кислоты, или их комбинацией.

Примеры

Следующие примеры приведены для того, чтобы предоставить средним специалистам в данной области техники полное описание изобретения и описание того, как осуществлять и применять настоящее изобретение, и предполагается, что данные примеры не ограничивают объем того, что авторы изобретения рассматривают в качестве своего изобретения, также предполагается, что примеры не означают, что эксперименты, описанные ниже, выполняли или что примеры описывают все эксперименты, которые могут быть выполнены. Необходимо понимать, что описания примеров, в этом смысле, необязательно означают их выполнение, скорее данные описания могут быть использованы для получения данных и т.п. о природе соединений, описываемой в данной заявке. Несмотря на приложенные усилия в части соблюдения точности при указании числовых значений (например, количества, температуры и так далее), следует принимать во внимание, что возможны некоторые экспериментальные ошибки и отклонения.

Методики.

Данные для монокристалла.

Рентгеноструктурные данные для монокристалла формы 1 МСК-соли соединения 1 регистрировали с использованием дифрактометра Bruker X8 APEX II CCD, оснащенного MICROSTAR-H, микрофокусным рентгеновским генератором (с вращающимся анодом) монохроматической CuK α -радиации ($\lambda=1,54178$ Å). Монокристалл во время регистрации дифракции находился при комнатной температуре.

Рентгеноструктурные данные для монокристалла формы 2 моногидрата свободного основания соединения 1 и формы 4 свободного основания соединения 1 регистрировали с использованием дифрактометра Bruker X8 Prospector Ultra, оснащенного детектором APEX II и микрофокусным рентгеновским источником монохроматической CuK α -радиации ($\lambda=1,54178$ Å) I μ S. Монокристаллы во время регистрации дифракции находились при комнатной температуре.

Рентгеноструктурные данные для монокристалла формы 2 гидрата МСК-соли соединения 1 регистрировали с использованием дифрактометра Rigaku SuperNova, оснащенного детектором Dectris Pilatus 200K и микрофокусным рентгеновским генератором (с запаянной трубкой) монохроматической CuK α -радиации. Монокристалл во время регистрации дифракции находился при комнатной температуре. Индексирование и процесс измерения интенсивности отражений проводили под управлением пакета программ CrysAlisPro 1,171,38,41r (Rigaku OD, 2015).

Индексирование и процесс измерения интенсивности отражений проводили под управлением пакета программ APEX2 (Bruker AXS, Inc., 5465 East Cheryl Parkway, Madison, WI 53711 USA). Конечные параметры элементарной ячейки определяли с использованием полного набора данных. Для решения структур использовали прямые методы, структуры уточняли путем минимизации суммы квадратов элементов полной матрицы, используя для этого пакет программ SHELXTL (G. M. Sheldrick, SHELXTL v6, 14, Bruker AXS, Madison, WI USA.). Уточнения структуры включали минимизацию следующей функции: $\sum w(|F_o| - |F_c|)^2$, где w представляет собой подходящий весовой коэффициент ошибок наблюдаемых интенсивностей, F_o представляет собой структурный фактор на основе измеренных отражений и F_c представляет собой структурный фактор на основе рассчитанных отражений. Совпадение уточненной модели кристаллической структуры с экспериментальной рентгеновской дифрактограммой оценивали с использованием остаточных факторов $R = \sum ||F_o| - |F_c|| / \sum |F_o|$ и $wR = [\sum w(|F_o| - |F_c|)^2 / \sum w|F_o|]^2$. Разностные карты Фурье проверяли на всех этапах уточнения. Для уточнения всех неводородных атомов использовали параметры анизотропного теплового смещения. Параметры атомов водорода обычно рассчитывали с использованием идеализированной геометрии, введенных изотропных температурных факторов и включенных в структурный фактор вычислений с фиксированными параметрами. В нескольких исключительных случаях атомы водорода были локализованы на основе разностных карт Фурье и уточнены изотропно, например атомы водорода воды в структуре формы 2 гидрата свободного основания соединения 1 и кислотного атома водорода метансульфоновой кислоты в структуре формы 1 МСК-соли соединения 1.

PXRD (PANalytical).

PXRD-дифрактограмму аморфного свободного основания соединения 1 и аморфной МСК-соли соединения 1 регистрировали с использованием порошкового рентгеновского дифрактометра Empyrean (PANalytical) с $\text{Cu K}\alpha$ -радиацией: $\lambda = 1,541 \text{ \AA}$. Данный дифрактометр оснащен керамической трубкой, для которой устанавливали уровень мощности, определяемый значением напряжения 45 кВ и значением тока 40 мА, и детектором RTMS PIXcel 1D. Оптическая система формирования падающих пучков состояла из щели Соллера 0,02 радиана, маски пучка 10 мм; противорассеивающей щели 1° и автоматической щели расходимости, установленной на облучаемую длину до 10 мм. Оптическая система формирования дифрагированных пучков состояла из щели Соллера 0,02 радиана; автоматической противорассеивающей щели, установленной на облучаемую длину до 10 мм; фильтра Ni-K-Beta и окна детектора $\sim 2,9^\circ$. Данные регистрировали в режиме непрерывного сканирования в геометрии на отражение, во время вращения, в диапазоне угла 2θ 2–40°, с шагом 0,033–0,040°, чистое время счета составляло ~ 317 с/шаг. В держатели запыляемого образца запаковывали более 200 мг порошкового образца.

PXRD (GADDS-NB) Capillary.

PXRD-дифрактограммы получали с использованием дифрактометра Bruker C2 GADDS. Устанавливали следующие параметры рентгеновской радиации: $\text{Cu K}\alpha$ (40 кВ, 40 мА). Расстояние от образца до детектора составляло 15 см. Образцы помещали в запаянные стеклянные капилляры диаметром ≤ 1 мм. Капилляр вращали в течение всего периода регистрации дифракции. Дифракцию регистрировали в диапазоне значений угла 2θ приблизительно $2 \leq 2\theta \leq 32^\circ$, время экспозиции образца составляло по меньшей мере 1000 секунд. Полученные двумерные дифракционные линии интегрировали с получением традиционных одномерных PXRD-дифрактограмм с шагом угла 2θ , равным $0,05^\circ$, в диапазоне значений угла 2θ приблизительно 2–32°.

Дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC).

Анализ гидрата свободного основания соединения 1, свободного основания соединения 1 и МСК-соли соединения 1 с использованием дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) проводили на калориметре TA Instrument (модель Q2000 или Q1000). Образец (приблизительно 1–10 мг) взвешивали в алюминиевой кювете с точностью до одной сотой доли миллиграмма и затем переносили в DSC-калориметр. Калориметр продували газообразным азотом (50 мл/мин). Данные регистрировали в диапазоне от комнатной температуры до 300°C (скорость повышения температуры составляла 10°C/мин). DSC-графики строили таким образом, чтобы эндотермические пики были направлены вниз.

DSC-анализ гидрата МСК-соли соединения 1 проводили с использованием дифференциального сканирующего калориметра TA Instruments 2920. Калибровку температуры выполняли с использованием металла индия, в соответствии с требованиями NIST. Образец помещали в алюминиевую кювету DSC-калориметра, кювету закрывали крышкой, крышку герметично запаивали, и делали в ней микроотверстие лазером, и затем точно определяли массу (3,7940 мг). Взвешенную алюминиевую кювету, конфигурированную как кювета с образцом, помещали в ячейку на сторону сравнения. Анализ выполняли, повышая температуру от -30°C до 300°C со скоростью 10°C/мин.

Термогравиметрический анализ (TGA).

Термогравиметрический анализ (TGA) гидрата свободного основания соединения 1, свободного основания соединения 1 и МСК-соли соединения 1 выполняли на термогравиметрическом анализаторе TA Instrument (модель Q5000 или Q500). Образец (приблизительно 10–30 мг) помещали в предварительно тарированную платиновую кювету. Массу образца определяли с точностью до одной тысячной доли миллиграмма. Печь продували газообразным азотом (100 мл/мин). Данные регистрировали в интервале

от комнатной температуры до 300°C (скорость повышения температуры составляла 10°C/мин).

TG-анализ гидрата МСК-соли соединения 1 выполняли с использованием термогравиметрического анализатора TA Instruments Q5000. Калибровку температуры выполняли с использованием никеля и алюминия. Образец (5,6360 мг) помещали в алюминиевую кювету. Образец герметично запаивали, крышку кюветы прокалывали, и затем кювету помещали в TG-печь. Печь нагревали в атмосфере азота. Анализ выполняли, повышая температуру от температуры окружающей среды до 350°C со скоростью 10°C/мин.

Твердотельная ядерная магнитно-резонансная спектроскопия (ss ЯМР).

Эксперименты по твердотельной ^{13}C -ЯМР с использованием техники кросс-поляризации и вращения образца под магическим углом (CPMAS) выполняли на спектрометре Bruker AV III, работающем на частоте протонов 500 МГц. Твердый образец вращали в ZrO_2 -роторе диаметром 4 мм со скоростью 13 кГц. Контактное время составляло 4 мс и увеличивалось на протонном канале от 50 до 100% (A.E. Bennett et al., J. Chem. Phys., 1995, 103, 6951), (G. Metz, X. Wu and S.O. Smith, J. Magn. Reson. A., 1994, 110, 219-227). Релаксационная задержка, поддерживаемая при $5 \times ^1\text{H}$ T₁ API, составляла 20 с. В методике спиновой развязки от протонов использовали последовательность TRPM (двухимпульсной фазовой модуляции) с длительностью импульса 4,3 мкс (номинальная полоса частот: 58 кГц). Спектральная ширина полосы составляли 300 м.д. с центром 100 м.д. Количество накопленных точек составляло 2048 (что давало цифровое разрешение 36 Гц), и перед аподизацией было заполнено нулями 8192. Еще было добавлено 2048 затуханий свободной индукции. Химические сдвиги в спектре определяли относительно сигнала TMS (тетраметилсилана) косвенным путем с использованием 3-метилглутаровой кислоты (D. Barich, E. Gorman, M. Zell, and E. Munson, Solid State Nuc. Mag. Res., 2006, 30, 125-129). В каждом эксперименте использовали приблизительно 80 мг образца. Значение температуры устанавливали на 280°K.

FT-инфракрасная спектроскопия.

FTIR-спектроскопию выполняли с использованием спектрометра IS50-ATR с нарушенным полным внутренним отражением (ATR). Спектры регистрировали с использованием режима на отражение с разрешением 4 см^{-1} и количеством сканов 64. Спектры регистрировали с разрешением 4 см^{-1} и количеством сканов 64.

Фурье-Раман-спектроскопия.

Фурье-Раман-спектры получали с разрешением 4 см^{-1} и количеством сканов 64, используя Фурье-Раман-спектрометр Nicolet iS50, интегрированный с высокочувствительным детектором InGaS. Длина волны лазерного возбуждения составляла 1064 нм. Мощность лазера составляла 0,5 Вт.

Тестирование стабильности. Хроматографические условия.

Параметры VHPCL.

VHPCL-система: система Waters AcQuity BSM или H-Class VHPCL, оснащенная детектором Waters UV/Vis.

Колонка: Ascentis Express C18, 150 мм×2,1 мм (внутренний диаметр), размер частиц 2,7 мкм.

Длина волны детектора: 218 нм.

Время ограничения VHPCL-детектора: нормальное.

VHPCL - частота ввода проб: 20 Гц.

VHPCL - полоса пропускания: разрешение 1,2 нм.

Скорость потока: 0,5 мл/мин.

Объем впрыска 1 мкл.

Температура колонки: 30°C.

Продолжительность хроматографии: ~14 мин.

Температура пробы: 5°C.

Подвижная фаза А: вода:ацетонитрил:ТФУ (95:5:0,05).

Подвижная фаза В: вода: ацетонитрил:ТФУ (5:95:0,05).

VHPCL: список задаваемых программой градиентов.

Время (мин)	Состав подвижной фазы		Профиль градиента
	%А	%В	
0	85	15	Начальный
0,5	85	15	Изократический режим
5,5	45	55	Линейный
8,0	35	65	Линейный
10	0	100	Линейный
10,5	85	15	Линейный
14	85	15	Изократический режим

Типичное время удерживания соединения 1: время удерживания (мин) 5,66; относительное время удерживания (мин) 1,00.

Микрорастворение.

Эксперименты по микрорастворению выполняли в аппарате для микрорастворения pION μ Diss Profiler (pION μ Diss Profiler) с волоконно-оптической системой УФ-мониторинга, следующим образом.

Зонды: 2,5 мм зонд (длина пути 5 мм).

Объем: 15 мл.

Перемешивание: 150 об/мин.

Температура: 37°C (раствор и баня аппарата).

Холостая проба: быстрорастворимые FaSSIF/FeSSIF.

Стандарты: 6 стандартных концентраций (0, 5, 15, 25, 50, 100, 200 мкг/мл).

Носитель: 10 мг/мл ДМСО.

Длина волны: 280 нм, контрольная длина волны 450 нм.

Пример 1. Соединение 1.

Соединение 1 может быть получено с использованием методик, описанных в публикации WO 2016/073770, включенной в данное описание посредством ссылки.

Пример 2. Свободное основание соединения 1, аморфное.

В круглодонную колбу объемом 1 л вносили 132,0 г гидрата (R)-N-(4-хлорфенил)-2-((1S,4S)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамида и 610 г этилацетата. Данную суспензию нагревали, пока не растворялось все твердое вещество. Полученный раствор концентрировали досуха под вакуумом. Полученное твердое вещество сушили под вакуумом при 50°C с выходом 126,0 г (R)-N-(4-хлорфенил)-2-((1S,4S)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамида в виде белого твердого вещества (выход: 99,6%).

Пример 3. Гидрат свободного основания соединения 1, форма 2.

В химический реактор объемом 50 л, покрытый с внутренней стороны эмалью, в атмосфере азота вносили 13,75 кг ацетонитрила, затем 2,68 кг N,N,N',N'-тетраметилхлорформамидиния гексафторфосфата (TCFH), и промывали 2,0 кг ацетонитрила. Добавляли 2,03 кг N-метилимидазола и затем 1,95 кг ацетонитрила. Добавляли 2,48 кг (R)-2-((1S,4S)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропановой кислоты и затем 1,05 кг ацетонитрила. Данную смесь выдерживали в течение 0,5 ч, затем добавляли 1,21 кг 4-хлоранилина и затем 1,0 кг ацетонитрила. Температуру смеси поддерживали на уровне 20°C, пока реакция полностью не завершалась согласно ВЭЖХ-анализу. Затем полученный раствор нагревали до 60°C, и добавляли 9,25 кг воды. Затем раствор охлаждали до 40°C, смесь выдерживали в течение 1 ч, добавляли затравочные кристаллы (32 г), и промывали смесью вода:ацетонитрил (2:1; 1,15 кг), и полученную суспензию выдерживали в течение 1 часа. Затем суспензию охлаждали до 20°C, и добавляли 25,75 кг воды. Суспензию фильтровали, и фильтрационный осадок промывали три раза смесью вода:ацетонитрил (2:1; 6,9 кг). Фильтрационный осадок сушили под вакуумом при 50°C с получением 3,33 кг гидрата (R)-N-(4-хлорфенил)-2-((1S,4S)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамида в виде белого твердого вещества (выход: 94,1%).

Пример 4. Гидрат свободного основания соединения 1, форма 2.

250 мг аморфного свободного основания соединения 1 растворяли при температуре 40-50°C в 2 мл органического растворителя, например этанола, ацетона, ацетонитрила или тетрагидрофурана. Добавляли порциями по 0,5 мл воду (2 мл), после добавления 1 мл воды получали эмульсию, вследствие выхода масла. Выдерживание данной эмульсии приводило к кристаллизации. Образовавшиеся кристаллы отде-

ляли с использованием фильтровальной бюхнеровской воронки.

Пример 5. Свободное основание соединения 1, форма 4.

В круглодонную колбу объемом 500 мл вносили 15,0 г гидрата (R)-N-(4-хлорфенил)-2-((1S,4S)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамида и 176 г ацетонитрила, и перемешивали, пока не растворялось все твердое вещество. Полученный раствор концентрировали досуха под вакуумом. Добавляли еще одну порцию ацетонитрила (176 г), и снова раствор концентрировали досуха под вакуумом. Добавляли 134 г этилацетата, и выдерживали до образования гомогенного раствора, и снова концентрировали досуха под вакуумом. После удаления всего растворителя добавляли 50 г этилацетата. Данный раствор нагревали до 40°C и выдерживали при перемешивании на магнитной мешалке. Добавляли затравочные кристаллы (220 мг), и затем в течение 45 мин добавляли 144 г гептана. Данную суспензию постепенно охлаждали до 20°C, и добавляли еще одну порцию гептана (27 г). Затем температуру суспензии циклически изменяли путем нагревания до 50°C и постепенного охлаждения до 20°C. Суспензию выдерживали в течение ночи. Твердое вещество отфильтровывали и сушили под вакуумом с получением 12,0 г (R)-N-(4-хлорфенил)-2-((1S,4S)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамида в виде белого твердого вещества (выход: 84,5%).

Пример 6. Свободное основание соединения 1, форма 4.

250 мг свободного основания соединения 1 растворяли в 1 мл этилацетата при 40°C. Добавляли 700 мкл гептана и затем приблизительно 10 мг затравочных кристаллов формы 4 свободного основания соединения 1. Это приводило к образованию суспензии. Полученную суспензию выдерживали в течение 10 мин, и затем добавляли еще одну порцию гептана (3 мл). Суспензию выдерживали в течение приблизительно 1 ч, затем фильтровали с использованием бюхнеровской воронки и сушили в течение ночи в вакуумной печи при 50°C.

Пример 7. Свободное основание соединения 1, форма 4.

100 мг формы 2 свободного основания соединения 1 сушили в вакуумной печи в течение ночи при 50°C для дегидратации данного вещества. Затем вещество суспендировали при 65°C в 1 мл гептане в течение ночи. Через несколько часов происходил фазовый переход, и затем превращение в форму 4 свободного основания соединения 1.

Пример 8. Соль соединения 1, образованная с метансульфоновой кислотой (МСК), аморфная.

В стеклянную пробирку вносили 2,6 г (R)-N-(4-хлорфенил)-2-((1S,4S)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамида метансульфоната и 0,1 л метанола. Данную смесь перемешивали при комнатной температуре, пока не растворялось твердое вещество и в результате не получался прозрачный пригодный для распыления раствор. Затем 2,6%-й (масса/объем) пригодный для распыления раствор подвергали распылительной сушке при 65°C для удаления метанольного растворителя с использованием нагретого газообразного азота через двухжидкостную форсунку-распылитель (2050 LC/64AC, Spraying Systems Co.), используя изготовленную на заказ мелкомасштабную распылительную сушилку. Использовали следующие параметры распылительной сушки: скорость распыления раствора - 1,3 мл в минуту, скорость потока газообразного N₂ на впуске - 32 стандартных л в минуту, температура N₂ на впуске - 65°C. Внутри распылительной сушки твердое вещество собирали на фильтровальную бумагу 4". 2,3 г высушенного распылением белого твердого вещества собирали с фильтровальной бумаги и переносили в стеклянную пробирку. Высушенное распылением твердое вещество сушили под вакуумом в течение ночи в стеклянной пробирке при комнатной температуре.

Пример 8А. Соль соединения 1, образованная с метансульфоновой кислотой (МСК), аморфная.

Аморфную МСК-соль соединения 1 получали путем ротационного выпаривания формы 1 МСК-соли соединения 1 в дихлорметане. Полученное вещество перекристаллизовывали с получением формы 1 МСК-соли соединения 1 после температурного напряжения при 60°C.

Пример 9. Соль соединения 1, образованная с метансульфоновой кислотой (МСК), форма 1.

В химическом реакторе объемом 1 л растворяли 50 г свободного основания соединения 1 в 500 мл этилацетата при 25°C с перемешиванием со скоростью 500 об/мин. Получали раствор МСК (1 молярный эквивалент) в этилацетате (250 мл), и данный раствор с помощью насоса вводили в химический реактор в течение 2 ч. Полученную суспензию выдерживали в течение 30 мин. Кристаллы отделяли с использованием фильтровальной бюхнеровской воронки, сушили в течение ночи в печи при 50°C.

Пример 10. Соль соединения 1, образованная с метансульфоновой кислотой (МСК), форма 1.

В химический реактор объемом 10 л, покрытый с внутренней стороны эмалью, в атмосфере азота вносили 349 г N,N,N',N'-тетраметилхлорформамидиния гексафторфосфата (ТСFH) и 2 л ацетонитрила. Добавляли 245 г N-метилимидазола и затем 0,3 л ацетонитрила. Добавляли 300 г (R)-2-((1S,4S)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропановой кислоты и затем 0,3 л ацетонитрила. Данную смесь выдерживали в течение 0,5 ч, затем добавляли 139 г 4-хлоранилина и затем 0,4 л ацетонитрила. Температуру смеси поддерживали на уровне 20°C, пока реакция полностью не завершалась согласно ВЭЖХ-анализу. Затем полученный раствор нагревали до 60°C, и добавляли 1,2 л воды. Затем раствор охлаждали до 40°C, добавляли затравочные кристаллы (3 г), и полученную суспензию выдерживали в течение 1 ч. Затем суспензию охлаждали до 20°C, и добавляли 2,7 л воды. Суспензию фильтровали, и фильтрационный осадок промывали три раза смесью вода/ацетонитрил (2:1; 3 л). Фильтрационный осадок растворяли в 5,1 л эти-

лацетата, и данный раствор подвергали дистилляции до объема 4,2 л при 41°C под вакуумом. Суспензию охлаждали до 20°C, добавляли затравочные кристаллы (4,14 г), и добавляли раствор 95,7 г метансульфоновой кислоты в 2,9 л этилацетата. Затем суспензию фильтровали, промывали два раза 1,65 л этилацетата и сушили под вакуумом при 50°C с получением 445 г (R)-N-(4-хлорфенил)-2-((1S,4S)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамида метансульфоната в виде белого твердого вещества(выход: 88%).

Пример 11. Моногидрат МСК-соли соединения 1, форма 2.

Форма 2 моногидрата МСК-соли соединения 1 может быть получена путем суспендирования формы 1 МСК-соли соединения 1 при активности воды 60% (выраженной в единицах относительной влажности) при комнатной температуре смеси этанол/вода (85/15 об./об.). Монокристаллы формы 2 гидрата МСК-соли соединения 1 выращивали путем упаривания раствора формы 1 МСК-соли соединения 1 в смеси метанол/ацетонитрил (8/92 об./об.) при температуре окружающей среды.

Пример 12. Форма 1 МСК-соли соединения 1: стабильность в твердом состоянии.

Для изучения влияние температуры, влажности и света на форму 1 МСК-соли соединения проводили 112-месячное исследование стабильности. См. таблицу ниже. В данном исследовании использовали одну партию лекарственного вещества, упакованного в двойные пакеты из LDPE (полиэтилена низкой плотности), помещенные в емкость из HDPE (полиэтилена высокой плотности) объемом 0,6 л с крышкой и прокладкой. Форма 1 МСК-соли соединения 1 оставалась стабильной в течение по меньшей мере 12 месяцев при хранении в условиях долгосрочного хранения при 5°C и 25°C/60% относительной влажности воздуха (ОВВ), 6 месяцев при хранении в условиях "ускоренного старения" при 40°C/75% ОВВ и 3 месяцев при хранении в стрессовых условиях при 50°C.

Результаты исследования фотостабильности показали, что нет необходимости защищать данное лекарственное вещество от света. Форму 1 МСК-соли соединения 1 можно хранить при температуре 25°C или ниже.

No	Изучение стабильности	Условия хранения	Время	Анализ "как есть" (%)	Анализ "с поправкой" (%)
0			начало	79,0 ¹	97,0 ¹
1	Долгосрочное хранение	5°C	1 месяц	81,9	100,5
			3 месяца	82,4	101,1
			6 месяцев	81,2	99,6
		25°C/60% ОВВ	12 месяцев	81,7	100,5
2			1 месяц	82,1	100,8
			3 месяца	81,7	100,4
			6 месяцев	81,2	99,7
			12 месяцев	81,1	99,8
3	Ускоренное старение	40°C/75% ОВВ	2 недели	80,7	99,1
			1 месяц	82,3	101,0
			3 месяца	81,5	100,1
			6 месяцев	81,8	100,4
4	Стресс	-20°C	1 месяц	82,4	101,1
5		40°C/75% ОВВ-воздействие	2 недели	80,9	99,3
			1 месяц	81,6	100,3
			3 месяца	81,4	99,9
			6 месяцев	80,3	98,6
6		50°C	2 недели	80,8	99,2
			1 месяц	82,0	100,7
			3 месяца	82,2	100,9
7		2°C/HIL/UVA-воздействие	4 дня	80,8	99,2
		25°C/HIL/UVA-воздействие	2 недели	78,7	96,8
		25°C/HIL/UVA-защита	4 дня	81,1	99,5
		25°C/HIL/UVA-защита	2 недели	80,4	98,7

¹ среднее значение 2 результатов

По существу отсутствовали отклонения в анализе "как есть" или "с поправкой" от начального значения "как есть" 79,0% или начального значения "с поправкой" 97,0% в исследованиях с номерами 1, 2, 3 и 5, за исключением того, что имела место некоторая вариабельность. Незначительное увеличение присутствовало в анализе "как есть" и анализе "с поправкой" по сравнению с начальными значениями 79,0% и 97,0% соответственно в исследованиях с номерами 6 (до 82,0% и 100,7%, соответственно) и 4 (до 82,4% и 101,1% соответственно).

По существу отсутствовали отклонения общего количества примесей от начального значения 0,57% в исследованиях с номерами 4, 1, 2 и 3. Уменьшение общего количества примесей по сравнению с начальным значением 0,57% наблюдали в исследованиях с номерами 3 (до 0,48%) и 6 (до 0,50%). Основной причиной данного уменьшения являлось уменьшение содержания 4-хлоранилина с 0,09% вначале до <0,05% в исследованиях с номерами 3 и 6.

Отсутствовали отклонения количества энантиомерных примесей соединения 1 от начального значения <0,05% в исследованиях с номерами 1 и 2.

По существу отсутствовали отклонения влагосодержания от начального значения <0,1% масса/массу в исследованиях с номерами 1 и 2.

Цвет и внешний вид (белый или желтоватый порошок или порошок с комками) сохранялся в течение

ние всех исследований.

После проведения исследования с любым номером на XRD-дифрактограмме отсутствовали какие-либо изменения.

По существу отсутствовали отклонения после того, как форму 1 МСК-соли соединения 1 подвергали минимальному воздействию согласно директиве ICH Q1B. Когда воздействие превышало приблизительно в 3,5 раза минимальное ICH-воздействие, наблюдали незначительное увеличение общего количества примесей, преимущественно за счет примесей, содержание которых увеличивалось менее чем на 0,10%. Значение в анализе "с поправкой" после воздействия на лекарственное вещество составляло 96,8%. Какие-либо другие изменения отсутствовали у всех остальных тестируемых свойств. Результаты исследования фотостабильности показывали, что нет необходимости защищать данное лекарственное вещество от света.

Форма 1 МСК-соли соединения 1 оставалась физически стабильной в стрессовых условиях, включая измельчение с органическими растворителями и водой и стресс при относительной влажности воздуха 75% и температуре 40°C в течение 5 суток.

Пример 13. Форма 1 МСК-соли соединения 1, зависимость растворимости от pH.

Зависимость растворимости формы 1 МСК-соли соединения 1 от pH изучали с использованием NaOH (1 н. или 10 н. водного раствора) и HCl (концентрированной или 1 н. водного раствора), pH подво-дили при температуре 22±3°C. Измерения выполняли с использованием pH-метра Orion ATI Model 370. Приблизительно по 20-30 мг формы 1 МСК-соли соединения 1 взвешивали в каждом из одиннадцати стеклянных флаконов 10сс типа I. В каждый флакон добавляли 5 мл приготовленного водного кислотного и основного раствора. Каждый флакон закрывали, встряхивали и обрабатывали ультразвуком для лучшего перемешивания. pH каждого образца регистрировали.

Образцы интенсивно перемешивали в течение ночи при комнатной температуре на скорости 300 об/мин. После перемешивания в течение 24 ч pH каждого образца (в виде суспензии) регистрировали. Суспензии фильтровали через шприцевой фильтр Acrodisc с размером пор 0,2 мкм. Прозрачные фильтраты собирали и встряхивали для лучшего перемешивания. pH каждого фильтрата регистрировали. pH суспензии и фильтрата были почти одинаковыми.

Аликвоту каждого фильтрата объемом 1,0 мл помещали в колбу и разбавляли в 25 раз с использованием смеси 50% ацетонитрил/50% вода Milli-Q, доводя объем содержимого колбы до 25 мл. Аликвоты переносили в автоматическую пипетку для ВЭЖХ для анализа концентрации соединения 1.

Образцы анализировали с использованием следующей ВЭЖХ-методики.

Колонка: Waters YMC Pro-Pack C18; Part # AS12S05-1546WT, S-5 мкм, 150×4,6 мм (внутренний диаметр).

Подвижная фаза.

Растворитель А: вода/0,05% ТФУ.

Растворитель В: ацетонитрил/0,05% ТФУ.

Скорость потока: 1,0 мл/мин.

Температура колонки: комнатная температура.

Длина волны детектора: 250 нм.

Вводимый объем: 10 мкл.

Рабочая концентрация: приблизительно 100 мкг/мл.

Разбавитель образцов/стандартов: смесь 50% ацетонитрил/50% вода Milli-Q.

Типичное соединение 1.

Время удерживания: 15,5 мин (RRT (относительное время удерживания) 1,0).

ВЭЖХ-программа: Градиент			
Время (мин)	Скорость потока (мл/мин)	% А	% В
0	1,0	95	5
24	1,0	10	90
27	1,0	95	5
30	1,0	95	5

Получение внешнего стандарта: в стеклянном флаконе типа I объемом 25 мл взвешивали 25,4 мг формы 1 МСК-соли соединения 1. В флакон добавляли 20 мл 100% ацетонитрила. Флакон закрывали, встряхивали и обрабатывали ультразвуком. Растворялось не все твердое вещество. Полученную суспензию переносили в стеклянную мерную колбу объемом 250 мл, и стеклянный флакон промывали смесью 50% ацетонитрил/50% вода Milli-Q (4×20 мл), перенося каждую порцию промывающей смеси в мерную колбу. Все твердое вещество растворялось. В мерную колбу добавляли смесь 50% ацетонитрил/50% вода Milli Q, доводя конечный объем раствора до 250 мл, колбу встряхивали с получением стандартного раствора с концентрацией 101,5 мкг/мл.

В целом, полученные профили представляли собой профили, типичные для слабых оснований, из них следовало, что растворимость свободного основания составляет 1-2 мкг/мл, растворимость в воде (природная pH ~2,5) составляет ~130 мкг/мл, pH-зависимая максимальная растворимость достигается при pH ~2 и составляет ~560 мкг/мл, и растворимость уменьшается при значениях pH ниже 2 (73 мкг/мл при pH 1 и 24 мкг/мл при pH 0,5). Данные результаты приведены в таблице ниже.

pH	Растворимость Формы 1 МСК-соли Соединения 1 (мкг/мл)
0,49	24
1,01	73
1,95	561
2,46	147
2,51 (вода)	132
2,70	85
3,14	18
3,61	3
4,53	1
6,82	1
9,68	2
5,0 (FeSSiF)*	456
7,0 (FaSSiF)**	96

*Среда, имитирующая кишечный сок после еды

**Среда, имитирующая кишечный сок натощак

Пример 14. Микрорастворение в FaSSiF/FeSSiF.

Форма 1 МСК-соли соединения 1 имела более высокую скорость и степень растворения по сравнению с аморфной формой или HCl-солью (аморфной и кристаллической) как в FeSSiF, так и в FaSSiF. Скорость растворения формы 1 МСК-соли соединения 1 указывала на быструю абсорбцию. См. фиг. 7.

Форма 1 МСК-соли соединения 1 имела более высокую скорость и степень растворения по сравнению со свободным основанием соединения 1 (аморфным). См. фиг. 8.

Пример 15. Микрорастворение в FaSSiF/FeSSiF.

Анализировали растворение формы 1 МСК-соли соединения 1 и формы 2 моногидрата МСК-соли соединения 1 в средах FaSSiF и FeSSiF. Целевые дозы по 150 мг добавляли в 250 мл (0,60 мг/мл API-эквивалента) FaSSiF (pH 6,5) и FeSSiF (pH 5).

Значения AUC и скоростей растворения, по-видимому, схожи у формы 1 МСК-соли соединения 1 и формы 2 моногидрата МСК-соли соединения 1 в средах FaSSiF и FeSSiF. Отсутствуют статистически значимые отличия AUC, но имеются статистически значимые отличия скоростей растворения, а именно форма 2 моногидрата МСК-соли соединения 1 растворяется в среде FaSSiF немного быстрее. Формы 1 и 2 имеют сходные пики растворимости в среде FaSSiF. Поведение растворимости в среде FeSSiF схоже с поведением растворимости в среде FaSSiF, но численные значения в 3 раза выше. У формы 1 МСК-соли соединения 1 коэффициент, отражающий эффект от приема пищи, равен 3,10. Обе формы имеют постоянный коэффициент, отражающий эффект от приема пищи. У формы 2 гидрата МСК-соли соединения 1 коэффициент, отражающий эффект от приема пищи, равен 3,49. См. таблицу ниже и фиг. 9. Форма 2 гидрата МСК-соли соединения 1 и форма 1 МСК-соли соединения 1, по-видимому, имеют схожие профили растворения.

МСК-соль Соединения 1	AUC (мкг,мин/мл)			Скорость растворения (мкг/мл/мин)		Пик растворимо- сти (мкг/мл)
	Среднее	SD	%CV	Среднее	SD скорости	Среднее
Форма 1 FaSSiF	14988,073	1160,442	7,742	2,460	0,466	100,877
Форма 1 FeSSiF	46410,396	2091,297	4,506	38,850	9,664	271,564
Форма 2 FaSSiF	14315,281	657,354	4,592	4,449	0,654	91,325
Форма 2 FeSSiF	50014,687	5376,308	10,749	47,996	3,879	287,395

p-значение (форма 2 v. Форма 2, FaSSiF) AUC=0,352, скорость = 0,003

p-значение (Форма 2 v. Форма 2, FeSSiF) AUC=0,329, скорость = 0,139

Пример 16. Микрорастворение в средах FaSSiF/FeSSiF.

В данном исследовании анализировали отличия в растворении свободного основания соединения 1 (аморфного), формы 2 свободного основания соединения 1 и формы 1 МСК-соли соединения 1 в средах FaSSiF и FeSSiF.

Пик растворимости формы 1 МСК-соли соединения 1 в средах FaSSiF и FeSSiF в 4-5 раз выше чем пик растворимости формы 2 свободного основания. Данное отличие является статистически значимым ($p < 0,05$). Скорость растворения формы 1 МСК-соли соединения 1 в среде FeSSiF составляет 38 vs. 23 мкг/мл/мин. В среде FeSSiF скорость и степень растворения повышены у всех API (активных фармацевтических ингредиентов). Коэффициент, отражающий эффект от приема пищи, у МСК-соли равен приблизительно 3,5, у аморфного свободного основания равен 5, у формы 2 свободного основания равен ~3,5.

Пример 17. Размол на струйной мельнице.

Уменьшить размер частиц можно путем размола на струйной мельнице с использованием системы 0202 Jet-o-Mizer loop Mill. Чтобы обеспечить столкновение частиц, в размольную камеру через две мельничных насадки подают газообразный азот под высоким давлением. Скорость подачи лекарственного вещества в мельницу контролирует автоподатчик, который подает лекарственное вещество в загрузочную воронку мельницы визуальную с постоянной скоростью подачи. Газообразный азот под высоким давлением подают через сопло Вентури, чтобы ввести лекарственное вещество из загрузочной воронки мельницы в размольную камеру, и данное давление называется вентурным давлением. Перед началом размола мельничное и вентурное давление доводят до желаемого уровня и поддерживают на этом же уровне до тех пор, пока продукт не исчезнет из загрузочной воронки. Вентурное давление обычно устанавливают на 10 psi выше мельничного давления. Микронизированное лекарственное вещество выходит через выпускное отверстие размольной камеры и попадает в устройство для сбора продукта, состоящее из блока, объединяющего циклон и носитель с пористым тканевым фильтром. Параметры размола можно менять в зависимости от анализируемого образца. Размол позволяет получать частицы, размер которых попадает в диапазон от 12,7 мкм до 24,0 мкм (D90, как определено с использованием лазерного рассеяния). Параметры размола и физические свойства размолотой Формы 1 МСК-соли Соединения 1

Параметры размола и физические свойства размолотой Формы 1 МСК-соли Соединения 1	
Свойства вещества	Параметры 0202 Jet Mill
Цвет и внешний вид	Белое твердое вещество
Диапазон скоростей подачи (кг/ч)	1,18-2,22
Диапазон мельничного давления (psi)	20-65
Диапазон мельничного давления (бар)	20-65
D50 (мкм)	6,2-9,8
D90 (мкм)	12,7-24,0
Площадь поверхности (м ² /г)	2,08-3,63
Объемная плотность (г/мл) (для образца с D90 = 22,3 мкм)	0,193

Пример 18. Стабильность - форма 4 свободного основания соединения 1.

Изучали стабильность твердого состояния формы 4 свободного основания соединения 1. После хранения в течение по меньшей мере 2 недель не было обнаружено никаких изменений. Результаты данных экспериментов приведены в таблице ниже.

Форма 4 свободного основания соединения 1 оставалась химически стабильной в течение по меньшей мере 4 недель.

Стрессовые условия	2 недели Площадь (%)	4 недели Площадь (%)
RT/RL*	99,75%	99,70%
25°C/60% относительная влажность воздуха	99,78%	99,77%
40°C/75% относительная влажность воздуха (открытый)	99,79%	98,46%
40°C/75% относительная влажность (закрытый)	99,78%	99,71
50°C	99,68%	99,74%
Свет высокой интенсивности (HIL)	99,77%	99,58%

*комнатная температура/комнатный свет

Пример 19. Стабильность - форма 2 гидрата свободного основания соединения 1.

Изучали стабильность твердого состояния формы 2 моногидрата свободного основания соединения 1. Результаты данных экспериментов приведены в таблице ниже. Отсутствовали какие-либо изменения в PXRD-дифрактограммах всех образцов после хранения в течение 4 недель или 8 недель. Отсутствовали какие-либо изменения в DSC/TGA-термограммах всех образцов после хранения в течение 4 недель. Не было найдено никаких доказательств изменения формы, дегидратации или перехода в аморфное состояние после хранения в течение 8 недель. Отсутствовали какие-либо изменения в TGA-термограммах всех образцов после хранения в течение 8 недель.

Форма 2 гидрата свободного основания соединения 1 оставалась химически стабильной в течение по меньшей мере 13,5 недели при хранении в условиях повышенной температуры и в тестируемых влажностных условиях.

Стрессовые условия	4 недели Площадь (%)	8 недель Площадь (%)	13,5 недели Площадь (%)
RT/RL*	99,90%	99,90%	99,78%
25°C/60% относительная влажность воздуха	99,90%	99,90%	99,73%
40°C/75% относительная влажность воздуха (открытый)	99,90%	99,90%	99,63%
40°C/75% относительной влажности воздуха (закрытый)	99,90%	99,90%	99,62%
50°C	99,90%	99,04%	99,79%
Свет высокой интенсивности (HIL)	99,1%	ND	ND

*комнатная температура, комнатный свет

Пример 20.

Аморфное вещество МСК-соли соединения 1 превращалось в форму 1 МСК-соли соединения 1 после теплового стресса при 60°C в течение 9 суток. Форма 2 моногидрата МСК-соли соединения 1 превращалась в форму 1 МСК-соли соединения 1 и форму 2 моногидрата МСК-соли соединения 1 после хранения в течение 6 суток в стрессовых условиях при относительной влажности воздуха 75% и температуре 40°C. Частичное превращение в форму 2 моногидрата МСК-соли соединения 1 при относительной влажности воздуха 75% дает возможность предположить, что данное аморфное, согласно рентгеновской дифрактограмме, вещество может иметь более высокую скорость превращения в форму 2 гидрата МСК-соли соединения 1, чем в форму 1 МСК-соли соединения 1.

Пример 21. Стабильность - свободное основание соединения 1.

Чтобы выяснить, какие изменения форм могли бы иметь место у формы 2 моногидрата свободного основания соединения 1, формы 4 свободного основания соединения 1 и аморфного свободного основания соединения 1, проводили эксперименты с использованием нагревания.

Аморфное свободное основание соединения 1 нагревали в диапазоне температур от 67°C до 150°C. Кристаллизация отсутствовала. Эксперименты с использованием плавления/охлаждения формы 4 свободного основания соединения 1 приводили к образованию стекла с несколькими мелкими двоякопреломляющими игольчатыми частицами, хотя полученные XRPD-дифрактограммы не давали доказательств того, что образовалось кристаллическое вещество.

Нагревание формы 2 моногидрата свободного основания соединения 1 в течение ~2 ч при ~100°C приводило к заметному изменению двойного лучепреломления, но не вызывало изменения XRPD-дифрактограммы. Нагревание до ~125°C вызывало плавление образца. После охлаждения полученного жидкого образца на сухом льду получали стекло, не обладающее свойствами двойного лучепреломления, что согласовывалось с рентгеновской дифрактограммой, характерной для аморфного вещества. Дополнительные эксперименты по нагреванию формы 2 моногидрата свободного основания соединения 1, в которых данное вещество нагревали в диапазоне температур от ~79 до 80°C в течение 1 суток или при ~75°C в потоке газообразного азота в течение ~20 ч, приводили к частичному превращению в другие кристаллические формы. По-видимому, форма 2 моногидрата свободного основания соединения 1 является термодинамически стабильной формой при высокой относительной влажности воздуха и RT.

Несколько эксперимент выполняли с целью изучения дегидратации гидратированных форм при относительной влажности воздуха ~0%. Форма 2 моногидрата свободного основания соединения 1 превращалась в нестабильную форму после хранения в течение ночи при относительной влажности воздуха 0%.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Кристаллический (R)-N-(4-хлорфенил)-2-((1S,4S)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамид формы 4, характеризующийся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей по меньшей мере три пика, выбранных из 7,6, 12,0, 13,5, 14,4, 17,6, 20,1, 20,7 и 22,0 градуса 2 θ $\pm$ 0,2 градуса 2 θ .

2. Кристаллический (R)-N-(4-хлорфенил)-2-((1S,4S)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамид формы 4 по п.1, характеризующийся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей три пика, выбранных из 7,6, 12,0, 13,5, 14,4, 17,6, 20,1, 20,7 и 22,0 градуса $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ .

3. Кристаллический (R)-N-(4-хлорфенил)-2-((1S,4S)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамид формы 4 по п.1, характеризующийся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей четыре пика, выбранных из 7,6, 12,0, 13,5, 14,4, 17,6, 20,1, 20,7 и 22,0 градуса $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ .

4. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллический (R)-N-(4-хлорфенил)-2-((1S,4S)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамид формы 4, характеризующийся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей по меньшей мере три пика, выбранных из 7,6, 12,0, 13,5, 14,4, 17,6, 20,1, 20,7 и 22,0 градуса $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , и фармацевтически приемлемый носитель.

5. Фармацевтическая композиция по п.4, дополнительно содержащая аморфный (R)-N-(4-хлорфенил)-2-((1S,4S)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамид, аморфный (R)-N-(4-хлорфенил)-2-((1S,4S)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамид метансульфоновой кислоты, или их комбинацию; или дополнительно содержащая аморфный (R)-N-(4-хлорфенил)-2-((1S,4S)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамид.

6. Фармацевтическая композиция по п.4, где фармацевтическая композиция представляет собой твердую лекарственную форму.

7. Фармацевтическая композиция по п.6, где твердая лекарственная форма представляет собой таблетку, пилюлю или капсулу.

8. Способ лечения рака у пациента, нуждающегося в таком лечении, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества кристаллического (R)-N-(4-хлорфенил)-2-((1S,4S)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамид формы 4, характеризующийся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей по меньшей мере три пика, выбранных из 7,6, 12,0, 13,5, 14,4, 17,6, 20,1, 20,7 и 22,0 градуса $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ .

9. Способ по п.8, отличающийся тем, что рак представляет собой рак предстательной железы, толстой кишки, прямой кишки, поджелудочной железы, шейки матки, желудка, эндометрия, головного мозга, печени, мочевого пузыря, яичника, семенника, головы, шеи, кожи (включая меланому и базальную карциному), мезотелиальной выстилки, белых кровяных клеток (включая лимфому и лейкоз), пищевода, молочной железы, мышцы, соединительной ткани, легкого (включая мелкоклеточную карциному легкого и немелкоклеточную карциному), надпочечника, щитовидной железы, почки или костей; или представляет собой глиобластому, мезотелиому, почечно-клеточную карциному, карциному желудка, саркому (включая саркому Капоши), хориокарциному, кожную базально-клеточную карциному или семиному семенника.

10. Способ по п.8, дополнительно включающий введение аморфного (R)-N-(4-хлорфенил)-2-((1S,4S)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамид, аморфного (R)-N-(4-хлорфенил)-2-((1S,4S)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамид метансульфоновой кислоты или их комбинации.

11. Способ по п.8, дополнительно включающий введение ингибитора контрольных точек иммунного ответа, необязательно где ингибитор контрольных точек иммунного ответа представляет собой ипилимумаб, ниволумаб, пембролизумаб или их комбинацию.

12. Способ по п.8,

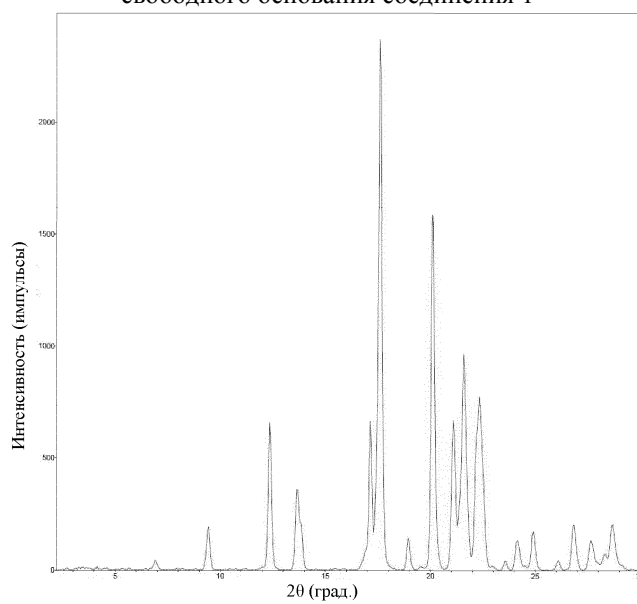
где форма 4 характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей три пика, выбранных из 7,6, 12,0, 13,5, 14,4, 17,6, 20,1, 20,7 и 22,0 градуса $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ ; или

где форма 4 характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей четыре пика, выбранных из 7,6, 12,0, 13,5, 14,4, 17,6, 20,1, 20,7 и 22,0 градуса $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ .

13. Способ по п.8, где форма 4 характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей три пика, выбранных из 7,6, 12,0, 13,5, 14,4, 17,6, 20,1, 20,7 и 22,0 градуса $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ .

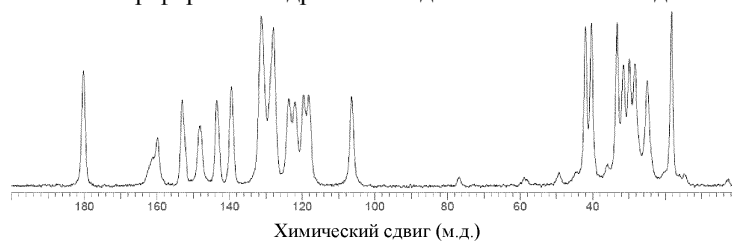
14. Способ по п.8, где форма 4 характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей четыре пика, выбранных из 7,6, 12,0, 13,5, 14,4, 17,6, 20,1, 20,7 и 22,0 градуса $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ .

Рентгеновская дифрактограмма формы 2 моногидрата
свободного основания соединения 1



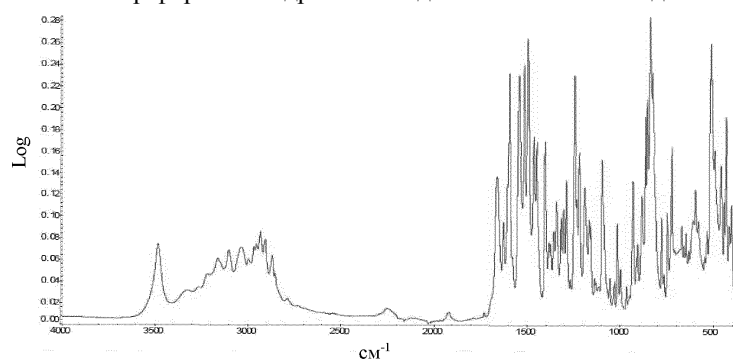
Фиг. 1

ss ЯМР-спектр формы 2 гидрата свободного основания соединения 1



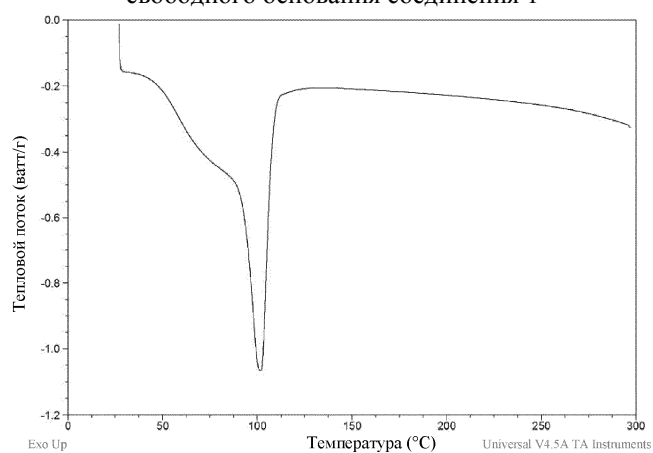
Фиг. 1А

FT-IR-спектр формы 2 гидрата свободного основания соединения 1



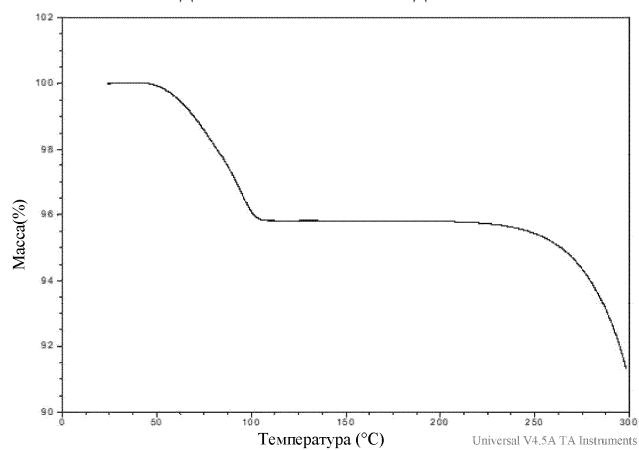
Фиг. 1В

DSC-термограмма формы 2 моногидрата
свободного основания соединения 1



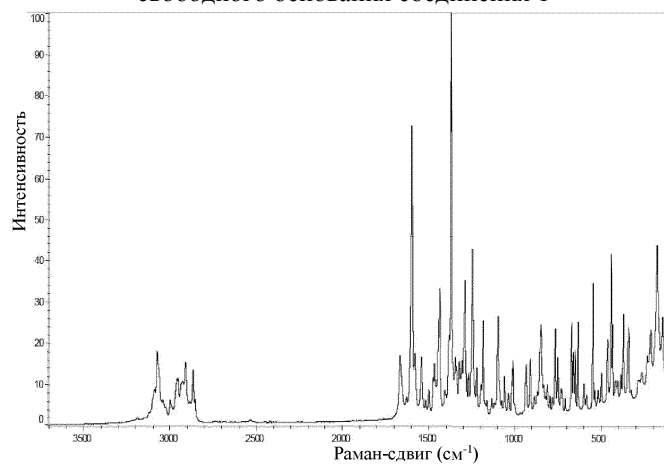
Фиг. 1С

TGA-термограмма формы 2 моногидрата
свободного основания соединения 1



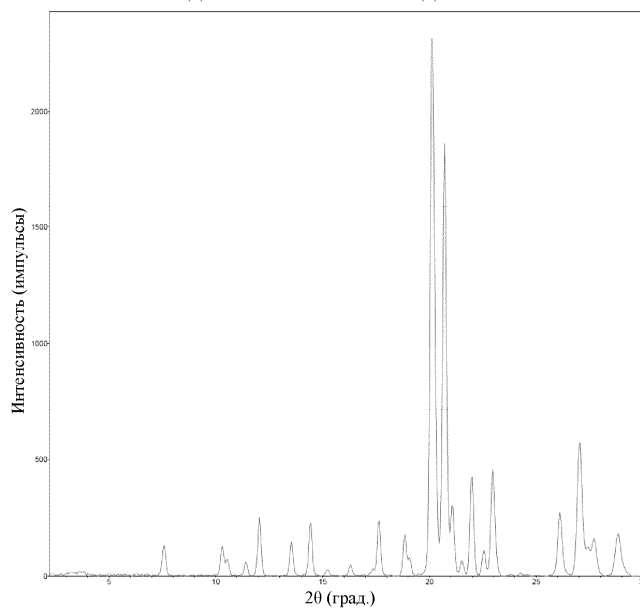
Фиг. 1D

Фурье-Раман-спектр формы 2 моногидрата
свободного основания соединения 1



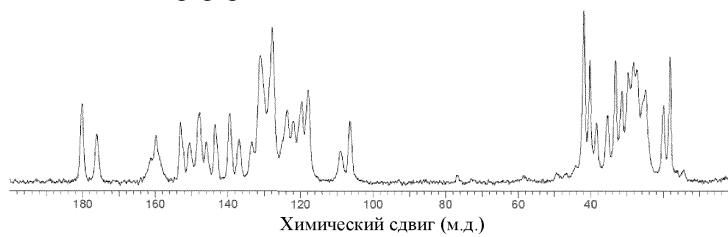
Фиг. 1Е

Рентгеновская дифрактограмма формы 4
свободного основания соединения 1



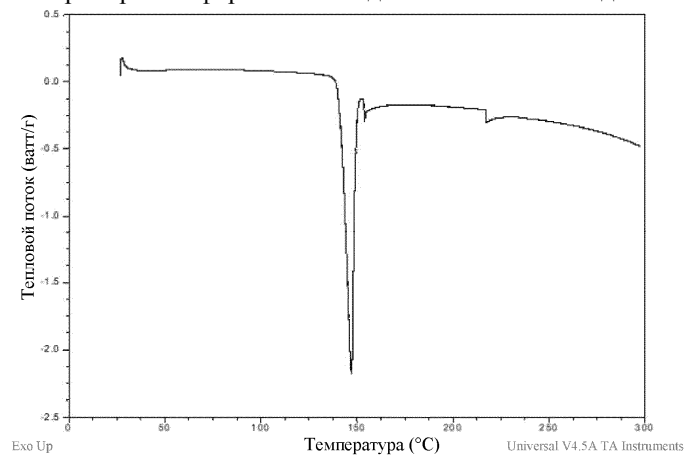
Фиг. 2

ss ЯМР-спектр формы 4 свободного основания соединения 1



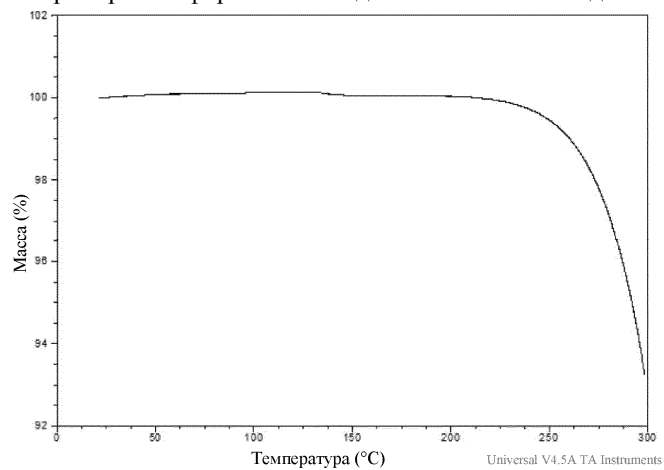
Фиг. 2А

DSC-термограмма формы 4 свободного основания соединения 1

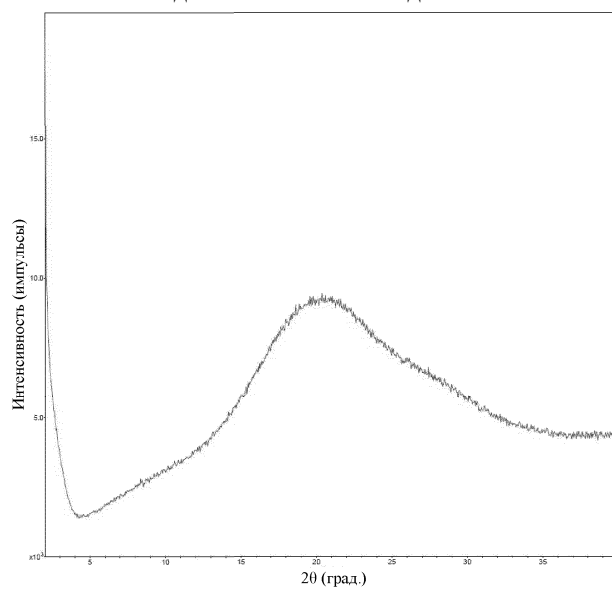


Фиг. 2В

TGA-термограмма формы 4 свободного основания соединения 1

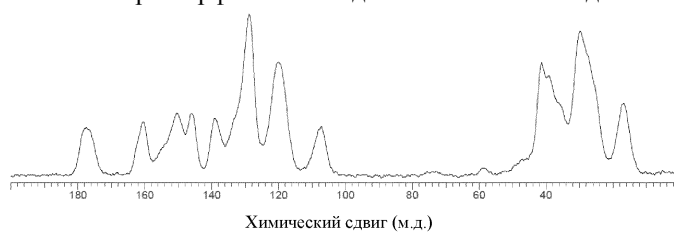


Фиг. 2С

Рентгеновская дифрактограмма аморфного
свободного основания соединения 1

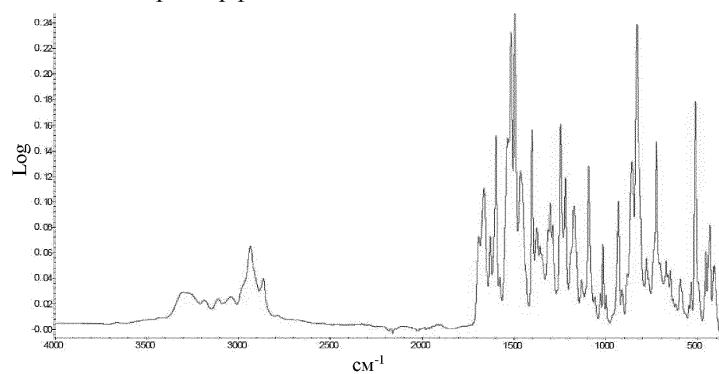
Фиг. 3

ss ЯМР-спектр аморфного свободного основания соединения 1



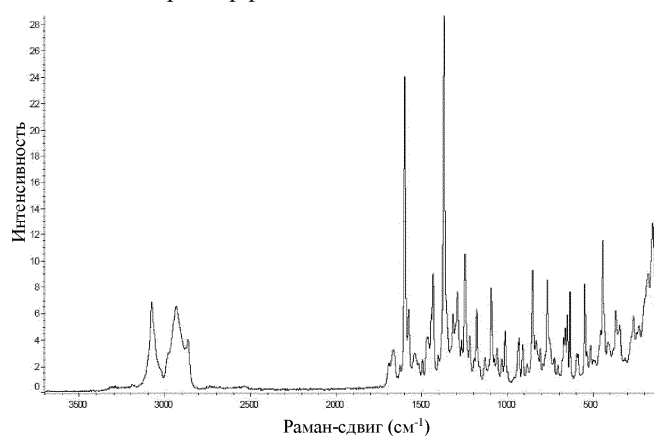
Фиг. 3А

FT-IR-спектр аморфного свободного основания соединения 1



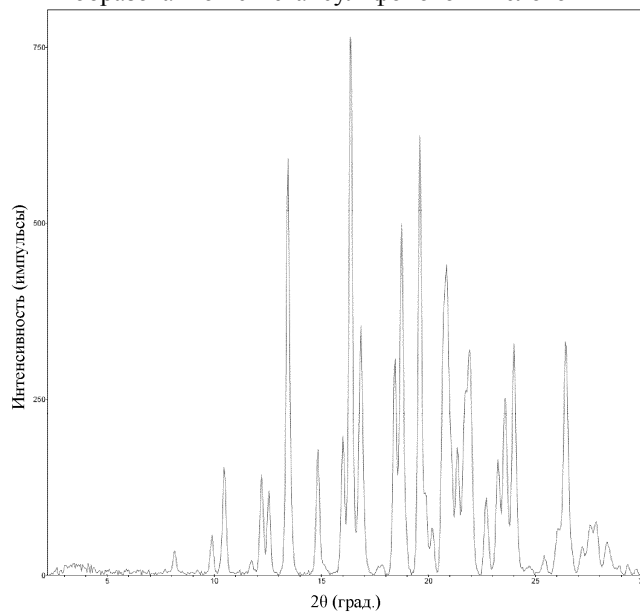
Фиг. 3В

Фурье-Раман-спектр аморфного свободного основания соединения 1



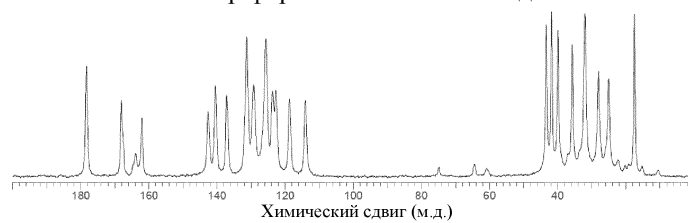
Фиг. 3С

Рентгеновская дифрактограмма формы 1 соли соединения 1, образованной с метансульфоновой кислотой



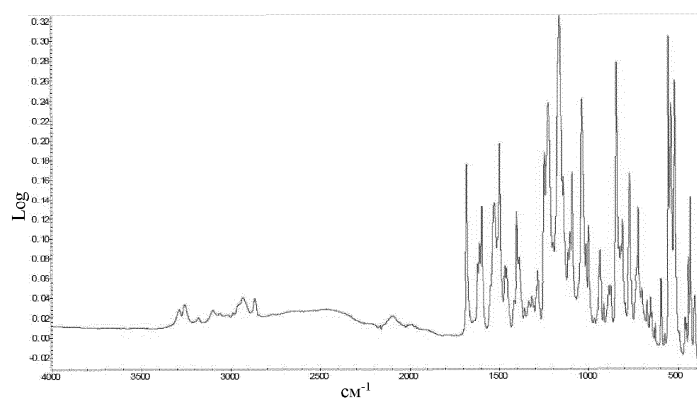
Фиг. 4

ss ЯМР-спектр формы 1 МСК-соли соединения 1



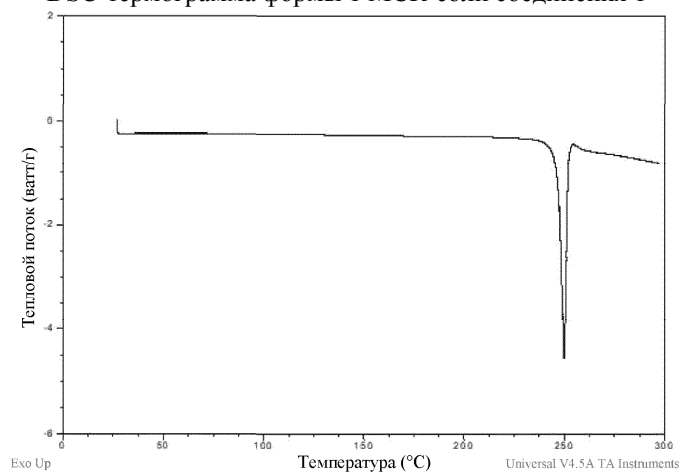
Фиг. 4А

FT-IR-спектр формы 1 МСК-соли соединения 1



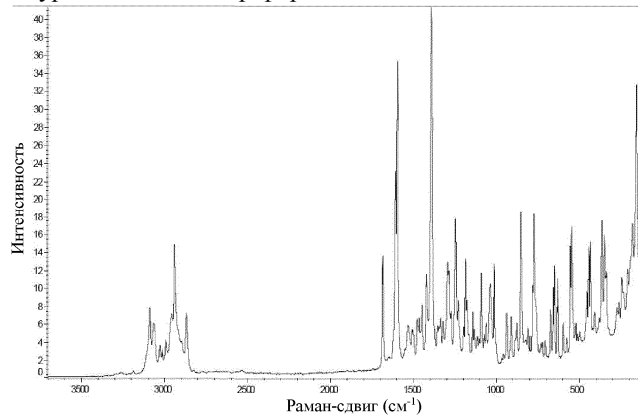
Фиг. 4В

DSC-термограмма формы 1 МСК-соли соединения 1



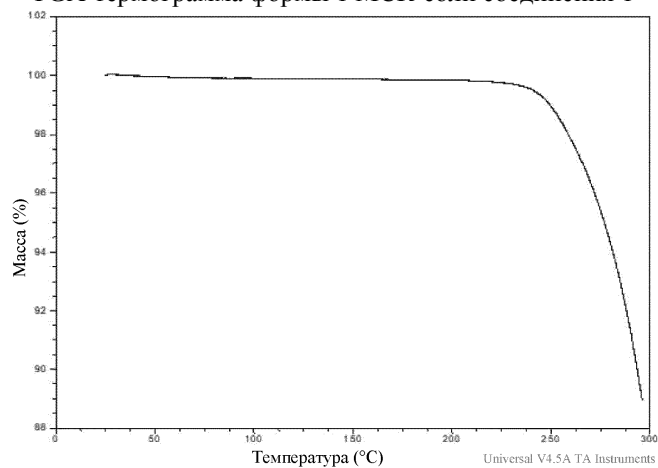
Фиг. 4С

Фурье-Раман-спектр формы 1 МСК-соли соединения 1



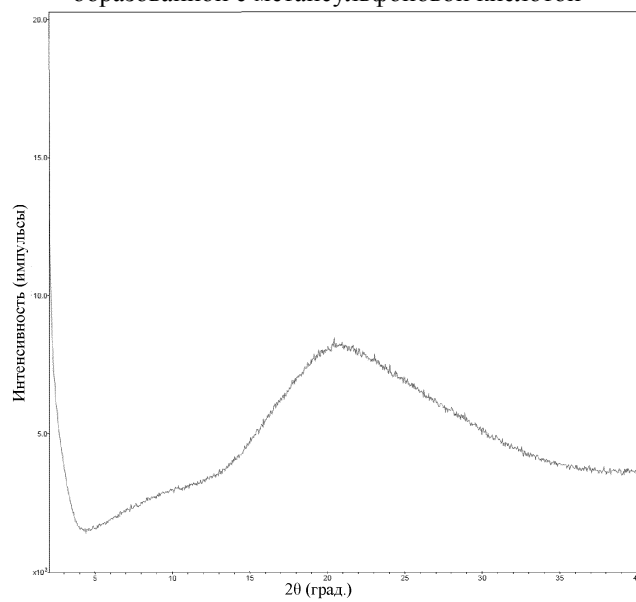
Фиг. 4D

TGA-термограмма формы 1 МСК-соли соединения 1



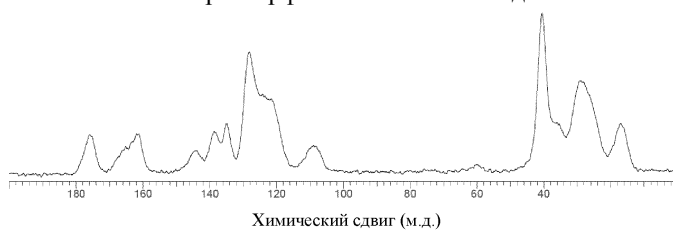
Фиг. 4Е

Рентгеновская дифрактограмма аморфной соли соединения 1, образованной с метансульфоновой кислотой



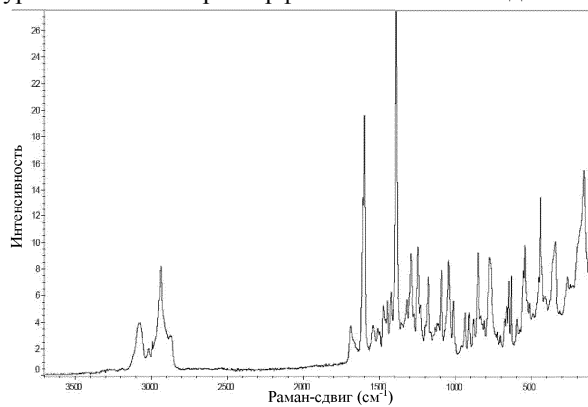
Фиг. 5

ss ЯМР-спектр аморфной МСК-соли соединения 1

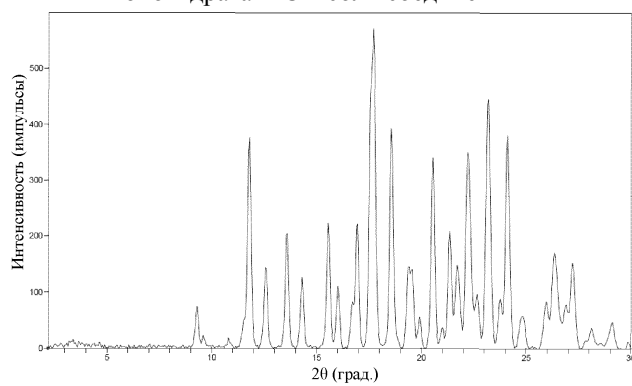


Фиг. 5А

Фурье-Раман-спектр аморфной МСК-соли соединения 1

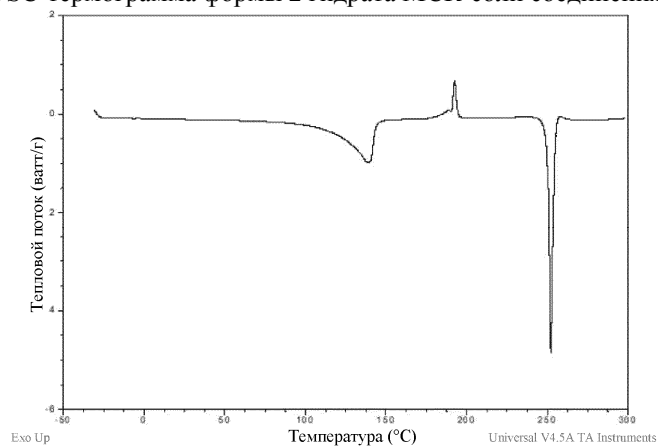


Фиг. 5В

Рентгеновская дифрактограмма формы 2
моногидрата МСК-соли соединения 1

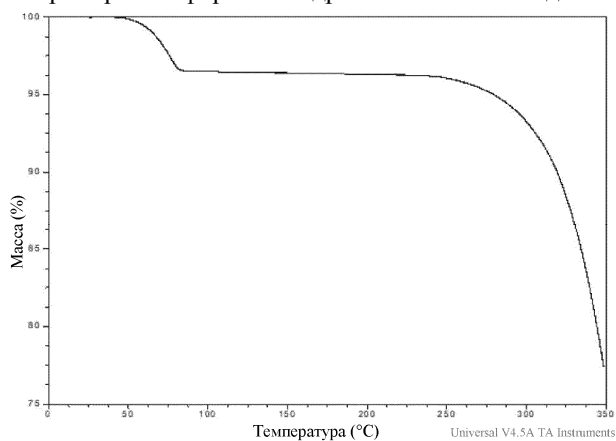
Фиг. 6

DSC-термограмма формы 2 гидрата МСК-соли соединения 1



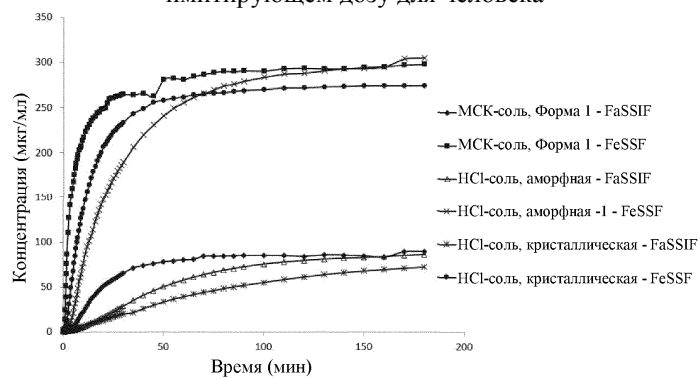
Фиг. 6А

TGA-термограмма формы 2 гидрата МСК-соли соединения 1



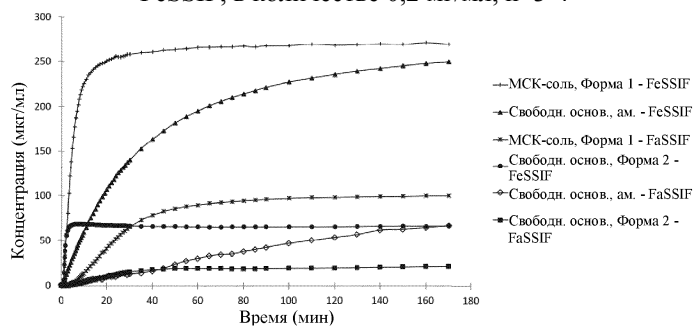
Фиг. 6В

Профили микрорастворения формы 1 МСК-соли соединения 1, HCl-соли соединения 1 (аморфной) и кристаллической HCl-соли соединения 1 в FaSSiF и FeSSF, в количестве 150 мг, имитирующем дозу для человека

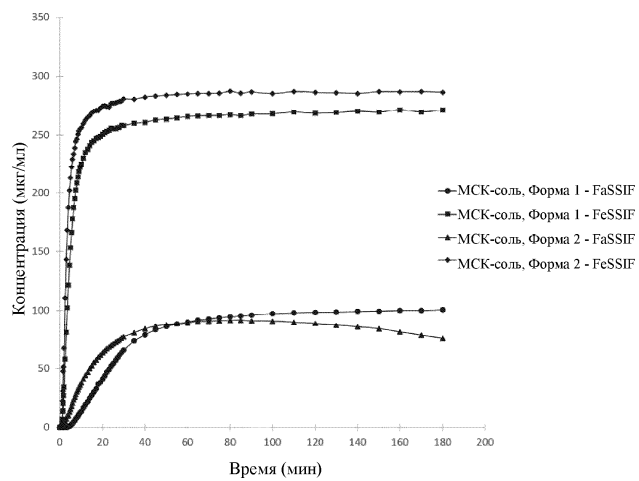


Фиг. 7

Профили микрорастворения формы 1 МСК-соли соединения 1, свободного основания соединения 1 (аморфного) и формы 2 свободного основания соединения 1 в средах FaSSiF и FeSSiF, в количестве 0,2 мг/мл, n=3-4



Фиг. 8



Фиг. 9



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2