

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 041321

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.10.10

(21) Номер заявки
201990320

(22) Дата подачи заявки
2017.07.17

(51) Int. Cl. C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

(54) КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ 4-ЦИАНО-N-(2-(4,4-ДИМЕТИЛЦИКЛОГЕКС-1-ЕН-1-ИЛ)-6-(2,2,6,6-ТЕТРАМЕТИЛТЕТРАГИДРО-2Н-ПИРАН-4-ИЛ)ПИРИДИН-3-ИЛ)-1Н-ИМИДАЗОЛ-2-КАРБОКСАМИДА

(31) 62/363,622

(32) 2016.07.18

(33) US

(43) 2019.06.28

(86) PCT/US2017/042310

(87) WO 2018/017444 2018.01.25

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА НВ (BE)

(56) US-A1-2009105296

(72) Изобретатель:
Бреслин Дэвид, Фавзи Надь Э. (US)

(74) Представитель:
Веселицкий М.Б., Веселицкая И.А.,
Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов
Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В.,
Кузнецова Т.В., Соколов Р.А. (RU)

(57) В описании рассмотрены кристаллические формы 4-циано-N-(2-(4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)-6-(2,2,6,6-тетраметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиридин-3-ил)-1Н-имидазол-2-карбоксамида.

041321

B1

041321

B1

Область техники

Настоящее изобретение относится к кристаллическим формам 4-циано-N-(2-(4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)-6-(2,2,6,6-тетраметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиридин-3-ил)-1Н-имидазол-2-карбоксамида.

Предпосылки создания изобретения

Протеинкиназы представляют собой ферменты, выступающие в качестве ключевых компонентов путей трансдукции сигнала посредством катализа переноса концевой фосфатной группы молекулы аденозин-5'-трифосфата (АТФ) к гидроксильной группе тирозиновых, сериновых и треониновых остатков белков. Поэтому ингибиторы и субстраты на основе протеинкиназы являются важными инструментами для оценивания физиологических последствий активации протеинкиназы. Исследования показали, что сверхэкспрессия и ненадлежащая экспрессия нормальных или мутантных протеинкиназ у млекопитающих играют значительную роль в развитии многих заболеваний, включая рак и диабет.

Протеинкиназы могут быть разделены на два класса: предпочтительно фосфорилирующие тирозиновые остатки (протеинтирозинкиназы) и предпочтительно фосфорилирующие сериновые и/или треониновые остатки (сериин/треониновые протеинкиназы). Протеинтирозинкиназы выполняют разнообразие функций - от стимуляции роста и дифференцировки клеток до блокировки пролиферации клеток. Они могут быть классифицированы или как рецепторные протеинтирозинкиназы, или как внутриклеточные протеинтирозинкиназы. Рецепторные протеинтирозинкиназы, которые содержат внеклеточный лиганд-связывающий домен и внутриклеточный каталитический домен с внутренней активностью тирозинкиназы, разделены на 20 подсемейств.

Кошачья саркома McDonough (FMS) представляет собой клеточный ответ рецепторной тирозинкиназы на колониестимулирующий фактор-1 (CSF-1). CSF-1 является основным фактором роста линии макрофагов/остеокластов. Ингибиторы FMS-киназы снижают выживаемость макрофагов в тканях и остеокластогенез в кости. Соответственно, примерами патогенных условий, связанных с ненормальной активностью протеинтирозинкиназы, являются диабет, ангиогенез, псориаз, ретенноз, болезни глаз, шизофрения, ревматоидный артрит, сердечно-сосудистое заболевание и рак.

4-Циано-N-(2-(4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)-6-(2,2,6,6-тетраметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиридин-3-ил)-1Н-имидазол-2-карбоксамида проявляет ингибиторную активность против FMS при лечении заболеваний, при которых макрофаги и остеокласты являются патогенными, а именно ревматоидного артрита и рака с метастазами в кости.

Существует необходимость создания альтернативных форм 4-циано-N-[2-(4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)-6-(2,2,6,6-тетраметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиридин-3-ил]-1Н-имидазол-2-карбоксамида.

Изложение сущности изобретения

В настоящем описании предложены кристаллические формы 4-циано-N-(2-(4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)-6-(2,2,6,6-тетраметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиридин-3-ил)-1Н-имидазол-2-карбоксамида. Также описаны фармацевтические композиции, содержащие эти кристаллические формы, и способы применения этих кристаллических форм для ингибирования рецептора колониестимулирующего фактора-1.

Краткое описание графических материалов

Изложение сущности изобретения, а также последующее подробное описание будут более понятными при рассмотрении вместе с прилагаемыми рисунками. С целью иллюстрации изобретения в графических материалах представлены примеры осуществления изобретения; однако изобретение не ограничивается описанными конкретными способами, композициями и устройствами. Кроме того, графические материалы необязательно представлены в масштабе и демонстрируют следующее:

- на фиг. 1 представлена порошковая рентгеновская дифрактограмма (XRPD) соединения А, формы I,
- на фиг. 2 представлена дифрактограмма XRPD соединения А, формы II,
- на фиг. 3 представлена дифрактограмма XRPD соединения А, формы IА,
- на фиг. 4 представлена дифрактограмма XRPD соединения А, формы IВ,
- на фиг. 5 представлена дифрактограмма XRPD соединения А, формы III,
- на фиг. 6 представлена дифрактограмма XRPD соединения А, формы IV,
- на фиг. 7 представлена дифрактограмма XRPD соединения А, формы V,
- на фиг. 8 представлена дифрактограмма XRPD соединения А, формы VI.
- на фиг. 9А представлена термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) соединения А, формы I,
- на фиг. 9В представлена термограмма ДСК соединения А, формы II,
- на фиг. 9С представлена термограмма ДСК соединения А, формы III,
- на фиг. 9D представлена термограмма ДСК соединения А, формы IV,
- на фиг. 9Е представлена термограмма ДСК соединения А, формы V,
- на фиг. 10 представлена дифрактограмма XRPD соединения А, формы I, полученной суспендированием соли HCl соединения А в воде,
- на фиг. 11 представлена термограмма ДСК соединения А, формы I, полученной суспендированием соли HCl соединения А в воде,

на фиг. 12 представлен спектр термогравиметрического анализа (ТГА) соединения А, формы I, полученной суспендированием соли HCl соединения А в воде,

на фиг. 13 представлен спектр динамической сорбции паров (ДСП) соединения А, формы I, полученной суспендированием соли HCl соединения А в воде, демонстрирующий два цикла адсорбции/десорбции,

на фиг. 14 представлено сравнение дифрактограммы XRPD репрезентативной пробы соединения А, формы I, до ДСП (нижняя диаграмма) и дифрактограммы XRPD репрезентативной пробы материала, выделенного после ДСП (верхняя диаграмма);

Также показывающее диаграмму, соответствующую соединению А, форма I,

на фиг. 15 представлена дифрактограмма XRPD соли HCl соединения А,

на фиг. 16 представлена термограмма ДСК соли HCl соединения А,

на фиг. 17 представлен спектр ТГА соли HCl соединения А,

на фиг. 18 представлен спектр ДСП соли HCl соединения А, демонстрирующий два цикла адсорбции/десорбции.

Подробное описание иллюстративных вариантов осуществления

Раскрытие сущности изобретения можно оценить в более полной мере, обращаясь к нижеследующему описанию, включающему следующие определения терминов и заключительные примеры. Следует понимать, что определенные элементы описанных композиций и способов, представленные для ясности в контексте отдельных аспектов, могут быть также приведены в комбинации в одном аспекте. В противоположность этому определенные элементы описанных композиций и способов, представленные для краткости в контексте одного аспекта, могут быть также приведены по отдельности или в любой подкомбинации.

Термины "форма" и "полиморфная форма" являются взаимозаменяемыми и относятся к твердофазным кристаллическим формам соединения А. Формы I, II, IIIA, IIIB, III, IV, V и VI каждая представляют собой различные кристаллические формы полиморфных форм.

Термин "субъект" включает в себя людей. В настоящем документе термины "человек", "пациент" и "субъект" использованы взаимозаменяемо.

"Лечение" какого-либо заболевания или расстройства относится в одном варианте осуществления к облегчению заболевания или расстройства (т.е. прекращению или уменьшению развития заболевания или по меньшей мере одного из его клинических симптомов). В другом варианте осуществления "лечение" относится к облегчению по меньшей мере одного физического параметра, который может не быть распознан субъектом. В еще одном варианте осуществления "лечение" относится к модулированию заболевания или расстройства либо физически (например, стабилизации распознаваемого симптома), либо физиологически (например, стабилизации физического параметра), либо обоими способами. В еще одном варианте осуществления "лечение" относится к отсрочке начала заболевания или расстройства.

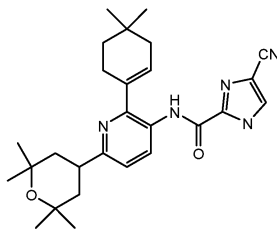
Некоторые количественные выражения, приведенные в настоящем документе, не уточняются при помощи термина "около". Понятно, что независимо от того, используется ли термин "около" явным образом или нет, предполагается, что каждое приведенное в настоящем документе численное значение относится к фактическому данному значению и предполагается, что оно относится к приближению к такому данному значению, которое может в разумной мере оценить специалист обычной квалификации в данной области, включая приближения, связанные с условиями проведения эксперимента и/или измерения для такого данного значения.

"Фармацевтически приемлемый" означает одобренный или подлежащий одобрению законодательным учреждением федерального правительства или правительства штата или соответствующего учреждения в странах помимо США или приведенный в Фармакопее США или других общепризнанных фармакопеех с целью использования для животных и, в частности, для человека.

"Фармацевтически приемлемая несущая среда" относится к разбавителю, адъюванту, эксципиенту или носителю, с помощью которого вводят соединение по описанию. "Фармацевтически приемлемый эксципиент" означает вещество, которое является нетоксичным, биологически переносимым и иным образом биологически приемлемым для введения субъекту, такое как инертное вещество, добавленное в фармакологическую композицию или иным образом использованное в качестве несущей среды, носителя или разбавителя для облегчения введения агента и совместимое с ним. Примеры эксципиентов включают в себя карбонат кальция, фосфат кальция, различные сахара и типы крахмала, производные целлюлозы, желатин, растительные масла и полиэтиленгликоли.

Кроме того, некоторые количественные выражения в настоящем документе указаны как диапазон от около количества X до около количества Y. Понятно, что, когда указан диапазон, он не ограничен указанными верхней и нижней границами, а включает в себя полный диапазон значений от около количества X до около количества Y либо любое значение или диапазон между ними.

В настоящем документе описаны новые кристаллические формы 4-циано-N-[2-(4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)-6-(2,2,6,6-тетраметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридин-3-ил]-1H-имидазол-2-карбоксамиды, имеющего приведенную ниже структуру и называемого в настоящем документе "соединение А". В некоторых вариантах осуществления соединение А является свободным основанием.



Соединение А

При разработке фармацевтических препаратов, в частности лекарственных средств, доставляемых перорально, часто преимущество отдают новым кристаллическим формам этих лекарственных средств, которые обладают улучшенными физическими свойствами, например повышенной растворимостью в воде и стабильностью. Кристаллические формы соединения А, описанные в настоящем документе, обладают улучшенными свойствами по сравнению с ранее описанными твердыми формами соединения А.

Соединение А (в виде свободного основания) и соединение А в качестве соответствующей хлористоводородной соли могут быть получены, например, как описано в патенте США № 8497376 и патенте США № 2014/0045789 и 2016/0015700, которые включены в настоящий документ путем ссылки, а также с использованием процедур, описанных в примере 1. В некоторых вариантах осуществления соединение А получают из его хлористоводородной соли. В других вариантах осуществления соединение А получают из его хлористоводородной соли, как описано в примере 1.

Различные кристаллические формы соединения А описаны и охарактеризованы в настоящем документе. Кристаллические формы, описанные в настоящем документе, включают в себя формы I, II, IIА, IIВ, III, IV, V и VI. В некоторых вариантах осуществления предложено кристаллическое соединение А, форма I. Соединение А, форма I, дает порошковую рентгеновскую дифрактограмму, содержащую пики на 6,1, 9,2, 9,4, 12,7, 15,1, 15,7 и 18,4° 2 θ $\pm$ 0,2° 2 θ . Порошковая рентгеновская дифрактограмма может дополнительно содержать один или более пиков на 14,6, 16,4 или 19,0° 2 θ $\pm$ 0,2° 2 θ . Соединение А, форма I, также может характеризоваться термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, имеющей начальную температуру 187,5°C и/или пиковую температуру эндотермической реакции 204,6°C. Соединение А, форма I, может дополнительно характеризоваться порошковой рентгеновской дифрактограммой, по существу такой, как показано на фиг. 1 или 10, и/или термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, по существу такой, как показано на фиг. 9А или 11. Соединение А, форма I, может дополнительно характеризоваться порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять или более пиков, выбранных из пиков, указанных в табл. 3А. Соединение А, форма I, может дополнительно характеризоваться порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики, указанные в табл. 3А, причем относительная интенсивность пиков составляет более около 2%, предпочтительно более около 5%, более предпочтительно более около 10%, более предпочтительно более около 15%.

В других вариантах осуществления предложено соединение А, форма II. Соединение А, форма II, дает порошковую рентгеновскую дифрактограмму, содержащую пики на 6,3, 7,3, 11,5, 17,0 и 18,3° 2 θ $\pm$ 0,2° 2 θ . Порошковая рентгеновская дифрактограмма для соединения А, формы II, может дополнительно содержать один или более пиков на 14,0, 14,6, 18,8 или 23,0° два тета $\pm$ 0,2° 2 θ . Соединение А, форма II, дополнительно может характеризоваться термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, имеющей начальную температуру около 177,0°C и/или пиковую температуру эндотермической реакции около 199,1°C. Соединение А, форма II, также может характеризоваться порошковой рентгеновской дифрактограммой, по существу такой, как показано на фиг. 2, и/или термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, по существу такой, как показано на фиг. 9В. Соединение А, форма II, может дополнительно характеризоваться порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять или более пиков, выбранных из пиков, указанных в табл. 3В. Соединение А, форма II, может дополнительно характеризоваться порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики, указанные в табл. 3А, причем относительная интенсивность пиков составляет более около 2%, предпочтительно более около 5%, более предпочтительно более около 10%.

В дополнительных вариантах осуществления предложено соединение А, форма IIА. Соединение А, форма IIА, дает порошковую рентгеновскую дифрактограмму, содержащую пики на 6,4, 14,1, 14,6, 17,1, 18,3, 18,9, 19,3 и 23,0° два тета $\pm$ 0,2° 2 θ . Порошковая рентгеновская дифрактограмма может дополнительно содержать один или более пиков на 5,9, 7,3, 7,4, 11,5, 12,6, 18,3, 18,9, 20,2, 25,3 или 29,3° 2 θ $\pm$ 0,2° 2 θ . Соединение А, форма IIА, также может характеризоваться порошковой рентгеновской дифрактограммой, по существу такой, как показано на фиг. 3. Соединение А, форма IIА, может дополнительно характеризоваться порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять или более пиков, выбранных из пиков, указанных в табл. 3С. Соединение А, форма IIА, может дополнительно характеризоваться порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики, указанные в табл. 3А, причем относительная интенсивность пиков составляет более около 2%,

предпочтительно более около 5%, более предпочтительно более около 10%.

В других вариантах осуществления предложено соединение А, форма IIВ. Соединение А, форма IIВ, дает порошковую рентгеновскую дифрактограмму, содержащую пики на $6,3$ и $18,9^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$. Порошковая рентгеновская дифрактограмма может дополнительно содержать один или более пиков на $12,6$, $14,0$ или $25,2^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$. Соединение А, форма IIВ, также может характеризоваться порошковой рентгеновской дифрактограммой, по существу такой, как показано на фиг. 4. Соединение А, форма IIВ, может дополнительно характеризоваться порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять или более пиков, выбранных из пиков, указанных в табл. 3D. Соединение А, форма IIВ, может дополнительно характеризоваться порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики, указанные в табл. 3А, причем относительная интенсивность пиков составляет более около 2%, предпочтительно более около 5%, более предпочтительно более около 10%.

В других дополнительных вариантах осуществления предложено соединение А, форма III. Соединение А, форма III, дает порошковую рентгеновскую дифрактограмму, содержащую пики на $4,6$, $6,3$, $6,8$, $9,1$, $17,1$ и $28,5^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$. Порошковая рентгеновская дифрактограмма может дополнительно содержать один или более пиков на $7,4$, $11,7$, $12,6$, $18,1$ или $23,0^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$. Соединение А, форма III, также может характеризоваться термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, имеющей начальную температуру около $155,4^\circ\text{C}$ и/или пиковую температуру эндотермической реакции около $182,9^\circ\text{C}$. Соединение А, форма III, дополнительно может характеризоваться порошковой рентгеновской дифрактограммой, по существу такой, как показана на фиг. 5, и/или термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, по существу такой, как показано на фиг. 9С. Соединение А, форма III, может дополнительно характеризоваться порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять или более пиков, выбранных из пиков, указанных в табл. 3Е. Соединение А, форма III, может дополнительно характеризоваться порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики, указанные в табл. 3А, причем относительная интенсивность пиков составляет более около 5%, предпочтительно более около 10%, более предпочтительно более около 15%.

В других вариантах осуществления предложено соединение А, форма IV. Соединение А, форма IV, дает порошковую рентгеновскую дифрактограмму, содержащую пики на $6,3$, $6,6$, $6,9$, $7,3$, $11,7$, $17,1$ и $18,3^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$. Порошковая рентгеновская дифрактограмма может дополнительно содержать один или более пиков на $3,5$, $14,6$, $18,9$, $20,2$ или $23,0^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$. Соединение А, форма IV, может дополнительно характеризоваться термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, имеющей начальную температуру около $195,4^\circ\text{C}$ и/или пиковую температуру эндотермической реакции около $207,5^\circ\text{C}$. Соединение А, форма IV, также может характеризоваться порошковой рентгеновской дифрактограммой, по существу такой, как показано на фиг. 6, и/или термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, по существу такой, как показано на фиг. 9D. Соединение А, форма IV, может дополнительно характеризоваться порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять или более пиков, выбранных из пиков, указанных в табл. 3F. Соединение А, форма IV, может дополнительно характеризоваться порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики, указанные в табл. 3А, причем относительная интенсивность пиков составляет более около 2%, предпочтительно более около 5%, более предпочтительно более около 10%.

В дополнительных вариантах осуществления предложено соединение А, форма V. Соединение А, форма V, дает порошковую рентгеновскую дифрактограмму, содержащую пики на $6,3$, $7,4$, $11,5$, $11,7$, $17,0$, $18,3$ и $23,0^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$. Порошковая рентгеновская дифрактограмма может дополнительно содержать один или более пиков на $5,3$, $12,6$, $13,3$, $14,0$, $14,7$, $18,3$, $19,2$, $20,2$, или $22,1^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$. Соединение А, форма V, дополнительно может характеризоваться термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, имеющей начальную температуру около $174,6^\circ\text{C}$ и/или пиковую температуру эндотермической реакции около $188,6^\circ\text{C}$. Соединение А, форма V, также может характеризоваться порошковой рентгеновской дифрактограммой, по существу такой, как показано на фиг. 7, и/или термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, по существу такой, как показано на фиг. 9Е. Соединение А, форма V, может дополнительно характеризоваться порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять или более пиков, выбранных из пиков, указанных в табл. 3G. Соединение А, форма V, может дополнительно характеризоваться порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики, указанные в табл. 3А, причем относительная интенсивность пиков составляет более около 2%, предпочтительно более около 5%, более предпочтительно более около 10%.

В других вариантах осуществления предложено соединение А, форма VI. Соединение А, форма VI, дает порошковую рентгеновскую дифрактограмму, содержащую пики на $5,7$, $10,8$, $11,4$ и $17,1^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$. Порошковая рентгеновская дифрактограмма может дополнительно содержать один или более пиков на $7,3$, $13,2$, $14,0$, $15,7$, $18,0$ или $19,2^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$. Соединение А, форма VI, также может характеризоваться порошковой рентгеновской дифрактограммой, по существу такой, как показано на фиг. 8.

Соединение А, форма VI, может дополнительно характеризоваться порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять или более пиков, выбранных из пиков, указанных в табл. 3H. Соединение А, форма VI, может дополнительно характеризоваться порошко-

вой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики, указанные в табл. 3А, причем относительная интенсивность пиков составляет более около 2%, предпочтительно более около 5%, более предпочтительно более около 10%.

В способах лечения согласно описанию эффективное количество фармацевтического агента согласно описанию вводят субъекту, страдающему от или имеющему такое диагностированное заболевание, расстройство или состояние. "Эффективное количество" означает некоторое количество или дозировку, которые достаточны для достижения по существу желательного терапевтического эффекта для пациента, нуждающегося в таком лечении при указанном заболевании, расстройстве или состоянии. Эффективные количества или дозы соединений настоящего описания могут быть подтверждены обычными способами, такими как моделирование, исследования с повышением дозы или клинические испытания, и с учетом обычных факторов, например, таких как режим или путь введения или доставки лекарственного средства, фармакокинетика соединения, степень тяжести и течение заболевания, расстройства или состояния, предшествующее или текущее лечение субъекта, состояние здоровья и ответная реакция организма субъекта на лекарственное средство и оценка лечащего врача. Пример дозы находится в диапазоне от около 0,001 до около 200 мг соединения на кг массы тела субъекта в сутки, предпочтительно от около 0,05 до 100 мг/кг/сутки или от около 1 до 35 мг/кг/сутки в единичной или разделенной дозах (например, два раза/сут., три раза/сут., четыре раза/сут.). Для человека с массой тела 70 кг иллюстративный диапазон допустимой дозы составляет от около 0,05 до около 7 г/сут. или от около 0,2 до около 2,5 г/сут.

Кроме того, соединения могут быть использованы в комбинации с дополнительными активными ингредиентами для лечения вышеупомянутых состояний. Дополнительные активные ингредиенты могут быть введены отдельно для совместного приема с соединением по описанию или могут быть включены в фармацевтическую композицию согласно описанию. Комбинация может быть использована для повышения эффективности (например, путем включения в комбинацию соединения, повышающего действенность или эффективность соединения), уменьшения одного или более побочных эффектов или снижения требуемой дозы соединения.

Соединения можно применять сами по себе или в комбинации с одним или более дополнительными активными ингредиентами для приготовления фармацевтических композиций по описанию. Фармацевтическая композиция по описанию содержит:

- (a) эффективное количество по меньшей мере одного соединения в соответствии с описанием и
- (b) фармацевтически приемлемый эксципиент.

Формы доставки фармацевтических композиций, содержащих одну или более единиц дозирования соединений, могут быть получены с использованием приемлемых фармацевтических эксципиентов и методик приготовления, известных в настоящее время или доступных специалистам в данной области в будущем. Композиции можно вводить с применением способов, обладающих признаками изобретения, приемлемым путем доставки, например перорально, парентерально, ректально, местно, через глаза или путем ингаляции. Способ доставки включает в себя немедленное высвобождение, регулируемое по времени высвобождение и замедленное высвобождение.

Препарат может быть представлен в форме таблеток, капсуловидных таблеток, желатиновых капсул, капсул, леденцов, саше, драже, порошков, гранул, пастилок, порошков для восстановления, жидких препаратов или суппозиториях. В некоторых вариантах осуществления композиции готовят для внутривенной инфузии, местного применения или перорального введения.

Для перорального введения соединения по описанию могут быть обеспечены в форме таблеток или капсул или в виде раствора, эликсира, эмульсии или суспензии. Суммарная суточная доза в размере от около 5 мг до 5 г в сутки, предпочтительно от около 10 до около 1000 мг в сутки, более предпочтительно от около 50 до около 500 мг в сутки может быть обеспечена дозированием один раз, два раза, три или четыре раза в сутки.

Таблетки для перорального применения могут включать в себя одно или более соединений согласно описанию в смеси с фармацевтически приемлемыми эксципиентами, такими как инертные разбавители, разрыхляющие агенты, связывающие агенты, смазывающие агенты, подсластители, ароматизирующие агенты, красящие агенты, суспендирующие агенты, красители и консервирующие агенты. Приемлемые инертные наполнители включают в себя карбонат натрия и кальция, фосфат натрия и кальция, лактозу, крахмал, сахар, глюкозу, метилцеллюлозу, стеарат магния, маннит, сорбит и т.п. Жидкие эксципиенты для перорального введения могут включать в себя этанол, глицерин, воду и т.п. Приемлемыми разрыхляющими агентами являются крахмал, поливинилпирролидон, крахмалгликолят натрия, микрокристаллическая целлюлоза и альгиновая кислота. Связывающие агенты могут включать в себя крахмал и желатин. Смазывающий агент, при его наличии, может представлять собой стеарат магния, стеариновую кислоту или тальк. При необходимости таблетки могут быть покрыты таким материалом, как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат, для отсрочки всасывания в желудочно-кишечном тракте, или они могут иметь кишечнорастворимое покрытие.

Капсулы для перорального введения могут включать в себя твердые и мягкие желатиновые капсулы. Для получения твердых желатиновых капсул соединения по описанию могут быть смешаны с твердым, полутвердым или жидким разбавителем. Мягкие желатиновые капсулы могут быть получены путем

смешивания соединения по описанию с водой, маслом, таким как арахисовое или оливковое масло, жидким парафином, смесью моноглицеридов и диглицеридов короткоцепочечных жирных кислот, полиэтиленгликолем 400 или пропиленгликолем.

Жидкости для перорального введения могут быть представлены в форме суспензий, растворов, эмульсий или сиропов, или они могут быть лиофилизированы или представлены в сухом виде для восстановления водой или другой приемлемой несущей средой перед применением. Такие жидкие композиции могут необязательно содержать фармацевтически приемлемые эксципиенты, такие как суспендирующие агенты (например, сорбит, метилцеллюлозу, альгинат натрия, желатин, гидроксипропилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, гель алюминия стеарата и т.п.); неводные несущие среды, например масло (например, миндальное масло или фракционированное кокосовое масло), пропиленгликоль, этиловый спирт или воду; консерванты (например, метил- или пропил-п-гидроксibenзоат или сорбиновую кислоту); смазывающие агенты, такие как лецитин; и при необходимости ароматизирующие или красящие агенты.

Соединения также можно вводить не пероральными путями. Например, композиции могут быть приготовлены для ректального введения в виде суппозитория. Для парентерального применения, включая внутривенное, внутримышечное, внутрибрюшинное или подкожное, соединения настоящего изобретения могут быть обеспечены в виде стерильных водных растворов или суспензий, буферизованных до соответствующего pH и изотоничности, или в виде подходящего для парентерального применения масла. Приемлемые водные несущие среды включают в себя раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Такие формы будут представлены в форме стандартной однократной дозы, такой как ампулы, автоматические инъекторы или одноразовые устройства для инъекций, в формах многократных доз, таких как флаконы, из которых может быть отобрана соответствующая доза, или в твердой форме, или в форме первичного концентрата, который может быть использован для приготовления составов для инъекций. Иллюстративные дозы для инфузии могут находиться в диапазоне от около 1 до 1000 мкг/кг/мин соединения, перемешанного с фармацевтическим носителем за время от нескольких минут до нескольких суток. Другие пути введения включают в себя, без ограничений, интрацеребральный, интравентрикулярный, интрацеребровентрикулярный, интратекальный, интрацистернальный, интраспинальный и/или периспинальный пути.

Для местного применения соединения могут быть смешаны с фармацевтическим носителем в концентрации от около 0,1 до около 10% лекарственного средства в несущей среде. В другом способе введения соединения по описанию могут быть использованы в виде пластыря с составом для трансдермальной доставки.

Соединения по описанию можно альтернативно вводить способами данного описания путем ингаляции через нос или рот, например составом в виде спрея, также содержащим приемлемый носитель, таким как аэрозоль или жидкий спрей.

Соединение А, формы I, II, ПА, ПБ, III, IV, V или VI отдельно или в комбинации друг с другом, соответственно используют для ингибирования рецептора колониестимулирующего фактора 1. В некоторых вариантах осуществления соединения А, формы I, II, ПА, ПБ, III, IV, V или VI, используют в способах лечения заболевания, представляющего собой по меньшей мере одно из остеопороза, болезни Паджета, ревматоидного артрита и других форм воспалительного артрита, остеоартрита, неудачного протезирования, остеолитической саркомы, миеломы или метастазирования опухоли в кость. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой ревматоидный артрит или рак, такой как метастаз рака в кость. В других вариантах осуществления соединения А, формы I, II, ПА, ПБ, III, IV, V или VI, используют для лечения заболевания, представляющего собой гломерулонефрит, воспалительное заболевание кишечника, саркоидоз, застойного обструктивного легочное заболевание, идиопатический легочный фиброз, астму, панкреатит, ВИЧ-инфекцию, псориаз, диабет, связанный с опухолью ангиогенез, возрастную макулярную дегенерацию, диабетическую ретинопатию, рестеноз, шизофрению или болезнь Альцгеймера. В дополнительных вариантах осуществления соединения А, формы I, II, ПА, ПБ, III, IV, V или VI, используют для лечения боли, включая боль в костях, вызванную метастазированием опухоли или остеоартритом, или висцеральную, воспалительную или нейрогенную боль. В других вариантах осуществления соединения А, формы I, II, ПА, ПБ, III, IV, V или VI, используют для лечения заболевания, представляющего собой рак яичника, рак матки, рак молочной железы, рак предстательной железы, рак легкого, рак толстой кишки, рак желудка или волосатоклеточный лейкоз. В других дополнительных вариантах осуществления соединения А, формы I, II, ПА, ПБ, III, IV, V или VI, используют для лечения или профилактики метастазирования рака яичника, рака матки, рака молочной железы, рака предстательной железы, рака легкого, рака толстой кишки, рака желудка или волосатоклеточного лейкоза. В других вариантах осуществления соединения А, формы I, II, ПБ, ПБ, III, IV, V или VI используют для лечения аутоиммунного заболевания, представляющего собой по меньшей мере одно из системной красной волчанки, ревматоидного артрита и других форм воспалительного артрита, псориаза, синдрома Шегрена, рассеянного склероза или увеита.

Представленные ниже примеры помогают понять настоящее изобретение и никоим образом не подразумевают и не должны рассматриваться как ограничивающие изобретение, представленное в приведенной ниже формуле изобретения.

Примеры

Порошковую рентгеновскую дифракцию (XRPD) выполняли с использованием рентгеновского дифрактометра (Philips Model X'Pert PRO PW3040), оснащенного детектором X'Celerator и откалиброванным многослойным параболическим рентгеновским зеркалом. Пробу сканировали от 3 до 40° с шагом 0,0165° 2 θ и временем на шаг 48,260 с. Параметры напряжения и тока на рентгеновской трубке составляли соответственно 45 кВ и 40 мА. Пробу насаживали на держатель с нулевым фоном и сканировали при комнатных значениях температуры и относительной влажности.

Специалисту в данной области будет понятно, что дифрактограммы и положения пиков, как правило, по существу не зависят от используемого дифрактометра и того, использовался ли какой-либо конкретный способ калибровки. Как правило, положения пиков могут отличаться на величину около $\pm 0,2^\circ 2\theta$ или менее. Интенсивности (и относительные интенсивности) каждого конкретного дифракционного пика могут также изменяться в зависимости от различных факторов, включая, без ограничений, размер частиц, ориентацию, чистоту пробы и т.д. Однако специалист в данной области сможет установить различия между формами I, II, ПА, ПВ, III, IV, V и VI соединения А.

Термические анализы проводили с использованием прибора для ДСК производства ТА, модель Q1000. Пробу обрабатывали в открытой алюминиевой чаше. В качестве эталона использовали пустую алюминиевую чашу. Пробу сканировали от 25 до 300°C с запрограммированной скоростью нагрева 10°C/мин. Общую потерю массы пробы получали с использованием прибора для ТГА производства ТА, модель Q5000. Пробу помещали в тарированную алюминиевую чашу, автоматически взвешивали и ставили в печь для ТГА. Пробу сканировали от 25 до 300°C со скоростью нагрева 10°C/мин с продувкой пробы азотом 25 мл/мин и балансировочной азотной продувкой 10 мл/мин.

Анализ поглощения влаги выполняли с использованием системы Hiden Isochema, модель IGAsorp. Пробу обрабатывали в сетчатом тигле из нержавеющей стали. Пробу первоначально высушивали при 60°C в течение 30 мин и впоследствии оценивали профиль влажности, отслеживая адсорбцию/десорбцию пара в диапазоне относительной влажности от 0 до 90% при 25°C. Профиль влажности состоял из 2 циклов адсорбции/десорбции пара.

Пример 1. Синтез формы I соединения А

Хлористоводородную соль соединения А получали, как описано в патенте США № 8497376. К хлористоводородной соли соединения А (около 10 г) добавляли воду (150 мл). Образовавшийся раствор перемешивали с помощью мешалки. Через несколько дней раствор фильтровали под вакуумом с использованием стеклянного фильтра Бюхнера до удаления большей части воды. Далее на поверхность осадка подавали поток газа N₂ в течение около 1 ч для достижения полного удаления растворителя. Стеклянный фильтр взвешивали до и после фильтрации и фиксировали чистую массу.

Часть осадка анализировали с использованием XRD, и результаты подтвердили превращение соли в свободное основание, форму I соединения А. Стеклянный фильтр помещали в вакуумную печь при 60°C на ночь для достижения полного высыхания, пока не была получена постоянная масса. Выделенное твердое вещество (форма I соединения А в виде свободного основания) характеризовали с использованием XRPD, ДСК, ТГА и ДСП.

Выделенное твердое вещество (соединение А в виде свободного основания) представляло собой белое кристаллическое твердое вещество, гигроскопическое и нерастворимое в воде, как было определено методами Фармакопей США. Выделенное твердое вещество продемонстрировало спектр XRPD, соответствующий соединению А, форме I, имеющий резкие и интенсивные отражения, указывающие на кристаллическую форму (как показано на фиг. 10). XRD для формы I соединения А отличалась от XRD пробы соли HCl соединения А (например, фиг. 15). Спектр ДСК выделенного твердого вещества (соединение А, форма I) демонстрировал широкий эндотермический пик вплоть до 110°C из-за потери воды с поверхности, за которой следовало плавление с начальной и пиковой температурами 187,5 и 204,6°C соответственно и теплотой плавления 56,2 Дж/г (как показано на фиг. 11). Этот спектр также отличался от спектра ДСК соли HCl соединения А, как показано на фиг. 16. Термогравиметрический анализ выделенного твердого вещества (соединение А, форма I) продемонстрировал двухэтапную потерю массы 0,9% в диапазоне от комнатной температуры (КТ, около 20°C) до 182°C (эквивалентно 0,23 моль воды) из-за потери воды с поверхности, и 0,5% в диапазоне между 182 и 219°C из-за плавления/разложения (как показано на фиг. 12). Этот спектр также отличался от спектра ТГА соли HCl соединения А (например, фиг. 17).

ДСП выделенного твердого вещества (соединение А, форма I) показала гигроскопичность с адсорбцией влаги 41,8% при относительной влажности (ОВ) вплоть до 90%. Изолированное твердое вещество (соединение А, форма I) также демонстрировало небольшой гистерезис и сохраняло 1,8% влаги (эквивалентно 0,47 моль воды, полугидратная форма) в конце второго цикла сорбции/десорбции влаги (как показано на фиг. 13). Сравнение XRPD анализа выделенного твердого вещества (до ДСП) и твердого остатка после ДСП показало, по существу, сходную дифрактограмму всего с одним дополнительным пиком на 6,7 2 θ (фиг. 14), и это показывает, что кристаллическая форма при циклических испытаниях на влагостойкость не изменялась. Спектр ДСП отличался от спектра ДСП соли HCl соединения А, как показано

на фиг. 18.

Пример 2. Синтез форм II, IIA, IIB, III, IV, V и VI соединения А

Автоматизированный отбор находящихся в твердом состоянии форм соединения А проводили с использованием бинарной системы растворителей. Отсеивающие эксперименты включали набор из 13 растворителей (вода, метанол, этанол, ацетон, ацетонитрил, изопропиловый спирт, этилацетат, толуол, тетрагидрофуран (ТГФ), дихлорметан, 2-бутанон (МЭК), 1-бутанол и гептан) в условиях медленного выпаривания для кристаллизации. В частности, получали насыщенные растворы соединения А (полученного, как описано в примере 1 выше) в 13 разных растворителях, добавляя твердый порошок соединения А, формы I (50 мг, получен, как описано в примере 1 выше) и выбранный растворитель во флаконы объемом 20 мл. Полученные растворы перемешивали и нагревали до 40°C. Все препараты растворились быстро, за исключением растворения в воде, толуоле и гептане. В табл. 1 приведено краткое описание видимой растворимости соединения А, формы I, в указанных растворителях.

Таблица 1

Системы растворителей	Объем растворителя (мл)	Растворимость (мг/мл)	Видимая растворимость
Вода	10	Н/П	Суспензия
Метанол	10	> 5	Растворение
Этанол	10	> 5	Растворение
Ацетон	10	> 5	Растворение
Ацетонитрил	10	> 5	Растворение
IPA	10	> 5	Растворение
Этилацетат	10	> 5	Растворение
Толуол	10	Н/П	Суспензия
ТГФ	10	> 5	Растворение
Дихлорметан	10	> 5	Растворение
Метилэтилкетон (МЭК)	10	> 5	Растворение
Гептан	10	Н/П	Суспензия
1-бутанол	10	> 5	Растворение

Впоследствии растворы фильтровали через фильтровальный картридж 0,2 мкм из ПТФЭ и дозировали в 91 лунку 96-луночного планшета со стеклянными флаконами объемом 1 мл, суммарным объемом 900 мкл (50:50), используя систему Gilson Liquid Handling System, и давали отстояться в закрытом виде в течение ночи в комнатных условиях. На следующий день крышку сняли и раствору давали выпариться в течение ночи. После выпаривания все твердые остатки характеризовали с использованием рентгеновской порошковой дифракции (XRPD), дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) и термогравиметрического анализа (ТГА).

В табл. 2 приведено краткое описание содержимого каждой из 91 лунки (5 лунок были пустыми) и кристаллической формы соединения А для каждого выделенного остатка.

Таблица 2

#	Растворитель 1	Растворитель 2	Кристаллическая форма выделенного остатка
1	Вода	Вода	Н/П
2	Вода	Метанол	I
3	Вода	Этанол	I
4	Вода	Ацетон	I
5	Вода	Ацетонитрил	I
6	Вода	IPA	I
7	Вода	Этилацетат	IV
8	Вода	Толуол	IIB
9	Вода	ТГФ	II
10	Вода	Дихлорметан	I
11	Вода	МЭК	II
12	Вода	1-бутанол	I
13	Вода	Гептан	Н/П
14	Метанол	Метанол	III
15	Метанол	Этанол	II
16	Метанол	Ацетон	II
17	Метанол	Ацетонитрил	III
18	Метанол	IPA	III
19	Метанол	Этилацетат	IV
20	Метанол	Толуол	IIA
21	Метанол	ТГФ	IV

22	Метанол	Дихлорметан	I
23	Метанол	МЭК	II
24	Метанол	1-бутанол	I
25	Метанол	Гептан	III
26	Этанол	Этанол	ЧК
27	Этанол	Ацетон	II
28	Этанол	Ацетонитрил	III
29	Этанол	ГРА	I
30	Этанол	Этилацетат	III
31	Этанол	Толуол	III
32	Этанол	ТГФ	III
33	Этанол	Дихлорметан	I
34	Этанол	МЭК	II
35	Этанол	1-бутанол	I
36	Этанол	Гептан	IIA
37	Ацетон	Ацетон	IIA
38	Ацетон	Ацетонитрил	IIA
39	Ацетон	ГРА	II
40	Ацетон	Этилацетат	II
41	Ацетон	Толуол	IIA
42	Ацетон	ТГФ	IIA
43	Ацетон	Дихлорметан	II
44	Ацетон	МЭК	II
45	Ацетон	1-бутанол	IIA
46	Ацетон	Гептан	IIA
47	Ацетонитрил	Ацетонитрил	II
48	Ацетонитрил	ГРА	IIA
49	Ацетонитрил	Этилацетат	II
50	Ацетонитрил	Толуол	IIB
51	Ацетонитрил	ТГФ	IIA
52	Ацетонитрил	Дихлорметан	IIB
53	Ацетонитрил	МЭК	II
54	Ацетонитрил	1-бутанол	I
55	Ацетонитрил	Гептан	II
56	ГРА	ГРА	V
57	ГРА	Этилацетат	II
58	ГРА	Толуол	II
59	ГРА	ТГФ	II
60	ГРА	Дихлорметан	V
61	ГРА	МЭК	II
62	ГРА	1-бутанол	I
63	ГРА	Гептан	IV
64	Этилацетат	Этилацетат	II
65	Этилацетат	Толуол	II
66	Этилацетат	ТГФ	II
67	Этилацетат	Дихлорметан	IV
68	Этилацетат	МЭК	II
69	Этилацетат	1-бутанол	I
70	Этилацетат	Гептан	IIB
71	Толуол	Толуол	IIB
72	Толуол	ТГФ	IIB
73	Толуол	Дихлорметан	IIB
74	Толуол	МЭК	II
75	Толуол	1-бутанол	II
76	Толуол	Гептан	II
77	ТГФ	ТГФ	II
78	ТГФ	Дихлорметан	II
79	ТГФ	МЭК	II
80	ТГФ	1-бутанол	I
81	ТГФ	Гептан	IIB
82	Дихлорметан	Дихлорметан	II
83	Дихлорметан	МЭК	II
84	Дихлорметан	1-бутанол	I
85	Дихлорметан	Гептан	IIB
86	МЭК	МЭК	VI
87	МЭК	1-бутанол	I
88	МЭК	Гептан	IIA
89	1-бутанол	1-бутанол	Н/П
90	1-бутанол	Гептан	Н/П
91	Гептан	Гептан	Н/П

Н/П=не применимо

ЧК=частично кристаллический

В табл. 3А представлен перечень пиков для XRPD соединения А, формы I (см. также фиг. 1).

Таблица 3А

Позиция [2θ]	Относительная интенсивность [%]
6,1	100,0
9,2	53,6
9,4	16,5
10,2	2,0
12,7	18,4
14,6	7,8
15,1	28,0
15,7	10,4
16,2	4,1
16,4	8,5
17,6	4,8
17,8	4,9
18,4	13,4
19,0	5,4
19,9	2,1
20,3	2,6
21,2	2,4
22,0	3,4
24,5	5,1
25,0	2,1
25,4	3,2
26,3	3,0
27,2	2,1

В табл. 3В представлен перечень пиков для XRPD соединения А, формы II (см. также фиг. 2).

Таблица 3В

Позиция [2θ]	Относительная интенсивность [%]
6,3	100,0
7,3	5,9
11,5	6,0
12,6	3,0
14,0	2,5
14,6	2,3
17,0	12,4
18,3	5,6
18,8	3,9
22,1	2,2
23,0	4,7
28,5	2,7

В табл. 3С представлен перечень пиков для XRPD соединения А, формы IА (см. также фиг. 3).

Таблица 3С

Позиция [2θ]	Относительная интенсивность [%]
5,7	5,0
5,9	9,8
6,4	100,0
7,3	7,6
7,4	6,7
11,5	7,2
12,6	3,0
14,1	10,2
14,6	7,7
17,1	31,6
18,3	10,9
18,9	14,6
19,3	7,6
20,2	3,3
22,1	3,0
23,0	19,8
25,3	3,5
29,3	4,2

В табл. 3D представлен перечень пиков для XRPD соединения А, формы IIB (см. также фиг. 4).

Таблица 3D

Позиция [2θ]	Относительная интенсивность [%]
6,3	100,0
12,6	3,2
14,0	1,5
18,9	8,6
25,2	1,8

В табл. 3E представлен перечень пиков для XRPD соединения А, формы III (см. также фиг. 5).

Таблица 3E

Позиция [2θ]	Относительная интенсивность [%]
4,6	22,1
6,3	100,0
6,8	23,2
7,4	7,7
9,1	19,4
11,7	8,0
12,6	9,1
17,1	15,0
18,1	6,1
19,4	3,7
23,0	8,7
28,5	15,9

В табл. 3F представлен перечень пиков для XRPD соединения А, формы IV (см. также фиг. 6).

Таблица 3F

Позиция [$^{\circ}2\theta$]	Относительная интенсивность [%]
3,5	3,1
6,3	100,0
6,6	29,1
6,9	44,0
7,3	10,1
11,7	8,0
12,6	2,3
13,2	2,5
13,7	2,5
14,1	2,5
14,6	3,6
17,1	12,1
18,3	7,4
18,9	3,7
20,2	3,7
20,7	2,2
22,0	2,5
23,0	5,4

В табл. 3G представлен перечень пиков для XRPD соединения А, формы V (см. также фиг. 7).

Таблица 3G

Позиция [$^{\circ}2\theta$]	Относительная интенсивность [%]
5,3	5,0
6,3	100,0
7,4	13,5
11,5	8,0
11,7	8,7
12,6	3,5
13,3	3,0
14,0	3,3
14,7	4,6
17,0	17,6
18,3	9,7
18,9	4,2
19,2	2,7
20,2	5,5
22,1	3,2
23,0	7,3

В табл. 3H представлен перечень пиков для XRPD соединения А, формы VI (см. также фиг. 8).

Таблица 3Н

Позиция [2θ]	Относительная интенсивность [%]
5,7	100,0
6,3	1,9
6,7	3,5
7,3	7,7
8,8	4,1
10,8	11,8
11,4	17,4
13,2	8,1
14,0	6,6
15,4	3,0
15,7	5,2
16,1	2,4
17,1	13,5
17,5	2,1
18,0	4,9
18,4	2,2
19,2	8,8
20,8	2,4
24,7	2,3
25,5	1,9

Пример 3. Исследования суспензии

Небольшие количества насыщенных растворов соединения А, формы I (полученные, как описано в примере 1 выше) в органических растворителях, указанных в примере 2, кроме воды, толуола и гептана, получали, как описано ниже. Соединение А, форму I (5-10 мг) помещали во флаконы для ВЭЖХ объемом 2 мл и добавляли выбранный растворитель (50 мкл). Полученные суспензии перемешивали при 300 об/мин вплоть до 1 дня. В сроки 1 ч и 1 день пробу каждой суспензии помещали в держатель пробы для XRPD и выпаривали растворитель в комнатных условиях для выделения твердого остатка, который впоследствии анализировали методом рентгеновской порошковой дифракции. В табл. 4 приведены условия получения суспензий и выделенные кристаллические формы, определенные XRPD.

Таблица 4

Системы суспензии	Насыщенный концентрат (мг/мл)	Форма по XRPD Через 1 ч и 1 день
Метанол	80	I
Этанол	110	I
Ацетон	130	I
Ацетонитрил	80	I
IPA (изопропилацетат)	95	I
Этилацетат	120	I
ТГФ (тетрагидрофуран)	420	II
ДХМ (дихлорметан)	210	III
1-бутанол	90	I

Данные результаты показывают, что анализ твердых веществ, выделенных из всех суспензий с растворителями, кроме ТГФ и ДХМ, методом порошковой рентгенограммы демонстрирует XRPD дифрактограмму, соответствующую форме I. Результаты показывают, что кристаллическая форма не изменилась после 1 ч суспендирования во всех растворителях, кроме ТГФ и ДХМ, как указано XRPD. XRPD анализ твердых остатков суспензии в ТГФ показал диаграмму, сходную с формой II, и эта диаграмма не изменилась спустя 1 день. XRPD анализ твердых остатков суспензии в дихлорметане показал диаграмму, которая не была сходна ни с одной из форм свободных оснований и не изменилась спустя 1 день.

Пример 4.

Сравнительные исследования суспензии соединения А, форм II, IIA, IIB, III, IV, V и VI, проводили при КТ (комнатная температура, около 20°C) и при 50°C в воде. Суспензию отслеживали при комнатной температуре в течение длительного периода времени, используя XRPD (суспензию отбирали в выбранные моменты времени, пробу помещали на держатель пробы для XRPD, давали растворителю испариться в комнатных условиях для выделения остатка и проводили XRPD для этого остатка) и наблюдали

полное превращение в форму I, которое произошло через 3 дня. Через 2 дня небольшую часть суспензии перенесли в условия 50°C и анализировали, используя порошковую рентгеновскую дифракцию после суспендирования при 50°C в течение 2 ч (пробу суспензии помещали на держатель пробы для XRPD, давали растворителю испариться в комнатных условиях для выделения остатка и проводили XRPD для этого остатка). В течение 2 ч нагревания произошло полное превращение в форму I.

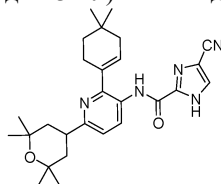
На основании приведенных результатов предполагается, что форма I является наиболее термодинамически стабильным полиморфом, как указано данными сравнительного суспендирования.

Описания каждого патента, патентной заявки и публикации, цитируемой или описанной в этом документе, полностью включены в настоящий документ путем ссылки.

Специалистам в данной области будет очевидно, что предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения допускают множество изменений и модификаций и что такие изменения и модификации могут быть сделаны без отклонения от сущности изобретения. Таким образом, предполагается, что прилагаемые пункты формулы изобретения включают все такие эквивалентные вариации, которые соответствуют истинной сущности и объему настоящего изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Кристаллическая форма 4-циано-N-(2-(4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)-6-(2,2,6,6-тетраметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиридин-3-ил)-1Н-имидазол-2-карбоксамида (соединение А)



Соединение А,

где кристаллическая форма представляет собой соединение А, форму I, которое характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при следующих значениях $2\theta \pm 0,2^\circ$: 2θ : 6,1, 9,2, 9,4, 12,7, 15,1, 15,7 и 18,4°.

2. Кристаллическая форма по п.1, представляющая собой соединение А, форму I, причем порошковая рентгеновская дифрактограмма дополнительно содержит один или более пиков при следующих значениях $2\theta \pm 0,2^\circ$: 2θ : 14,6, 16,4 или 19,0.

3. Кристаллическая форма по любому одному из пп.1 или 2, представляющая собой соединение А, форму I, дополнительно характеризующуюся термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, имеющей пиковую температуру эндотермической реакции около 204,6°C.

4. Кристаллическая форма по любому одному из пп.1-3, представляющая собой соединение А, форму I, дополнительно характеризующуюся порошковой рентгеновской дифрактограммой, как показано на фиг. 1.

5. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму по любому одному из предшествующих пунктов и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

6. Способ ингибирования рецептора колониестимулирующего фактора-1 у субъекта, включающий введение указанному субъекту кристаллической формы по любому одному из пп.1-4.

7. Способ лечения заболевания, представляющего собой по меньшей мере одно из остеопороза, болезни Паджета, ревматоидного артрита и других форм воспалительного артрита, остеоартрита, неудачного протезирования, остеолитической саркомы, миеломы или метастазирования опухоли в кость у субъекта, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества кристаллической формы по любому одному из пп.1-4.

8. Способ по п.7, в котором указанное заболевание представляет собой ревматоидный артрит или рак.

9. Способ по п.7 или 8, в котором указанное заболевание представляет собой метастазирование рака в кость.

10. Способ лечения заболевания, представляющего собой по меньшей мере одно из гломерулонефрита, воспалительного заболевания кишечника, саркоидоза, застойного обструктивного легочного заболевания, идиопатического легочного фиброза, астмы, панкреатита, ВИЧ-инфекции, псориаза, диабета, связанного с опухолью ангиогенеза, возрастной макулярной дегенерации, диабетической ретинопатии, рестеноза, шизофрении и болезни Альцгеймера у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества кристаллической формы по любому одному из пп.1-4.

11. Способ лечения боли, включающей боль в костях, вызванную метастазированием опухоли или остеоартритом, или висцеральную, воспалительную или нейрогенную боль у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества кристаллической формы по любому одному из пп.1-4.

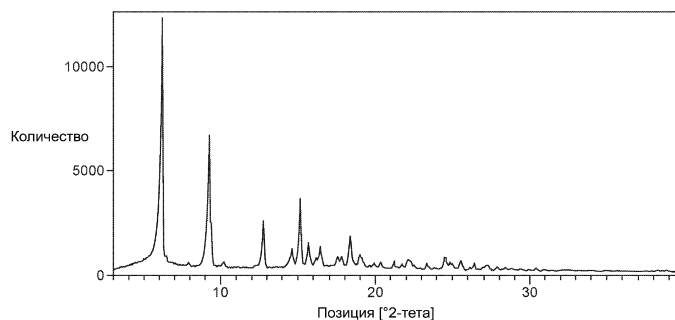
12. Способ лечения заболевания, представляющего собой рак яичника, рак матки, рак молочной же-

лезы, рак предстательной железы, рак легкого, рак толстой кишки, рак желудка или волосатоклеточный лейкоз у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества кристаллической формы по любому одному из пп.1-4.

13. Способ лечения или профилактики метастазирования рака яичника, рака матки, рака молочной железы, рака предстательной железы, рака легкого, рака толстой кишки, рака желудка или волосатоклеточного лейкоза у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества кристаллической формы по любому одному из пп.1-4.

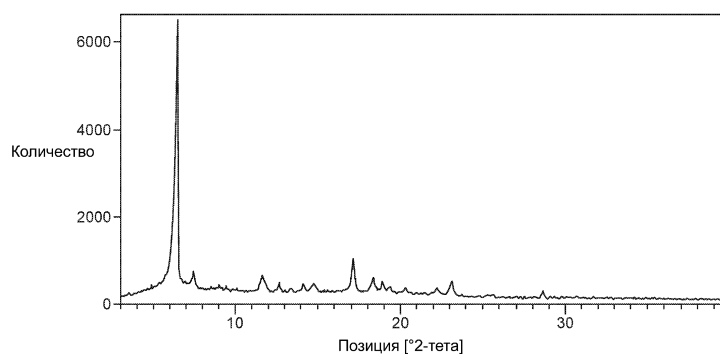
14. Способ лечения аутоиммунного заболевания, представляющего собой по меньшей мере одно из системной красной волчанки, ревматоидного артрита и других форм воспалительного артрита, псориаза, синдрома Шегрена, рассеянного склероза или увеита у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества кристаллической формы по любому одному из пп.1-4.

Дифрактограмма XRPD соединения А, формы I



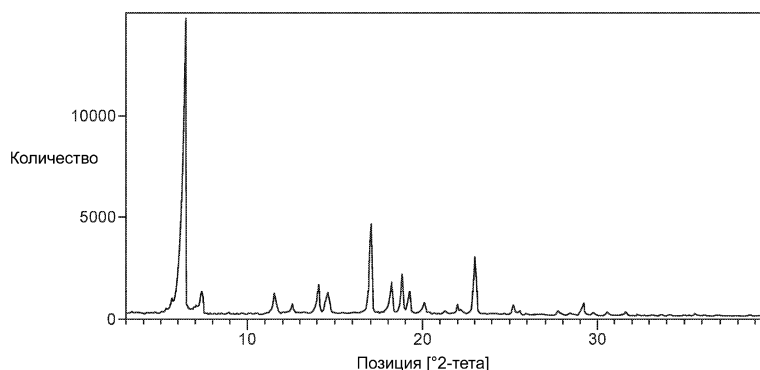
Фиг. 1

Дифрактограмма XRPD соединения А, формы II



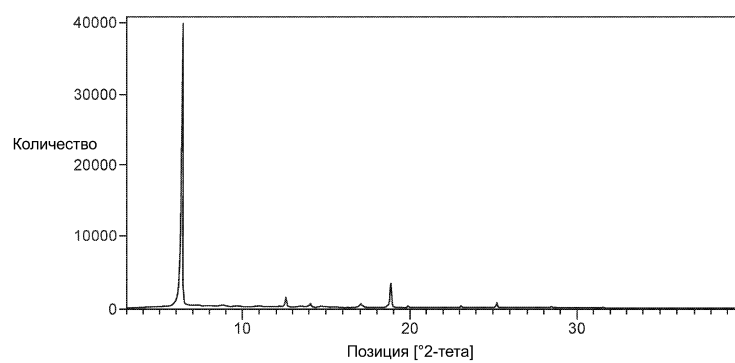
Фиг. 2

Дифрактограмма XRPD соединения А, формы IIA



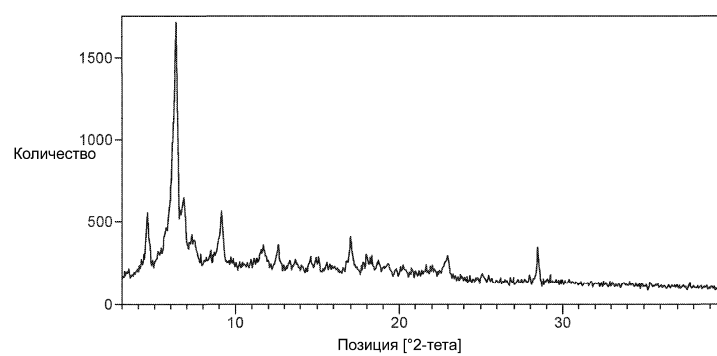
Фиг. 3

Дифрактограмма XRPD соединения А, формы IIB



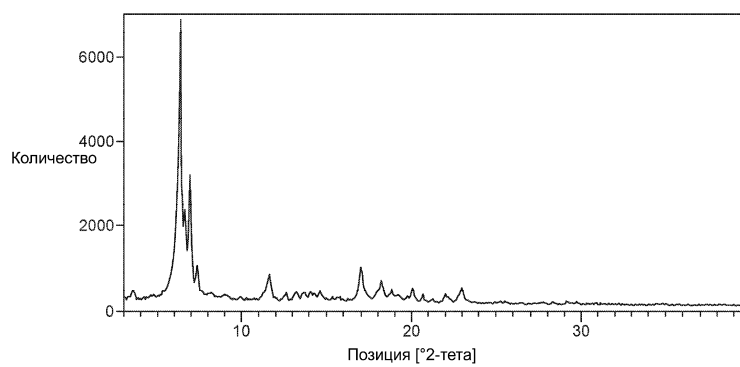
Фиг. 4

Дифрактограмма XRPD соединения А, формы III



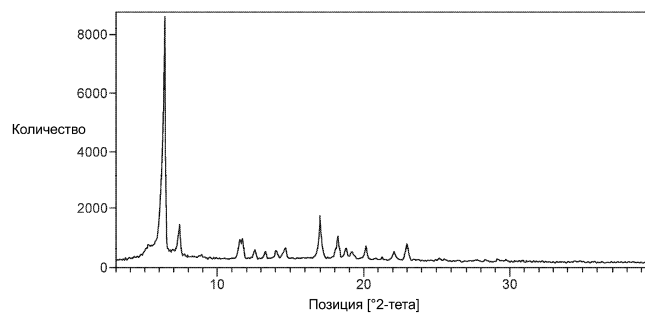
Фиг. 5

Дифрактограмма XRPD соединения А, формы IV



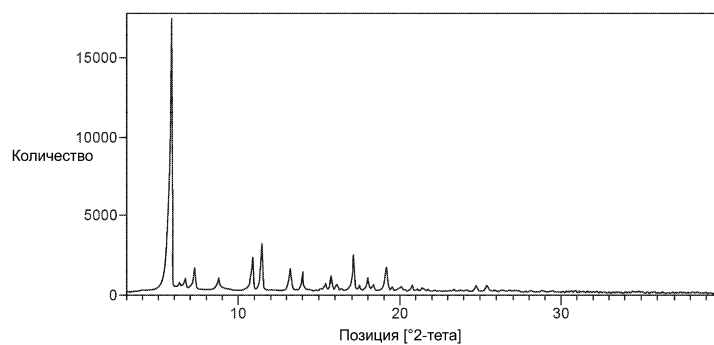
Фиг. 6

Дифрактограмма XRPD соединения А, формы V



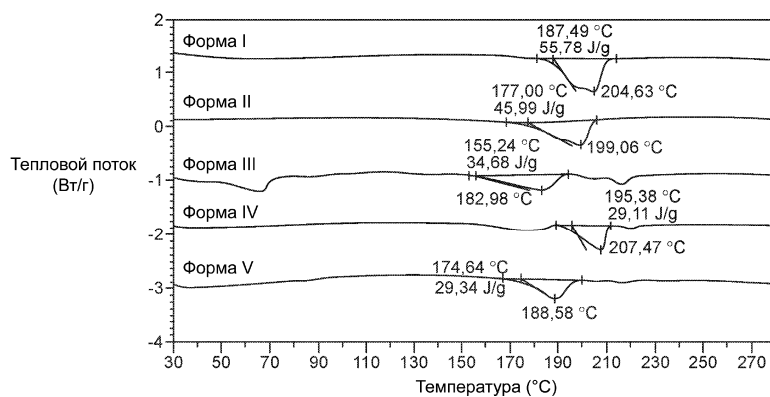
Фиг. 7

Дифрактограмма XRPD соединения А, формы VI



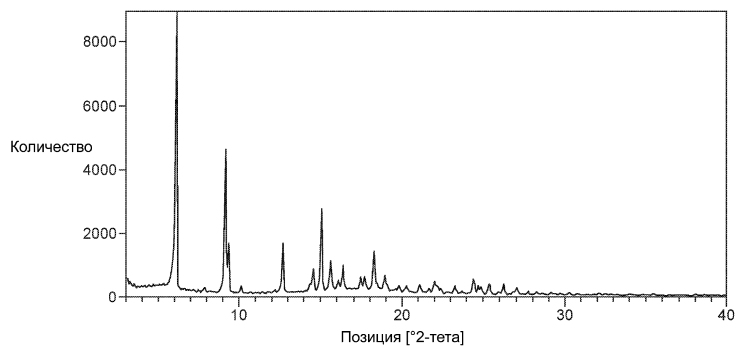
Фиг. 8

Термограммы ДСК соединения А, формы I–V



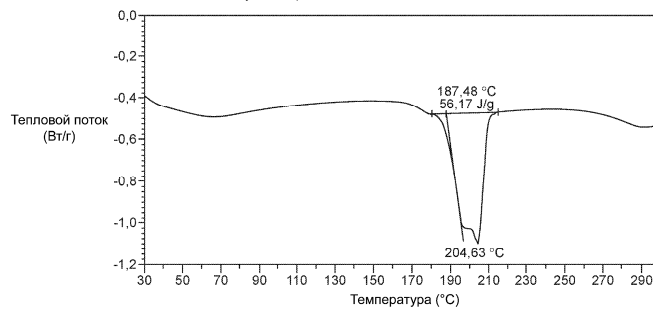
Фиг. 9

Дифрактограмма XRPD соединения А, формы I, полученной суспендированием соли HCl соединения А в воде

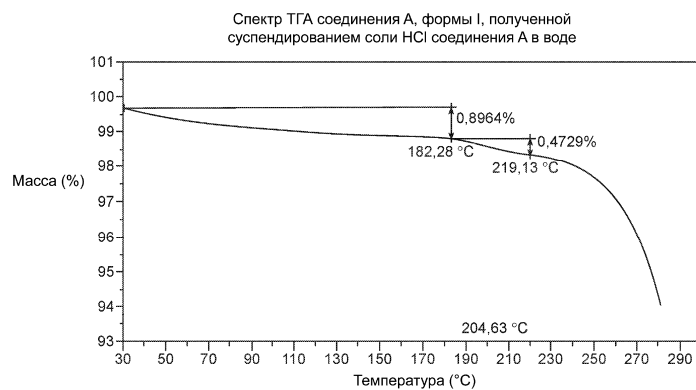


Фиг. 10

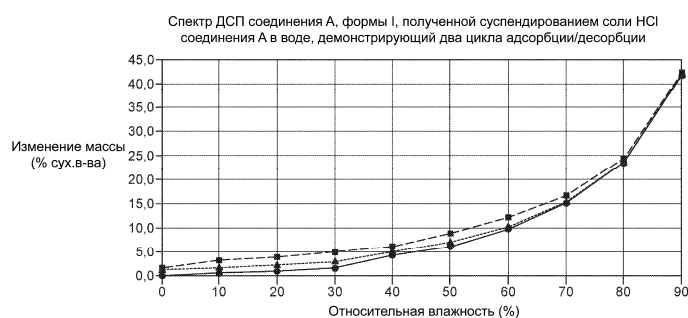
Термограммы ДСК соединения А, формы I, полученной суспендированием соли HCl соединения А в воде



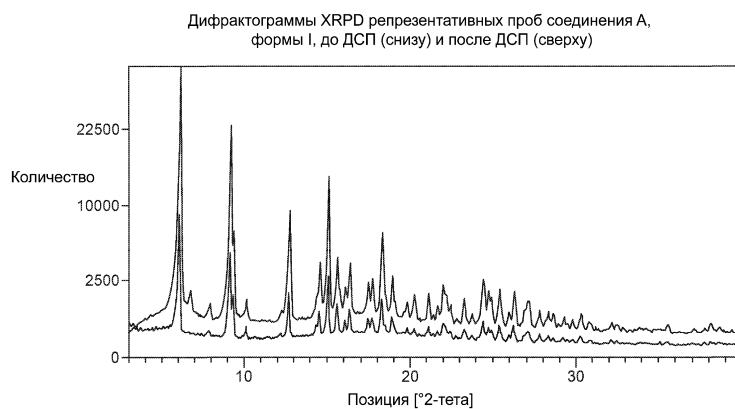
Фиг. 11



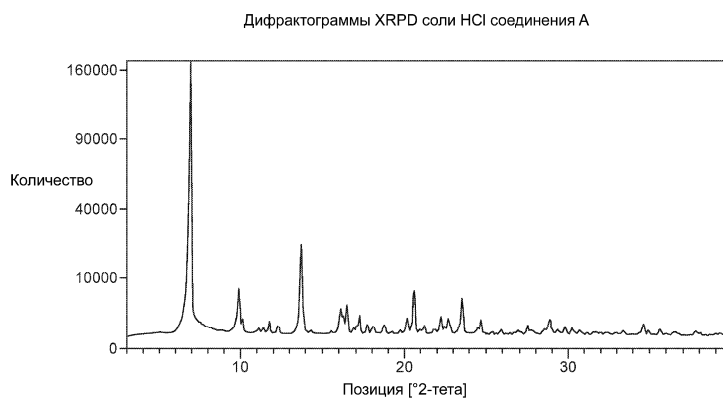
Фиг. 12



Фиг. 13

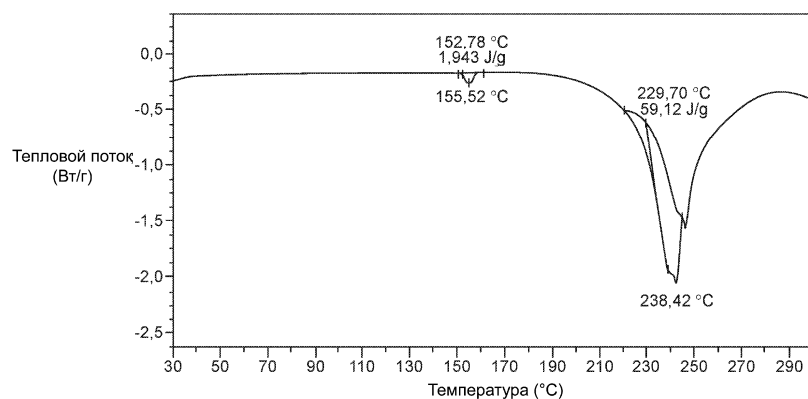


Фиг. 14



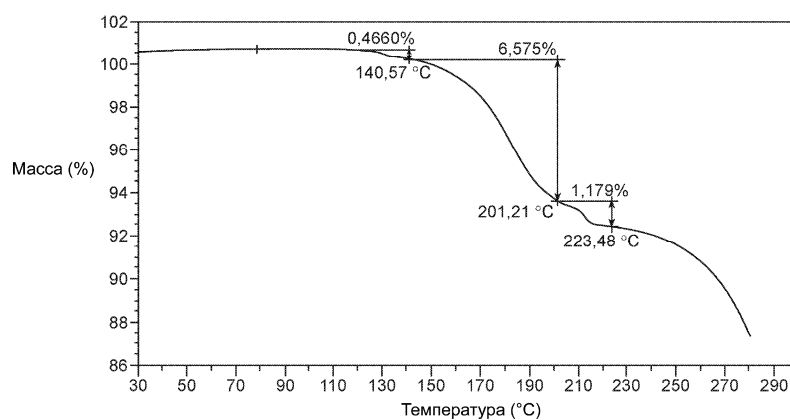
Фиг. 15

Термограмма ДСК соли HCl соединения А



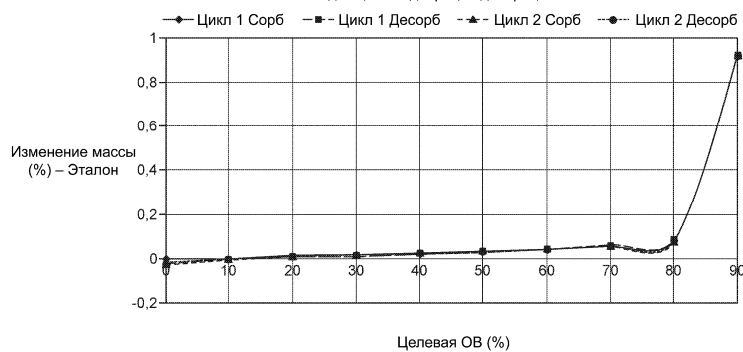
Фиг. 16

Спектр ТГА соли HCl соединения А



Фиг. 17

Спектр ДСП соли HCl соединения А, демонстрирующий два цикла адсорбции/десорбции



Фиг. 18



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

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