

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **041566**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.11.07

(21) Номер заявки
201991977

(22) Дата подачи заявки
2018.02.27

(51) Int. Cl. **C07D 403/12** (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)

(54) НОВЫЕ КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ 1-(4-([6-АМИНО-5-(4-ФЕНОКСИ-ФЕНИЛ)-ПИРИМИДИН-4-ИЛАМИНО]-МЕТИЛ)-ПИПЕРИДИН-1-ИЛ)-ПРОПЕНОНА

(31) 62/463,913; 62/528,238

(32) 2017.02.27; 2017.07.03

(33) US

(43) 2020.03.04

(86) PCT/EP2018/054741

(87) WO 2018/154131 2018.08.30

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
МЕРК ПАТЕНТ ГМБХ (DE)

(72) Изобретатель:
**Беккер Аксель (DE), Пома Марко,
Бурины Эдоардо (IT), Заль Кристоф,
Тойеркорн Ведад (DE)**

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

(56) WO-A2-2012170976

CAIRA M R ED - MONTCHAMP
JEAN-LUC: "CRYSTALLINE POLYMORPHISM
OF ORGANIC COMPOUNDS", TOPICS IN
CURRENT CHEMISTRY; [TOPICS IN CURRENT
CHEMISTRY], SPRINGER, BERLIN, DE, vol.
198, 1 January 1998 (1998-01-01), pages
163-208, XP001156954, ISSN: 0340-1022, DOI:
10.1007/3-540-69178-2_5 page 165 - page 166
Chapter 3.1

SERAJUDDIN ET AL: "Salt formation
to improve drug solubility", ADVANCED
DRUG DELIVERY REVIEWS, ELSEVIER,
AMSTERDAM, NL, vol. 59, no. 7, 24 August 2007
(2007-08-24), pages 603-616, XP022211982, ISSN:
0169-409X, DOI: 10.1016/J.ADDR.2007.05.010
Introduction

(57) Данное изобретение относится к твердой форме 1-(4-{[6-Амино-5-(4-феноксифенил)-пиримидин-4-иламино]-метил}-пиперидин-1-ил)-пропенона или его фармацевтически приемлемым солям, применимым в качестве ВТК ингибиторов.

B1

041566

041566 B1

Родственная заявка

Данная заявка испрашивает приоритет предварительных заявок США 62/463,913, поданной 27 февраля, 2017 и 62/528,238, поданной 3 июля, 2017, содержания которых включены в полном объеме посредством ссылки.

Область техники изобретения

Данное изобретение относится к твердым формам 1-(4-{{6-Амино-5-(4-фенокси-фенил)-пиримидин-4-иламино}}-метил}-пиперидин-1-ил)-пропенона (соединение 1) в значительной степени в кристаллической форме или аморфной форме, его фармацевтическим композициям, и способам лечения ими. Данное изобретение относится к малонатным, сукцинатным, оксалатным, фумаратным, малеатным, малатным и цитратным солям 1-(4-{{6-Амино-5-(4-фенокси-фенил)-пиримидин-4-иламино}}-метил}-пиперидин-1-ил)-пропенона (соединение 1), а также к твердым формам указанных солей, в значительной степени в кристаллической форме, их фармацевтическим композициям, и способам лечения ими.

Предпосылка создания изобретения

Протеинкиназы образуют одно из наибольших семейств человеческих ферментов и регулируют много разных сигнальных процессов путем добавления фосфатных групп к белкам (Т. Hunter, Cell 1987 50:823-829). В особенности, тирозинкиназы фосфорилируют белки на фенольных участках тирозинового остатка. Семейство тирозинкиназ включает участников, которые регулируют рост клеток, миграцию и дифференциацию. Ненормальная активность киназ наблюдается при различных заболеваниях человека, включая рак, аутоиммунные и воспалительные заболевания. Поскольку протеинкиназы находятся среди ключевых регуляторов сигнальной системы клетки, они обеспечивают мишень для модуляции клеточной функции низкомолекулярными ингибиторами киназ и, таким образом, создаются лекарства-мишени. В дополнение к лечению заболеваний, опосредованных киназой, селективные и эффективные ингибиторы активности киназы также применяются для исследования процессов сигнальной системы клетки и идентификации других клеточных мишеней в медицинских интересах. Есть хорошее свидетельство, что В-клетки играют ключевую роль в патогенезе аутоиммунных и/или воспалительных заболеваний. Лекарства на основе белков, которые истощают В-клетки, такие как Rituxan, являются эффективными против воспалительных заболеваний управляемых аутоантителами, таких как ревматоидный артрит (Rastetter et al. Annu Rev Med 2004 55:477). Более того ингибиторы протеинкиназ, которые играют роль в активации В-клеток могут быть пригодными как лекарства для патологии заболевания, активируемого В-клетками, такой как продуцирование аутоантител.

Передача сигнала через рецептор В-клеток (BCR - B-cell receptor) регулирует диапазон откликов В-клеток, включая пролиферацию и дифференциацию в клетках, производящих созревшие антитела. BCR представляет собой ключевую точку регуляции для активности В-клеток и аномальная передача сигнала может вызывать нерегулируемую пролиферацию В-клеток и образование патогенных аутоантител, которые приводят к множеству аутоиммунных и/или воспалительных заболеваний. Тирозинкиназа Брутона (ВТК) представляет собой киназу, несвязанную с BCR, то есть расположенную ближе к мембране и непосредственно ниже от BCR. Нехватка ВТК может проявляться блокированием передачи сигнала BCR и поэтому ингибирование ВТК может быть полезным терапевтическим подходом для блокирования процессов заболеваний, активируемых В-клетками. Также сообщалось, что ВТК играет роль в апоптозе (Islam and Smith Immunol. Rev. 2000 178:49,) и таким образом ингибиторы ВТК должны быть полезными для лечения определенных В-клеточных лимфом и лейкозием (Feldhahn et al. J. Exp. Med. 2005 201:1837).

ВТК является членом семейства Тес тирозинкиназ, и проявляет себя как критический регулятор развития незрелых В-клеток и активации зрелых В-клеток и их живучести (Khan et al. Immunity 1995 3:283; Ellmeier et al. J. Exp. Med. 2000 192:1611). Мутация ВТК в людях приводит к условию агаммаглобулинемии, сцепленной с X-хромосомой (XLA) (обзор сделан у Rosen et al. New Eng. J. Med. 1995 333:431 и Lindvall et al. Immunol. Rev. 2005 203:200). Эти пациенты являются иммунодефицитными и демонстрируют нарушенное созревание В-клеток, сниженные иммуноглобулин и периферийные уровни В-клеток, уменьшенные иммунные отклики независимые от Т-клеток, а также ослабленную мобилизацию кальция вследствие стимуляции BCR.

Доказательства в пользу роли ВТК в аутоиммунных и воспалительных заболеваниях также обеспечены ВТК-дефицитными мышинными моделями. В доклинических мышинных моделях систематической красной волчанки (SLE), ВТК-дефицитные мыши показывают выраженное улучшение прогрессирования заболевания. В дополнение, ВТК-дефицитные мыши являются устойчивыми к коллаген-индуцированному артриту (Jansson and Holmdahl Clin. Exp. Immunol. 1993 94:459). Селективный ВТК ингибитор демонстрирует дозозависимую эффективность в мышинной артритной модели (Z. Pan et al., Chem. Med Chem. 2007 2:58-61).

ВТК также экспрессируется клетками отличными от В-клеток, которые могут быть включены в болезненные процессы. ВТК представляет собой ключевой компонент Fc-гамма передачи сигнала в миелоидных клетках. Например, ВТК экспрессируется лаброцитами и ВТК-дефицитные лаброциты, производимые костным мозгом, демонстрируют ослабленную антиген-индуцированную дегрануляцию (Iwaki et al. J. Biol. Chem. 2005 280:40261). Это показывает, что ВТК может быть полезным для лечения откликов патологических лаброцитов, таких как аллергия и астма. Также моноциты от XLA пациентов, у которых

отсутствует активность ВТК, показывают уменьшенное продуцирование фактора некроза опухоли-альфа после стимуляции (Hogwood et al. J Exp Med 197:1603, 2003). Поэтому воспаление активируемые фактором некроза опухоли-альфа может быть смодулировано низкомолекулярными ингибиторами ВТК.

Краткое описание изобретения

Найдено, что 1-(4-{{[6-Амино-5-(4-фенокси-фенил)-пиримидин-4-иламино]-метил}}-пиперидин-1-ил)-пропенон (соединение 1), и его фармацевтически приемлемые композиции, являются эффективными в качестве ингибиторов ВТК.

В одном объекте, соединение 1 представлено в значительной степени кристаллической и несольевой форме, названной форма А2, как описано и охарактеризовано здесь. В одном объекте, соединение 1 представлено в значительной степени кристаллической и несольевой форме, названной форма NF4 как описано и охарактеризовано здесь. В одном объекте, соединение 1 представлено в значительной степени кристаллической и несольевой форме, названной форма NF5 как описано и охарактеризовано здесь. В одном объекте, соединение 1 представлено в значительной степени кристаллической и несольевой форме, названной форма NF6 как описано и охарактеризовано здесь. В другом объекте, соединение 1 представлено в аморфной форме как описано и охарактеризовано здесь.

В определенных объектах, соединение 1 представляет собой малонатную солевую форму Малонат-NF1. В определенных объектах, соединение 1 представляет собой сукцинатную солевую форму Сукцинат-NF1. В определенных объектах, соединение 1 представляет собой оксалатную солевую форму Оксалат-NF1. В определенных объектах, соединение 1 представляет собой фумаратную солевую форму Фумарат-NF1. В определенных объектах, соединение 1 представляет собой малеатную солевую форму Малеат-NF1. В определенных объектах, соединение 1 представляет собой цитратную солевую форму Цитрат-NF1.

Свойства твердого вещества соответствующие его эффективности в качестве лекарства могут зависеть от формы твердого вещества. Например, в лекарственном веществе, вариации твердой формы могут приводить к различиям в свойствах, таких как точка плавления, скорость растворения, абсорбция в ротовой полости, биодоступность, результаты токсикологии и результаты клинических испытаний.

Некоторые преимущества следующих твердых форм включают следующее. А2: кристаллическая морфологическая форма, очень хорошая кристалличность; слегка гигроскопичная согласно Ph. Eur. (параграф 5.11.), только процессы физической сорбции; высокая термостойкость (т.п. $\sim 175^{\circ}\text{C}$); более высокие уровни термодинамической растворимости по сравнению с формой предыдущего уровня техники А1 в желудочно-кишечной среде: FaSSIF: приблизительно в 1.5 раза выше, чем у формы А1 и фосфатно-солевой буфер pH 7.4: приблизительно в 2 раза выше, чем у формы А1; чистофазная технологичность в большом масштабе (кг). NF4: кристаллическая морфологическая форма, хорошая кристалличность; высокая термостойкость (т.п. $\sim 165^{\circ}\text{C}$). NF5: кристаллическая морфологическая форма, хорошая кристалличность; слегка гигроскопичная согласно Ph. Eur. (параграф 5.11.), только процессы физической сорбции; высокая термостойкость (т.п. $\sim 164^{\circ}\text{C}$); более высокие уровни кинетической растворимости (4 ч) по сравнению с формой предыдущего уровня техники А1 в биоадекватной желудочно-кишечной среде: FaSSIF: приблизительно в 1.5 выше, чем у формы А1. NF6: кристаллическая морфологическая форма, хорошая кристалличность; слегка гигроскопичная согласно Ph. Eur. (параграф 5.11.), только процессы физической сорбции; высокая термостойкость (т.п. $\sim 158^{\circ}\text{C}$); более высокие уровни кинетической растворимости (4 ч) по сравнению с формой предыдущего уровня техники А1 в биоадекватной желудочно-кишечной среде: FaSSIF: приблизительно в 3 выше, чем форма А1. Малонат-NF1: кристаллическая морфологическая форма, очень хорошая кристалличность; стехиометрия соли 1:1; слегка гигроскопичная согласно Ph. Eur. (параграф 5.11.), только процессы физической сорбции; высокая термостойкость (т.п./с разл. $\sim 139^{\circ}\text{C}$); более высокие уровни растворения (2 ч) по сравнению с формой предыдущего уровня техники А1 в биоадекватной желудочно-кишечной среде: FaSSIF: приблизительно в 2 выше, чем форма А1 и FeSSIF: приблизительно в 3.5 выше, чем форма А1. Сукцинат-NF1: кристаллическая морфологическая форма, очень хорошая кристалличность; стехиометрия соли 1:1; слегка гигроскопичная согласно Ph. Eur. (параграф 5.11.), только процессы физической сорбции; высокая термостойкость (т.п./с разл. $\sim 122^{\circ}\text{C}$); более высокие уровни растворения (2 ч) по сравнению с формой предыдущего уровня техники А1 в биоадекватной желудочно-кишечной среде: FaSSIF: приблизительно в 3 выше, чем форма А1 и FeSSIF: приблизительно в 3.5 выше, чем форма А1. Оксалат-NF1: кристаллическая морфологическая форма, очень хорошая кристалличность; стехиометрия соли 1:1; слегка гигроскопичная согласно Ph. Eur. (параграф 5.11.), только процессы физической сорбции; высокая термостойкость (т.п./с разл. $\sim 188^{\circ}\text{C}$); более высокие уровни растворения (2 ч) по сравнению с формой предыдущего уровня техники А1 в биоадекватной желудочно-кишечной среде: FaSSIF: приблизительно в 1.5 выше, чем форма А1 и FeSSIF: приблизительно в 3.5 выше, чем форма А1. Фумарат-NF1: кристаллическая морфологическая форма, очень хорошая кристалличность; стехиометрия соли 1:1; слегка гигроскопичная согласно Ph. Eur. (параграф 5.11.), только процессы физической сорбции; высокая термостойкость (т.п./с разл. $\sim 175^{\circ}\text{C}$). Малеат-NF1: кристаллическая морфологическая форма, очень хорошая кристалличность; 1:1 стехиометрия соли; негигроскопичная согласно Ph. Eur. (параграф 5.11.), только процессы физической сорбции; высокая термостойкость (т.п./с разл. $\sim 163^{\circ}\text{C}$). Цитрат-NF1: кристаллическая морфологическая форма, очень хо-

рошая кристалличность; стехиометрия соли 1:1; слегка гигроскопичная согласно Ph. Eur. (параграф 5.11.), только процессы физической сорбции; высокая термостойкость (т.п./с разл. ~134°C).

Соединение 1, и его фармацевтически приемлемые композиции, являются приемлемыми для лечения множества заболеваний, нарушений или состояний, связанных с ВТК. Такие заболевания, нарушения или состояния включают таковые, описанные здесь.

Краткое описание рисунков

- Фиг. 1: порошковая рентгеновская дифрактограмма формы А2.
 Фиг. 2: приблизительный вид отдельной кристаллической структуры формы свободного основания А2 вдоль А-Оси.
 Фиг. 3: диаграмма ДСК формы свободного основания А2 (50 К/мин).
 Фиг. 4: диаграмма ТГА формы свободного основания А2 (5 К/мин).
 Фиг. 5: изотерма сорбции водяной пары (25°C) формы свободного основания А2.
 Фиг. 6: порошковая рентгеновская дифрактограмма формы свободного основания NF4.
 Фиг. 7: диаграмма ДСК формы свободного основания NF4 (50 К/мин).
 Фиг. 8: диаграмма ТГА формы свободного основания NF4 (5 К/мин).
 Фиг. 9: порошковая рентгеновская дифрактограмма формы свободного основания NF5.
 Фиг. 10: диаграмма ДСК формы свободного основания NF5 (50 К/мин).
 Фиг. 11: диаграмма ТГА формы свободного основания NF5 (5 К/мин).
 Фиг. 12: изотерма сорбции водяной пары (25°C) формы свободного основания NF5.
 Фиг. 13: порошковая рентгеновская дифрактограмма формы свободного основания NF6.
 Фиг. 14: диаграмма ДСК формы свободного основания NF6 (50 К/мин).
 Фиг. 15: диаграмма ТГА формы свободного основания NF6 (5 К/мин).
 Фиг. 16: изотерма сорбции водяной пары (25°C) формы свободного основания NF6.
 Фиг. 17: порошковая рентгеновская дифрактограмма малонатной солевой формы Малонат-NF1.
 Фиг. 18: диаграмма ДСК формы Малонат-NF1 (5 К/мин).
 Фиг. 19: диаграмма ТГА формы Малонат-NF1 (5 К/мин).
 Фиг. 20: изотерма сорбции водяной пары (25°C) формы Малонат-NF1.
 Фиг. 21: порошковая рентгеновская сукцинатной дифрактограмма солевой формы Сукцинат-NF1.
 Фиг. 22: диаграмма ДСК формы Сукцинат-NF1 (5 К/мин).
 Фиг. 23: диаграмма ТГА формы Сукцинат-NF1 (5 К/мин).
 Фиг. 24: изотерма сорбции водяной пары (25°C) формы Сукцинат-NF1.
 Фиг. 25: порошковая рентгеновская дифрактограмма оксалатной солевой формы Оксалат-NF1.
 Фиг. 26: диаграмма ДСК формы Оксалат-NF1 (5 К/мин).
 Фиг. 27: диаграмма ТГА формы Оксалат-NF1 (5 К/мин).
 Фиг. 28: изотерма сорбции водяной пары (25°C) формы Оксалат-NF1.
 Фиг. 29: порошковая рентгеновская дифрактограмма фумаратной солевой формы Фумарат-NF1.
 Фиг. 30: диаграмма ДСК формы Фумарат-NF1 (5 К/мин).
 Фиг. 31: диаграмма ТГА формы Фумарат-NF1 (5 К/мин).
 Фиг. 32: изотерма сорбции водяной пары (25°C) формы Фумарат-NF1.
 Фиг. 33: порошковая рентгеновская дифрактограмма малеатной солевой формы Малеат-NF1.
 Фиг. 34: диаграмма ДСК формы Малеат-NF1 (5 К/мин).
 Фиг. 35: диаграмма ТГА формы Малеат-NF1 (5 К/мин).
 Фиг. 36: изотерма сорбции водяной пары (25°C) формы Малеат-NF1.
 Фиг. 37: порошковая рентгеновская дифрактограмма цитратной солевой формы Цитрат-NF1.
 Фиг. 38: диаграмма ДСК формы Цитрат-NF1 (5 К/мин).
 Фиг. 39: диаграмма ТГА формы Цитрат-NF1 (5 К/мин).
 Фиг. 40: изотерма сорбции водяной пары (25°C) формы Цитрат-NF1.
 Фиг. 41: порошковая рентгеновская дифрактограмма формы свободного основания А1.
 Фиг. 42: диаграмма ДСК формы свободного основания А1 (50 К/мин).
 Фиг. 43: диаграмма ТГА формы свободного основания А1 (5 К/мин).
 Фиг. 44: изотерма сорбции водяной пары (25°C) формы свободного основания А1.
 Фиг. 45: приблизительный вид отдельной кристаллической структуры формы свободного основания А1 вдоль b-оси.

Детальное описание конкретных вариантов осуществления

1) Общее описание соединений изобретения.

В определенных объектах, данное изобретение предоставляет ингибиторы ВТК. В некоторых вариантах осуществления такие соединения включают соединения формул, описанные здесь, или их фармацевтически приемлемые соли, где каждая переменная является такой как определено и описано здесь.

2) Соединения и определения.

Как применяют здесь термин "аморфный" относится к твердым формам, которые состоят из неупорядоченных расположенных молекул и не имеют различимой кристаллической решетки.

Как применяют здесь "кристаллический" относится к соединениям или композициям, где структур-

ные звенья расположены в фиксированных геометрических паттернах или решетках, таким образом, что кристаллические твердые вещества имеют четкий дальномерный порядок. Структурные звенья, которые составляют кристаллическую структуру, могут представлять собой атомы, молекулы, или ионы. Кристаллические твердые вещества показывают определенные точки плавления.

Термин "химически устойчивый", как применяют здесь, означает, что твердая форма соединения 1 не разлагается на одно или несколько разных химических соединений, когда подвергается конкретно заданным условиям, например 40°C/75% относительная влажность, в течение заданного периода времени, например 1 день, 2 дня, 3 дня, 1 неделю, 2 недели, или дольше. В некоторых вариантах осуществления менее чем 25% твердой формы соединения 1 разлагается, в некоторых вариантах осуществления менее чем около 20%, менее чем около 15%, менее чем около 10%, менее чем около 5%, менее чем около 3%, менее чем около 1%, менее чем около 0.5% формы соединения 1 разлагается при заданных условиях. В некоторых вариантах осуществления обнаружимое количество твердой формы соединения 1 не разлагается.

Термин "физически устойчивый", как применяют здесь, означает, что твердая форма соединения 1 не изменяется в одну или несколько разных физических форм Соединения 1 (например, разные твердые формы измеряемые РПД, ДСК, и т.п.), когда подвергается конкретно заданным условиям, например 40°C/75% относительная влажность, в течение заданного периода времени, например 1 день, 2 дня, 3 дня, 1 неделю, 2 недели, или дольше. В некоторых вариантах осуществления менее чем 25% твердой формы соединения 1 изменяется в одно или несколько разных физических форм, когда подвергается конкретно заданным условиям. В некоторых вариантах осуществления менее чем около 20%, менее чем около 15%, менее чем около 10%, менее чем около 5%, менее чем около 3%, менее чем около 1%, менее чем около 0.5% твердой формы соединения 1 изменяется в одно или несколько разных физических форм соединения 1, когда подвергается конкретно заданным условиям. В некоторых вариантах осуществления обнаружимое количество твердой формы соединения 1 не изменяется в одно или несколько физических разных твердых форм соединения 1.

Как применяют здесь, фраза "в значительной степени аморфное соединение 1" применяется взаимозаменяемо с фразами "аморфное соединение 1," "аморфное соединение 1 в значительной степени не содержит кристаллическое соединение 1," и "в значительной степени аморфный 1-(4-{[6-Амино-5-(4-фенокси-фенил)-пиримидин-4-иламино]-метил}-пиперидин-1-ил)-пропенон." В некоторых вариантах осуществления в значительной степени аморфное соединение 1 имеет менее чем около 30% кристаллического соединения 1, например менее чем около 30% кристаллического соединения 1, например менее чем около 25% кристаллического соединения 1, менее чем около 20% кристаллического соединения 1, менее чем около 15% кристаллического соединения 1, менее чем около 10% кристаллического соединения 1, менее чем около 5% кристаллического соединения 1, менее чем около 2% кристаллического соединения 1.

Как применяют здесь, фраза "в значительной степени кристаллическое соединение 1" применяется взаимозаменяемо с фразами "соединение 1," и "кристаллическое соединение 1 в значительной степени не содержит аморфное соединение 1." В некоторых вариантах осуществления в значительной степени кристаллическое соединение 1 имеет менее чем около 30% аморфного соединения 1 или других твердых форм, например менее чем около 30% аморфного соединения 1 или других твердых форм, например менее чем около 25% аморфного соединения 1 или других твердых форм, менее чем около 20% аморфного соединения 1 или других твердых форм, менее чем около 15% аморфного соединения 1 или других твердых форм, менее чем около 10% аморфного соединения 1 или других твердых форм, менее чем около 5% аморфного соединения 1 или других твердых форм, менее чем около 2% аморфного соединения 1 или других твердых форм. В некоторых вариантах осуществления в значительной степени кристаллическое соединение 1 имеет менее чем около 1% аморфного соединения 1 или других твердых форм.

Термин "в значительной степени не содержит" (как в фразе "в значительной степени не содержит формы X"), когда относится к обозначенной твердой форме соединения 1 (например, аморфная или кристаллическая форма, описанная здесь), означает, что присутствует менее чем 20% (массовых) обозначенной формы(форм) или присутствует со-форма(формы) (например, кристаллическая или аморфная форма Соединения 1), более предпочтительно присутствует менее чем 10% (массовых) обозначенной формы(форм), более предпочтительно присутствует менее чем 5% (массовых) обозначенной формы(форм), и наиболее предпочтительно присутствует менее чем 1% (массовых) обозначенной формы(форм).

Термин "в значительной степени чистый", когда относится к обозначенной твердой форме соединения 1 (например, аморфная или кристаллическая твердая форма, описанная здесь) означает, что обозначенная твердая форма содержит менее чем 20% (массовых) остаточных компонентов, таких как чередующаяся полиморфная или изоморфная кристаллическая форма(формы) или со-форма(формы) соединения 1. Предпочтительно, что в значительной степени чистая твердая форма соединения 1 содержит менее чем 10% (массовых) чередующихся полиморфных или изоморфных кристаллических форм соединения 1, более предпочтительно менее чем 5% (массовых) чередующихся полиморфных или изоморфных кристаллических форм соединения 1, и наиболее предпочтительно менее чем 1% (массовых) чередующихся полиморфных или изоморфных кристаллических форм соединения 1.

Как применяют здесь, "дисперсия" относится к дисперсной системе, в которой одно вещество, дисперсная фаза, распределено, дискретными единицами, в объеме второго вещества (непрерывная фаза или несущая среда). Размер дисперсной фазы может сильно варьироваться (например, от коллоидных частиц нанометрового размера до нескольких микрон в размере). В общем, дисперсные фазы могут быть твердыми веществами, жидкостями или газами. В случае твердой дисперсии, дисперсная и непрерывная фазы обе являются твердыми веществами. В фармацевтическом применении твердая дисперсия может включать кристаллическое лекарство (дисперсная фаза) в аморфном полимере (непрерывная фаза), или альтернативно, аморфное лекарство (дисперсная фаза) в аморфном полимере (непрерывная фаза). В некоторых вариантах осуществления аморфная твердая дисперсия включает полимер, состоящий из дисперсной фазы, и лекарственных составляющих непрерывной фазы. В некоторых вариантах осуществления дисперсия включает аморфное соединение 1 или в значительной степени аморфное соединение 1.

Термин "твердая аморфная дисперсия" в целом относится к твердой дисперсии двух или нескольких компонентов, обычно лекарства и полимера, но возможно содержащей другие компоненты, такие как сурфактанты или другие фармацевтические вспомогательные вещества, где соединение 1 представляет собой аморфное или в значительной степени аморфное (например, в значительной степени не содержащее кристаллическое соединение 1), а физическая устойчивость и/или время растворения и/или растворимость аморфного лекарства увеличивают с помощью других компонентов.

Как применяют здесь, термины "около" и "приблизительно", когда применяются относительно доз, количеств или массовых процентов компонентов композиции или дозированной формы, означают дозу, количество или массовый процент, которые распознается специалистом в данной области техники для обеспечения фармакологического эффекта, эквивалентного эффекту, полученному из указанной дозы, количества или массового процента. В особенности термин "около" или "приблизительно" означает приемлемую ошибку для отдельного значения как определено специалистом в данной области техники, которая частично зависит от того, как это значение измеряется или определяется. В некоторых вариантах осуществления термин "около" или "приблизительно" имеет значение в пределах 1, 2, 3, или 4 стандартных отклонений. В некоторых вариантах осуществления термин "около" или "приблизительно" имеет значение в пределах 30, 25, 20, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, 0.5, 0.1 или 0.05% данного значения или диапазона.

Аббревиатура "РПД" расшифровывается как рентгеновская порошковая дифрактометрия. Термин РПД применяют как синоним с ПРД.

Аббревиатура "ДСК" расшифровывается как дифференциальная сканирующая калориметрия.

Аббревиатура "ТГА" расшифровывается как термогравиметрический анализ.

Соединения этого изобретения включают таковые описанные в основном выше, и дополнительно иллюстрируются классами, подклассами и видами, раскрытыми здесь. Как применяют здесь, будут применяться следующие определения, если не определено иначе. Для целей этого изобретения, химические элементы определяются в соответствии с Периодической таблицей элементов, версии CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed. Дополнительно, общие принципы органической химии описываются в "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, и "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., Ed.: Smith, M.B. и March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001, полное содержание которых включено здесь посредством ссылки.

Как применяют здесь, термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к таковым солям, которые, в пределах медицинской точки зрения, подходят для применения в контакте с тканями человека и низших животных, без неспецифической токсичности, раздражения, аллергической реакции и подобного, и соизмеримы с разумным соотношением польза/риск. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в области техники. Например, S. M. Berge et al., детально описывают фармацевтически приемлемые соли в J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19, включенном здесь посредством ссылки. Фармацевтически приемлемые соли соединений этого изобретения включают таковые, происходящие от подходящих неорганических и органических кислот и оснований. Примерами фармацевтически приемлемых, нетоксических солей присоединения кислоты являются соли аминокислот, сформированные неорганическими кислотами, такими как соляная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота и перхлоратная кислота или органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота или путем применения других способов, применяемых в области техники, таких как ионный обмен. Другие фармацевтически приемлемые соли включают адипат, альгинат, аскорбат, аспартат, бензолсульфонат, бензоат, бисульфат, борат, бутират, камфорат, камфосульфат, цитрат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, формиат, фумарат, глюкогептонат, глицерофосфат, глюконат, гемисульфат, гептоноат, гексаноат, гидроиодид, 2-гидрокси-этансульфонат, лактобионат, лактат, лаурат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пивалат, пропионат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоцианат, п-толуолсульфонат, ундеканоат, валерат и подобное.

Соли, происходящие от подходящих оснований, включают соли щелочных металлов, щелочноземельных металлов, аммония и $N^+(C_{1-4}алкила)_4$. Представленные соли щелочных металлов или щелочно-

земельных металлов включают натрий, литий, калий, кальций, магний и подобное. Дополнительные фармацевтически приемлемые соли включают, если подходят, нетоксический аммоний, четвертичный аммоний и аминовые катионы, сформированные с применением противоионов, таких как галид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, низший алкилсульфонат и арилсульфонат.

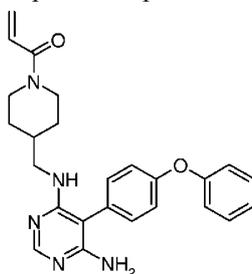
Если не указано иное, под структурами, изображенными здесь, также подразумеваются все изомерные (например, энантиомерные, диастереомерные и геометрические (или конформационные)) формы структуры; например, конфигурации R и S для каждого асимметричного центра, изомеры Z и E двойной связи и конформационные изомеры Z и E. Поэтому отдельные стереохимические изомеры, а также энантиомерные, диастереомерные и геометрические (или конформационные) смеси данных соединений находятся в пределах объема изобретения. Если не указано иное, все таутомерные формы соединений изобретения находятся в пределах объема изобретения.

Как применяют здесь, термин "модулятор" определяется как соединение, которое связывает и /или ингибирует мишень с измеримой аффинностью. В некоторых вариантах осуществления модулятор имеет IC₅₀ и/или константу связывания меньше около 50 мкМ, менее чем около 1 мкМ, менее чем около 500 нМ, менее чем около 100 нМ, или менее чем около 10 нМ.

Термины "измеримая аффинность" и "измеримое ингибирование", как применяют здесь, означают измеримое изменение в активности ВТК между образцом, включающим соединение данного изобретения или его композицией, и ВТК, и эквивалентным образцом, включающим ВТК, при отсутствии указанного соединения или его композиции.

3) Описание соединений для примера.

Согласно одному объекту, данное изобретение предоставляет твердую форму соединения 1



1

или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления изобретение обеспечивает твердую форму A2 соединения 1, твердую форму NF4 соединения 1, твердую форму NF5 соединения 1, твердую форму NF6 соединения 1, твердую форму A1 соединения 1, твердую форму Малонат-NF1 малонатной соли соединения 1, твердую форму Сукцинат-NF1 сукцинатной соли соединения 1, твердую форму Оксалат-NF1 оксалатной соли соединения 1, твердую форму Фумарат-NF1 фумаратной соли соединения 1, твердую форму Малеат-NF1 малеатной соли соединения 1, твердую форму L-Малат-NF1 L-малатной соли соединения 1, твердую форму Цитрат-NF1 цитратной соли соединения 1, твердую форму A1 соединения 1, или твердую форму смеси A1 и A2 соединения 1.

В одном варианте осуществления изобретение обеспечивает 1-(4-([6-Амино-5-(4-фенокси-фенил)-пиримидин-4-иламино]-метил)-пиперидин-1-ил)-пропенон (соединение 1), охарактеризованное как кристаллическая форма A2.

В некоторых вариантах осуществления форма A2 характеризуется одним или несколькими пиками 2θ при 4.7, 17.5, и 20.6 градусах. В некоторых вариантах осуществления форма A2 характеризуется двумя или несколькими пиками 2θ при 4.7, 17.5, и 20.6 градусах. В некоторых вариантах осуществления форма A2 характеризуется пиками 2θ при 4.7, 17.5, и 20.6 градусах.

В некоторых вариантах осуществления форма A2 характеризуется одним или несколькими пиками 2θ при 4.7, 9.4, 15.0, 17.5, 17.9, 19.0, 19.7, 20.6 и 23.4 градусах. В некоторых вариантах осуществления форма A2 характеризуется двумя или несколькими пиками 2θ при 4.7, 9.4, 15.0, 17.5, 17.9, 19.0, 19.7, 20.6 и 23.4 градусах. В некоторых вариантах осуществления форма A2 характеризуется тремя или несколькими пиками 2θ при 4.7, 9.4, 15.0, 17.5, 17.9, 19.0, 19.7, 20.6 и 23.4 градусах. В некоторых вариантах осуществления форма A2 характеризуется четырьмя или несколькими пиками 2θ при 4.7, 9.4, 15.0, 17.5, 17.9, 19.0, 19.7, 20.6 и 23.4 градусах. В некоторых вариантах осуществления форма A2 характеризуется пятью или несколькими пиками 2θ при 4.7, 9.4, 15.0, 17.5, 17.9, 19.0, 19.7, 20.6 и 23.4 градусах. В некоторых вариантах осуществления форма A2 характеризуется шестью или несколькими пиками 2θ при 4.7, 9.4, 15.0, 17.5, 17.9, 19.0, 19.7, 20.6 и 23.4 градусах. В некоторых вариантах осуществления форма A2 характеризуется семью или несколькими пиками 2θ при 4.7, 9.4, 15.0, 17.5, 17.9, 19.0, 19.7, 20.6 и 23.4 градусах. В некоторых вариантах осуществления форма A2 характеризуется пиками 2θ при 4.7, 9.4, 15.0, 17.5, 17.9, 19.0, 19.7, 20.6 и 23.4 градусах.

В некоторых вариантах осуществления форма А2 характеризуется пиками 2θ

№	°2θ (Cu-Kα ₁ излучение) ± 0.2°
1	4.7
2	9.4
3	11.7
4	12.4
5	12.7
6	13.4
7	13.7
8	14.2
9	15.0
10	16.6
11	17.5
12	17.9
13	18.2
14	19.0
15	19.7
16	20.3
17	20.6
18	21.0
19	21.9
20	22.2
21	23.1
22	23.4
23	25.9
24	27.8

В другом варианте осуществления форма А2 характеризуется дифракционной диаграммой в значительной степени похожей на таковую фиг. 1.

Порошковую рентгеновскую дифракционную диаграмму формы свободного основания А2 получали путем стандартных методик, как описано в European Pharmacopoeia 6th Edition chapter 2.9.33, и характеризовали следующими рентгеновскими порошковыми дифрактограммами (монокроматическое Cu-Kα₁ излучение, λ=1.5406 Å, трансмиссионный дифрактометр Stoe StadiP 611 KL). См. пример 4.

В некоторых вариантах осуществления форма А2 характеризуется кристаллической формой, имеющей моноклинную пространственную группу P2₁ с параметрами решетки (при 200 К) a=9.4±0.1 Å, b=37.2±0.2 Å, c=12.8±0.1 Å, и β=91.9±0.5° (с α=γ=90°). Данные рентгеновской структуры монокристалла получали для формы свободного основания А2 также (дифрактометр SuperNova от Agilent, оборудованный детектором CCD с применением излучения Cu Kα при 200 К).

В некоторых вариантах осуществления форма А2 представляла собой безводную форму.

Другие физические свойства формы А2 включают следующее. Термическая характеристика А2 показывает появление пика плавления при приблизительно 175±2°C (основано на множестве измерений для разных образцов формы А2). Термогравиметрический анализ показал очень низкую потерю массы <0.5 мас.% до этой температуры. Диаграмму ДСК формы А2 получали на Mettler-Toledo ДСК 821 со скоростью нагрева 50 К/мин, с применением газообразного азота для продувки при 50 мл/мин. Диаграмму ТГА формы А2 получали на Mettler-Toledo ТГА 851 со скоростью нагрева 5 К/мин, с применением газообразного азота для продувки при 50 мл/мин. Характеристика сорбции водяного пара формы А2 показала малые уровни поглощения воды ≤1 мас.% в диапазоне относительной влажности (ов) 0-98% ов, и очень слегка повышенные уровни поглощения воды ≤2 мас.% в диапазоне относительной влажности (ов) 90-98% ов. Форма А2 может быть классифицирована, как слегка гигроскопичная согласно Ph. Eur. Criteria (параграф 5.11.). Изотерму сорбции водяной пары получали на DVS-Intrinsic system от SMS. Кинетическую растворимость формы А2 в искусственном кишечном соке в состоянии натошак [FaSSiF, pH 6.5] при КТ (прибл. 22°C) определяли как приблизительно 25 мкг/мл (после 2 ч) (см. пример 8а). Термодинамическую растворимость (24 ч) формы А2 при 37°C определяли как приблизительно 33 мкг/мл в искусственном кишечном соке в состоянии натошак [FaSSiF, pH 6.5], и приблизительно 27 мкг/мл в фосфатном буфере USP [pH 7.4], соответственно (см. пример 8б). В некоторых вариантах осуществления форма А2 предоставляет хорошую кристалличность, является слегка гигроскопичной, предоставляет высокую термостойкость, и имеет очень хорошую технологичность в больших масштабах. Неожиданно, форма А2 показывает более высокую термодинамическую растворимость по сравнению с формой А1 несмотря на то, что она является исключительно устойчивой при нагревании, а также при воздействии повышенных уровней относительной влажности.

В одном варианте осуществления изобретение обеспечивает 1-(4-{{6-Амино-5-(4-фенокси-фенил)-пиримидин-4-иламино}-метил}-пиперидин-1-ил)-пропенон (соединение 1) охарактеризованное как кристаллическая форма NF4.

В некоторых вариантах осуществления форма NF4 характеризуется одним или несколькими пиками

2 θ при 4.7, 16.8, и 20.8 градусах. В некоторых вариантах осуществления форма NF4 характеризуется двумя или несколькими пиками 2 θ при 4.7, 16.8, и 20.8 градусах. В некоторых вариантах осуществления форма NF4 характеризуется пиками 2 θ при 4.7, 16.8, и 20.8 градусах.

В некоторых вариантах осуществления форма NF4 характеризуется одним или несколькими пиками 2 θ при 4.7, 9.5, 16.8, 17.4, 17.7, 19.8, 20.4, и 20.8 градусах. В некоторых вариантах осуществления форма NF4 характеризуется двумя или несколькими пиками 2 θ при 4.7, 9.5, 16.8, 17.4, 17.7, 19.8, 20.4, и 20.8 градусах. В некоторых вариантах осуществления форма NF4 характеризуется тремя или несколькими пиками 2 θ при 4.7, 9.5, 16.8, 17.4, 17.7, 19.8, 20.4, и 20.8 градусах. В некоторых вариантах осуществления форма NF4 характеризуется четырьмя или несколькими пиками 2 θ при 4.7, 9.5, 16.8, 17.4, 17.7, 19.8, 20.4, и 20.8 градусах. В некоторых вариантах осуществления форма NF4 характеризуется пятью или несколькими пиками 2 θ при 4.7, 9.5, 16.8, 17.4, 17.7, 19.8, 20.4, и 20.8 градусах. В некоторых вариантах осуществления форма NF4 характеризуется шестью или несколькими пиками 2 θ при 4.7, 9.5, 16.8, 17.4, 17.7, 19.8, 20.4, и 20.8 градусах. В некоторых вариантах осуществления форма NF4 характеризуется семью или несколькими пиками 2 θ при 4.7, 9.5, 16.8, 17.4, 17.7, 19.8, 20.4, и 20.8 градусах. В некоторых вариантах осуществления форма NF4 характеризуется пиками 2 θ при 4.7, 9.5, 16.8, 17.4, 17.7, 19.8, 20.4, и 20.8 градусах.

В некоторых вариантах осуществления форма NF4 характеризуется пиками 2 θ

№	2θ (Cu-K α_1 излучение) $\pm 0.2^\circ$
1	4.7
2	9.5
3	13.1
4	13.6
5	14.0
6	16.8
7	17.4
8	17.7
9	18.6
10	18.8
11	19.3
12	19.8
13	20.4
14	20.8
15	21.4
16	22.3
17	22.9
18	23.7
19	24.0
20	24.9

В другом варианте осуществления форма NF4 характеризуется дифракционной диаграммой в значительной степени похожей на таковую фиг. 6.

Порошковую рентгеновскую дифракционную диаграмму формы свободного основания NF4 получали путем стандартных методик, как описано в European Pharmacopoeia 6th Edition chapter 2.9.33, и характеризовали следующими рентгеновскими порошковыми дифрактограммами (монокроматическое Cu-K α_1 излучение, $\lambda=1.5406 \text{ \AA}$, трансмиссионный дифрактометр Stoe StadiP 611 KL). См. пример 5.

В другом варианте осуществления форма NF4 охарактеризована как кристаллическая безводная форма.

Другие физические свойства формы NF4 включают следующее: Термическая характеристика формы NF4 показывает появление пика плавления при приблизительно $165 \pm 1^\circ\text{C}$ (основано на множестве измерений на одном образце формы NF4). Термогравиметрический анализ показал очень низкую потерю массы $\leq 1.0 \text{ мас.}\%$ до этой температуры. ДСК и ТГА профили отображены ниже. Диаграмма ДСК формы NF4 получали на Mettler-Toledo ДСК 821 со скоростью нагрева 50 К/мин, с применением газообразного азота для продувки при 50 мл/мин. Диаграмма ТГА формы NF4 получали на Mettler-Toledo ТГА 851 со скоростью нагрева 5 К/мин, с применением газообразного азота для продувки при 50 мл/мин. Таким образом форма свободного основания NF4 показал приемлемые твердотельные свойства (удовлетворительную кристалличность, высокую термостойкость).

В одном варианте осуществления изобретение обеспечивает 1-(4-{{6-Амино-5-(4-фенокси-фенил)-пиримидин-4-иламино]-метил}-пиперидин-1-ил)-пропенон (соединение 1), охарактеризованное как кристаллическая форма NF5.

В некоторых вариантах осуществления форма NF5 характеризуется одним или несколькими пиками 2 θ при 4.7, 9.4, и 20.1 градусах. В некоторых вариантах осуществления форма NF5 характеризуется двумя или несколькими пиками 2 θ при 4.7, 9.4, и 20.1 градусах. В некоторых вариантах осуществления форма NF5 характеризуется пиками 2 θ при 4.7, 9.4, и 20.1 градусах.

В некоторых вариантах осуществления форма NF5 характеризуется одним или несколькими пиками 2θ при 4.7, 9.4, 13.3, 14.2, 17.0, 17.3, 17.5, 20.1, и 21.1 градусах. В некоторых вариантах осуществления форма NF5 характеризуется двумя или несколькими пиками 2θ при 4.7, 9.4, 13.3, 14.2, 17.0, 17.3, 17.5, 20.1, и 21.1 градусах. В некоторых вариантах осуществления форма NF5 характеризуется тремя или несколькими пиками 2θ при 4.7, 9.4, 13.3, 14.2, 17.0, 17.3, 17.5, 20.1, и 21.1 градусах. В некоторых вариантах осуществления форма NF5 характеризуется четырьмя или несколькими пиками 2θ при 4.7, 9.4, 13.3, 14.2, 17.0, 17.3, 17.5, 20.1, и 21.1 градусах. В некоторых вариантах осуществления форма NF5 характеризуется пятью или несколькими пиками 2θ при 4.7, 9.4, 13.3, 14.2, 17.0, 17.3, 17.5, 20.1, и 21.1 градусах. В некоторых вариантах осуществления форма NF5 характеризуется шестью или несколькими пиками 2θ при 4.7, 9.4, 13.3, 14.2, 17.0, 17.3, 17.5, 20.1, и 21.1 градусах. В некоторых вариантах осуществления форма NF5 характеризуется семью или несколькими пиками 2θ при 4.7, 9.4, 13.3, 14.2, 17.0, 17.3, 17.5, 20.1, и 21.1 градусах. В некоторых вариантах осуществления форма NF5 характеризуется пиками 2θ при 4.7, 9.4, 13.3, 14.2, 17.0, 17.3, 17.5, 20.1, и 21.1 градусах.

В некоторых вариантах осуществления форма NF5 характеризуется пиками 2θ

№	2θ (Cu-K α_1 излучение) $\pm 0.2^\circ$
1	4.7
2	9.4
3	13.3
4	14.2
5	15.9
6	17.0
7	17.3
8	17.5
9	18.1
10	18.9
11	20.1
12	21.1
13	23.0
14	23.6
15	24.9
16	25.5

В другом варианте осуществления форма NF5 характеризуется дифракционной диаграммой в значительной степени похожей на таковую фиг. 9.

Порошковую рентгеновскую дифракционную диаграмму формы свободного основания NF5 получали путем стандартных методик, как описано в European Pharmacopeia 6th Edition chapter 2.9.33, и характеризовали следующими рентгеновскими порошковыми дифрактограммами (монокроматическое Cu-K α_1 излучение, $\lambda=1.5406 \text{ \AA}$, трансмиссионный дифрактометр Stoe StadiP 611 KL). См. пример 6.

В другом варианте осуществления форма NF5 охарактеризована как кристаллическая безводная форма.

Другие физические свойства формы NF5 включают следующее: Термическая характеристика формы NF5 показывает появление пика плавления при приблизительно $164 \pm 2^\circ\text{C}$ (основано на множестве измерений для разных образцов формы NF5). Термогравиметрический анализ показал очень низкую потерю массы $<0.5 \text{ мас.}\%$ до этой температуры. Диаграмму ДСК формы NF5 получали на Mettler-Toledo ДСК 821 со скоростью нагрева 50 К/мин, с применением газообразного азота для продувки при 50 мл/мин. Диаграмму ТГА формы NF5 получали на Mettler-Toledo ТГА 851 со скоростью нагрева 5 К/мин, с применением газообразного азота для продувки при 50 мл/мин. Характеристика сорбции водяного пара формы NF5 показала малые уровни поглощения воды $\leq 1 \text{ мас.}\%$ в диапазоне относительной влажности (ов) 0-90% ов, и очень слегка повышенные уровни поглощения воды $\leq 2 \text{ мас.}\%$ при уровне относительной влажности (ов) 98% ов. Форма NF5 может быть классифицирована, как слегка гигроскопичная согласно Ph. Eur. Criteria (параграф 5.11.). Изотерма сорбции водяной пары (25°C) формы NF5 показана ниже. Изотерму сорбции водяной пары получали на DVS-Intrinsic system от SMS. Кинетическую растворимость формы NF5 в искусственном кишечном соке в состоянии натошак [FaSSiF, pH 6.5] при КТ (прибл. 22°C) определяли как приблизительно 30 мкг/мл (после 2 ч) и приблизительно 45 мкг/мл (после 4 ч), соответственно (см. пример 8а). Таким образом форма свободного основания NF5 показала хорошие твердотельные свойства (хорошая кристалличность, слегка гигроскопичная, высокая термостойкость). Неожиданно, форма NF5 показывает более высокую кинетическую растворимость по сравнению с формой А1 несмотря на то, что она является исключительно устойчивой при нагревании, а также при воздействии повышенных уровней относительной влажности.

В одном варианте осуществления изобретение обеспечивает 1-(4-{{6-Амино-5-(4-фенокси-фенил)-пиримидин-4-иламино}-метил}-пиперидин-1-ил)-пропенон (соединение 1), охарактеризованное как кристаллическая форма NF6.

В некоторых вариантах осуществления форма NF6 характеризуется одним или несколькими пиками

2 θ при 4.79, 17.39, и 20.01 градусах. В некоторых вариантах осуществления форма NF6 характеризуется двумя или несколькими пиками 2 θ при 4.79, 17.39, и 20.01 градусах. В некоторых вариантах осуществления форма NF6 характеризуется пиками 2 θ при 4.79, 17.39, и 20.01 градусах.

В некоторых вариантах осуществления форма NF6 характеризуется одним или несколькими пиками 2 θ при 4.79, 9.56, 15.16, 17.39, 20.01, 20.57, 22.10, 23.38, и 23.73 градусах. В некоторых вариантах осуществления форма NF6 характеризуется двумя или несколькими пиками 2 θ при 4.79, 9.56, 15.16, 17.39, 20.01, 20.57, 22.10, 23.38, и 23.73 градусах. В некоторых вариантах осуществления форма NF6 характеризуется тремя или несколькими пиками 2 θ при 4.79, 9.56, 15.16, 17.39, 20.01, 20.57, 22.10, 23.38, и 23.73 градусах. В некоторых вариантах осуществления форма NF6 характеризуется четырьмя или несколькими пиками 2 θ при 4.79, 9.56, 15.16, 17.39, 20.01, 20.57, 22.10, 23.38, и 23.73 градусах. В некоторых вариантах осуществления форма NF6 характеризуется пятью или несколькими пиками 2 θ при 4.79, 9.56, 15.16, 17.39, 20.01, 20.57, 22.10, 23.38, и 23.73 градусах. В некоторых вариантах осуществления форма NF6 характеризуется шестью или несколькими пиками 2 θ при 4.79, 9.56, 15.16, 17.39, 20.01, 20.57, 22.10, 23.38, и 23.73 градусах. В некоторых вариантах осуществления форма NF6 характеризуется семью или несколькими пиками 2 θ при 4.79, 9.56, 15.16, 17.39, 20.01, 20.57, 22.10, 23.38, и 23.73 градусах. В некоторых вариантах осуществления форма NF6 характеризуется пиками 2 θ при 4.79, 9.56, 15.16, 17.39, 20.01, 20.57, 22.10, 23.38, и 23.73 градусах. В некоторых вариантах осуществления форма NF6 характеризуется пиками 2 θ

№	$^{\circ}2\theta$ (Cu-K α_1 излучение) $\pm 0.2^{\circ}$
1	4.79
2	9.56
3	11.76
4	12.53
5	13.65
6	14.35
7	15.16
8	15.61
9	16.86
10	17.39
11	18.29
12	19.21
13	20.01
14	20.57
15	21.21
16	22.10
17	23.38
18	23.73
19	25.83

В другом варианте осуществления форма NF6 характеризуется дифракционной диаграммой в значительной степени похожей на таковую фиг. 13.

Порошковую рентгеновскую дифракционную диаграмму формы свободного основания NF6 получали путем стандартных методик, как описано в European Pharmacopeia 6th Edition chapter 2.9.33, и характеризовали следующими рентгеновскими порошковыми дифрактограммами (монокроматическое Cu-K α_1 излучение, $\lambda=1.5406 \text{ \AA}$, трансмиссионный дифрактометр Stoe StadiP 611 KL). См. пример 7.

В другом варианте осуществления форма NF6 охарактеризована как кристаллическая безводная форма.

Другие физические свойства формы NF6 включают следующее: Термическая характеристика формы NF6 показывает появление пика плавления при приблизительно $158 \pm 1^{\circ}\text{C}$ (основано на множестве измерений на одном образце формы NF6). Термогравиметрический анализ показал очень низкую потерю массы <0.5 мас.% до этой температуры. Диаграмму ДСК формы NF6 получали на Mettler-Toledo ДСК 821 со скоростью нагрева 50 К/мин, с применением газообразного азота для продувки при 50 мл/мин. Диаграмму ТГА формы NF6 получали на Mettler-Toledo ТГА 851 со скоростью нагрева 5 К/мин, с применением газообразного азота для продувки при 50 мл/мин. Характеристика сорбции водяного пара формы NF6 показала малые уровни поглощения воды ≤ 2 мас.% в диапазоне относительной влажности (ов) 0-80% ов, и слегка повышенные уровни поглощения воды ≤ 3 мас.% в диапазоне относительной влажности (ов) 90-98% ов. Форма NF6 может быть классифицирована, как слегка гигроскопичная согласно Ph. Eur. Criteria (параграф 5.11.). Изотерма сорбции водяной пары (25°C) формы NF6 показана ниже. Изотерму сорбции водяной пары получали на DVS-Intrinsic system от SMS. Кинетическую растворимость формы NF6 в искусственном кишечном соке в состоянии натошак [FaSSiF, pH 6.5] при КТ (прибл. 22°C) определяли как приблизительно 95 мкг/мл (после 2 ч) и приблизительно 80 мкг/мл (после 4 ч), соответственно (см. пример 8a). Таким образом форма свободного основания NF6 показала хорошие твердотельные свойства (хорошая кристалличность, слегка гигроскопичная, высокая термостойкость), с

очень хорошей технологичностью в больших масштабах. Неожиданно, форма NF6 показывает подчеркнута более высокую кинетическую растворимость по сравнению с формой А1 несмотря на то, что она является исключительно устойчивой при нагревании, а также при воздействии повышенных уровней относительной влажности.

В одном варианте осуществления изобретение обеспечивает малонатную соль 1-(4-{{[6-Амино-5-(4-фенокси-фенил)-пиримидин-4-иламино]-метил}}-пиперидин-1-ил)-пропенона (соединение 1). В некоторых вариантах осуществления изобретение обеспечивает малонатные соли соединения 1, охарактеризованные как Малонат-NF1.

В некоторых вариантах осуществления форма Малонат-NF1 характеризуется одним или несколькими пиками 2θ при 7.6, 15.6, и 25.0 градусах. В некоторых вариантах осуществления форма Малонат-NF1 характеризуется двумя или несколькими пиками 2θ при 7.6, 15.6, и 25.0 градусах. В некоторых вариантах осуществления форма Малонат-NF1 характеризуется пиками 2θ при 7.6, 15.6, и 25.0 градусах.

В некоторых вариантах осуществления форма Малонат-NF1 характеризуется одним или несколькими пиками 2θ при 7.6, 12.9, 15.6, 16.2, 20.7, 20.9, 22.4, и 25.0 градусах. В некоторых вариантах осуществления форма Малонат-NF1 характеризуется двумя или несколькими пиками 2θ при 7.6, 12.9, 15.6, 16.2, 20.7, 20.9, 22.4, и 25.0 градусах. В некоторых вариантах осуществления форма Малонат-NF1 характеризуется тремя или несколькими пиками 2θ при 7.6, 12.9, 15.6, 16.2, 20.7, 20.9, 22.4, и 25.0 градусах. В некоторых вариантах осуществления форма Малонат-NF1 характеризуется четырьмя или несколькими пиками 2θ при 7.6, 12.9, 15.6, 16.2, 20.7, 20.9, 22.4, и 25.0 градусах. В некоторых вариантах осуществления форма Малонат-NF1 характеризуется пятью или несколькими пиками 2θ при 7.6, 12.9, 15.6, 16.2, 20.7, 20.9, 22.4, и 25.0 градусах. В некоторых вариантах осуществления форма Малонат-NF1 характеризуется шестью или несколькими пиками 2θ при 7.6, 12.9, 15.6, 16.2, 20.7, 20.9, 22.4, и 25.0 градусах. В некоторых вариантах осуществления форма Малонат-NF1 характеризуется семью или несколькими пиками 2θ при 7.6, 12.9, 15.6, 16.2, 20.7, 20.9, 22.4, и 25.0 градусах. В некоторых вариантах осуществления форма Малонат-NF1 характеризуется пиками 2θ при 7.6, 12.9, 15.6, 16.2, 20.7, 20.9, 22.4, и 25.0 градусах.

В некоторых вариантах осуществления форма Малонат-NF1 характеризуется пиками 2θ

№	2θ (Cu-K α_1 излучение) $\pm 0.2^\circ$
1	7.4
2	7.6
3	10.7
4	11.5
5	12.9
6	13.3
7	14.0
8	14.6
9	15.3
10	15.6
11	16.2
12	17.3
13	18.1
14	18.7
15	19.2
16	19.7
17	19.9
18	20.7
19	20.9
20	21.4
21	22.4
22	24
23	24.5
24	25.0
25	25.6
26	28.4

В другом варианте осуществления форма Малонат-NF1 характеризуется дифракционной диаграммой в значительной степени похожей на таковую фиг. 17.

Порошковую рентгеновскую дифракционную диаграмму малонатной солевой формы Малонат-NF1 получали путем стандартных методик, как описано в European Pharmacopeia 6th Edition chapter 2.9.33, и характеризовали следующими рентгеновскими порошковыми дифрактограммами (монокроматическое Cu-K α_1 излучение, $\lambda=1.5406 \text{ \AA}$, трансмиссионный дифрактометр Stoe StadiP 611 KL). См. пример 10a.

В другом варианте осуществления форма Малонат-NF1 охарактеризована как кристаллическая безводная форма. Другие физические свойства формы Малонат-NF1 включают следующее: данные ^1H -ЯМР спектроскопии раскрывают молярное соотношение API:Малонат 1:1. Термическая характеристика формы Малонат-NF1 показывает появление пика плавление/разложение при приблизительно 139°C . Термо-

гравиметрический анализ показал очень низкую потерю массы <0.5 мас.% до этой температуры. Диаграмму ДСК формы Малонат-NF1 получали на Mettler-Toledo ДСК 821 со скоростью нагрева 5 К/мин, с применением газообразного азота для продувки при 50 мл/мин. Диаграмму ТГА формы Малонат-NF1 получали на Mettler-Toledo ТГА 851 со скоростью нагрева 5 К/мин, с применением газообразного азота для продувки при 50 мл/мин. Характеристика сорбции водяного пара формы Малонат-NF1 показала очень малые уровни поглощения воды <0.5 мас.% в диапазоне относительной влажности (ов) 0-80% ов. Форма Малонат-NF1 может быть классифицирована, как слегка гигроскопичная согласно Ph. Eur. Criteria (параграф 5.11.). Сокращенная изотерма сорбции водяной пары (25°C) формы Малонат-NF1 (с уровнями абсорбции при 40% ов и 80% ов) показана ниже. Изотерму сорбции водяной пары получали на DVS-Intrinsic system от SMS. Уровни растворения формы Малонат-NF1 в искусственном кишечном соке в состоянии натошак [FaSSiF, pH 6.5] при 37°C определяли как приблизительно 75 мкг/мл (после 2 ч), и уровень растворения формы Малонат-NF1 в искусственном кишечном соке в сытом состоянии [FeSSiF, pH 5.0] при 37°C определяли как приблизительно 740 мкг/мл (после 2 ч), соответственно, намного превышает соответствующие уровни растворения формы свободного основания А1 (см. пример 11). Таким образом форма Малонат-NF1 показал очень хорошие твердотельные свойства (хорошая кристалличность, слегка гигроскопичная, высокая термостойкость). Неожиданно, форма Малонат-NF1 показывает подчеркнута более высокую кинетическую растворимость по сравнению с формой свободного основания А1 в комбинации с низкой тенденцией для гигроскопичности и образования гидрат/сольват.

В одном варианте осуществления изобретение обеспечивает сукцинатную соль 1-(4-{{6-Амино-5-(4-фенокси-фенил)-пиримидин-4-иламино}-метил}-пиперидин-1-ил)-пропенона (соединение 1). В некоторых вариантах осуществления изобретение обеспечивает сукцинатную соль соединения 1 охарактеризованную как Сукцинат-NF1.

В некоторых вариантах осуществления форма Сукцинат-NF1 характеризуется одним или несколькими пиками 2 θ при 6.7, 19.2, и 20.7 градусах. В некоторых вариантах осуществления форма Сукцинат-NF1 характеризуется двумя или несколькими пиками 2 θ при 6.7, 19.2, и 20.7 градусах. В некоторых вариантах осуществления форма Сукцинат-NF1 характеризуется пиками 2 θ при 6.7, 19.2, и 20.7 градусах.

В некоторых вариантах осуществления форма Сукцинат-NF1 характеризуется одним или несколькими пиками 2 θ при 6.7, 14.7, 15.5, 19.2, 20.7, 21.6, и 21.9 градусах. В некоторых вариантах осуществления форма Сукцинат-NF1 характеризуется двумя или несколькими пиками 2 θ при 6.7, 14.7, 15.5, 19.2, 20.7, 21.6, и 21.9 градусах. В некоторых вариантах осуществления форма Сукцинат-NF1 характеризуется тремя или несколькими пиками 2 θ при 6.7, 14.7, 15.5, 19.2, 20.7, 21.6, и 21.9 градусах. В некоторых вариантах осуществления форма Сукцинат-NF1 характеризуется четырьмя или несколькими пиками 2 θ при 6.7, 14.7, 15.5, 19.2, 20.7, 21.6, и 21.9 градусах. В некоторых вариантах осуществления форма Сукцинат-NF1 характеризуется пятью или несколькими пиками 2 θ при 6.7, 14.7, 15.5, 19.2, 20.7, 21.6, и 21.9 градусах. В некоторых вариантах осуществления форма Сукцинат-NF1 характеризуется шестью или несколькими пиками 2 θ при 6.7, 14.7, 15.5, 19.2, 20.7, 21.6, и 21.9 градусах. В некоторых вариантах осуществления форма Сукцинат-NF1 характеризуется пиками 2 θ при 6.7, 14.7, 15.5, 19.2, 20.7, 21.6, и 21.9 градусах.

В некоторых вариантах осуществления форма Сукцинат-NF1 характеризуется пиками 2 θ

№	2 θ (Cu-K α_1 излучение) \pm 0.2°
1	6.2
2	6.7
3	8.0
4	8.3
5	12.6
6	14.4
7	14.7
8	15.1
9	15.5
10	16.5
11	17.6
12	18.2
13	19.2
14	20.1
15	20.7
16	21.0
17	21.6
18	21.9
19	23.0
20	23.3
21	23.8
22	24.8

В другом варианте осуществления форма Сукцинат-NF1 характеризуется дифракционной диаграммой в значительной степени похожей на таковую фиг. 21.

Порошковую рентгеновскую дифракционную диаграмму Сукцината-NF1 получали путем стандартных методик, как описано в European Pharmacopoeia 6th Edition chapter 2.9.33, и характеризовали следующими рентгеновскими порошковыми дифрактограммами (монокроматическое Cu-K α_1 излучение, $\lambda=1.5406$ Å, трансмиссионный дифрактометр Stoe StadiP 611 KL). См. пример 106.

В другом варианте осуществления форма Сукцинат-NF1 охарактеризована как кристаллическая безводная форма.

Другие физические свойства формы Сукцинат-NF1 включают следующее: данные ¹H-ЯМР спектроскопии раскрывают молярное соотношение API:Сукцинат 1:1. Термическая характеристика формы Сукцинат-NF1 показывает появление пика плавление/разложение при приблизительно 122°C. Термогравиметрический анализ показал низкую потерю массы <1.0 мас.% до этой температуры. Диаграмму ДСК формы Сукцинат-NF1 получали на Mettler-Toledo ДСК 821 со скоростью нагрева 5 К/мин, с применением газообразного азота для продувки при 50 мл/мин. Диаграмму ТГА формы Сукцинат-NF1 получали на Mettler-Toledo ТГА 851 со скоростью нагрева 5 К/мин, с применением газообразного азота для продувки при 50 мл/мин.

Характеристика сорбции водяного пара формы Сукцинат-NF1 показала малые уровни поглощения воды ≤ 2.0 мас.% в диапазоне относительной влажности (ов) 0-80% ов. Форма Сукцинат-NF1 может быть классифицирована, как слегка гигроскопичная согласно Ph. Eur. Criteria (параграф 5.11.). Сокращенная изотерма сорбции водяной пары (25°C) формы Сукцинат-NF1 (с уровнями абсорбции при 40 и 80% ов) показана ниже. Изотерму сорбции водяной пары получали на DVS-Intrinsic system от SMS. Уровень растворения формы Сукцинат-NF1 в искусственном кишечном соке в состоянии натошак [FaSSiF, pH 6.5] при 37°C определяли как приблизительно 100 мкг/мл (после 2 ч), и уровень растворения формы Сукцинат-NF1 в искусственном кишечном соке в сытом состоянии [FeSSiF, pH 5.0] при 37°C определяли как приблизительно 743 мкг/мл (после 2 ч), соответственно, намного превышая соответствующие уровни растворения формы свободного основания А1 (см. пример 11). Таким образом форма Сукцинат-NF1 показала очень хорошие твердотельные свойства (хорошая кристалличность, слегка гигроскопичная, высокая термостойкость). Неожиданно, форма Сукцинат-NF1 показывает подчеркнута более высокую кинетическую растворимость по сравнению с формой свободного основания А1 в комбинации с низкой тенденцией для гигроскопичности и образования гидрат/сольват.

В одном варианте осуществления изобретение обеспечивает оксалатную соль 1-(4-{[6-Амино-5-(4-фенокси-фенил)-пиримидин-4-иламино]-метил}-пиперидин-1-ил)-пропена (соединение 1). В некоторых вариантах осуществления изобретение обеспечивает оксалатную соль соединения 1, охарактеризованную как Оксалат-NF1.

В некоторых вариантах осуществления форма Оксалат-NF1 характеризуется одним или несколькими пиками 2 θ при 7.5, 17.8, и 19.5 градусах. В некоторых вариантах осуществления форма Оксалат-NF1 характеризуется двумя или несколькими пиками 2 θ при 7.5, 17.8, и 19.5 градусах. В некоторых вариантах осуществления форма Оксалат-NF1 характеризуется пиками 2 θ при 7.5, 17.8, и 19.5 градусах.

В некоторых вариантах осуществления форма Оксалат-NF1 характеризуется одним или несколькими пиками 2 θ при 7.5, 9.0, 16.1, 17.3, 17.8, 19.5, 20.3, и 23.8 градусах. В некоторых вариантах осуществления форма Оксалат-NF1 характеризуется двумя или несколькими пиками 2 θ при 7.5, 9.0, 16.1, 17.3, 17.8, 19.5, 20.3, и 23.8 градусах. В некоторых вариантах осуществления форма Оксалат-NF1 характеризуется тремя или несколькими пиками 2 θ при 7.5, 9.0, 16.1, 17.3, 17.8, 19.5, 20.3, и 23.8 градусах. В некоторых вариантах осуществления форма Оксалат-NF1 характеризуется четырьмя или несколькими пиками 2 θ при 7.5, 9.0, 16.1, 17.3, 17.8, 19.5, 20.3, и 23.8 градусах. В некоторых вариантах осуществления форма Оксалат-NF1 характеризуется пятью или несколькими пиками 2 θ при 7.5, 9.0, 16.1, 17.3, 17.8, 19.5, 20.3, и 23.8 градусах. В некоторых вариантах осуществления форма Оксалат-NF1 характеризуется шестью или несколькими пиками 2 θ при 7.5, 9.0, 16.1, 17.3, 17.8, 19.5, 20.3, и 23.8 градусах. В некоторых вариантах осуществления форма Оксалат-NF1 характеризуется пиками 2 θ при 7.5, 9.0, 16.1, 17.3, 17.8, 19.5, 20.3, и 23.8 градусах.

В некоторых вариантах осуществления форма Оксалат-NF1 характеризуется пиками 2 θ

№	2θ (Cu-K α_1 излучение) $\pm 0.2^\circ$
1	7.5
2	9.0
3	11.7
4	15.1
5	15.5
6	15.8
7	16.1
8	17.3
9	17.8
10	17.9
11	19.5
12	20.3
13	20.5
14	21.7
15	23.4
16	23.5
17	23.8
18	24.5
19	25.0
20	25.7

В другом варианте осуществления форма Оксалат-NF1 характеризуется дифракционной диаграммой в значительной степени похожей на таковую фиг. 25.

Порошковую рентгеновскую дифракционную диаграмму Оксалата-NF1 получали путем стандартных методик, как описано в European Pharmacopoeia 6th Edition chapter 2.9.33, и характеризовали следующими рентгеновскими порошковыми дифрактограммами (монохроматическое Cu-K α_1 излучение, $\lambda=1.5406 \text{ \AA}$, трансмиссионный дифрактометр Stoe StadiP 611 KL). См. пример 10в.

В другом варианте осуществления форма Оксалат-NF1 охарактеризована как кристаллическая безводная форма.

Другие физические свойства формы Оксалат-NF1 включают следующее: данные ^{13}C -ЯМР спектроскопии раскрывают молярное соотношение API:Оксалат 1:1.1. Термическая характеристика формы Оксалат-NF1 показала появление пика плавления при приблизительно 188°C. Термогравиметрический анализ показал очень низкую потерю массы <0.5 мас.% до этой температуры. Диаграмму ДСК формы Оксалат-NF1 получали на Mettler-Toledo ДСК 821 со скоростью нагрева 5 К/мин, с применением газообразного азота для продувки при 50 мл/мин. Диаграмму ТГА формы Оксалат-NF1 получали на Mettler-Toledo ТГА 851 со скоростью нагрева 5 К/мин, с применением газообразного азота для продувки при 50 мл/мин. Характеристика сорбции водяного пара формы Оксалат-NF1 показала малые уровни поглощения воды <1.0 мас.% в диапазоне относительной влажности (ов) 0-80% ов. Форма Оксалат-NF1 может быть классифицирована, как слегка гигроскопичная согласно Ph. Eur. Criteria (параграф 5.11.). Сокращенная изотерма сорбции водяной пары (25°C) формы Оксалат-NF1 (с уровнями абсорбции при 40% ов и 80% ов) показана ниже. Изотерму сорбции водяной пары получали на DVS-Intrinsic system от SMS. Уровни растворения формы Оксалат-NF1 в искусственном кишечном соке в состоянии натошак [FaSSiF, pH 6.5] при 37°C определяли как приблизительно 58 мкг/мл (после 2 ч), и уровни растворения формы Оксалат-NF1 в искусственном кишечном соке в сытом состоянии [FeSSiF, pH 5.0] при 37°C определяли как приблизительно 740 мкг/мл (после 2 ч), соответственно, намного превышая соответствующие уровни растворения формы свободного основания A1 (см. пример 11). Таким образом форма Оксалат-NF1 показала очень хорошие твердотельные свойства (хорошая кристалличность, слегка гигроскопичная, высокая термостойкость). Неожиданно, форма Оксалат-NF1 показывает подчеркнута более высокую кинетическую растворимость по сравнению с формой свободного основания A1 в комбинации с низкой тенденцией для гигроскопичности и образования гидрат/сольват.

В одном варианте осуществления изобретение обеспечивает фумаратную соль 1-(4-{{6-Амино-5-(4-фенокси-фенил)-пиримидин-4-иламино}-метил}-пиперидин-1-ил)-пропенона (соединение 1). В некоторых вариантах осуществления изобретение обеспечивает фумаратную соль соединения 1, охарактеризованную как Фумарат-NF1.

В некоторых вариантах осуществления форма Фумарат-NF1 характеризуется одним или несколькими пиками 2 θ при 6.7, 19.3, и 20.8 градусах. В некоторых вариантах осуществления форма Фумарат-NF1 характеризуется двумя или несколькими пиками 2 θ при 6.7, 19.3, и 20.8 градусах. В некоторых вариантах осуществления форма Фумарат-NF1 характеризуется пиками 2 θ при 6.7, 19.3, и 20.8 градусах.

В некоторых вариантах осуществления форма Фумарат-NF1 характеризуется одним или несколькими пиками 2 θ при 6.7, 14.8, 15.2, 16.7, 18.3, 19.3, и 20.8 градусах. В некоторых вариантах осуществления форма Фумарат-NF1 характеризуется двумя или несколькими пиками 2 θ при 6.7, 14.8, 15.2, 16.7,

18.3, 19.3, и 20.8 градусах. В некоторых вариантах осуществления форма Фумарат-NF1 характеризуется тремя или несколькими пиками 2θ при 6.7, 14.8, 15.2, 16.7, 18.3, 19.3, и 20.8 градусах. В некоторых вариантах осуществления форма Фумарат-NF1 характеризуется четырьмя или несколькими пиками 2θ при 6.7, 14.8, 15.2, 16.7, 18.3, 19.3, и 20.8 градусах. В некоторых вариантах осуществления форма Фумарат-NF1 характеризуется пятью или несколькими пиками 2θ при 6.7, 14.8, 15.2, 16.7, 18.3, 19.3, и 20.8 градусах. В некоторых вариантах осуществления форма Фумарат-NF1 характеризуется шестью или несколькими пиками 2θ при 6.7, 14.8, 15.2, 16.7, 18.3, 19.3, и 20.8 градусах. В некоторых вариантах осуществления форма Фумарат-NF1 характеризуется пиками 2θ при 6.7, 14.8, 15.2, 16.7, 18.3, 19.3, и 20.8 градусах.

В некоторых вариантах осуществления форма Фумарат-NF1 характеризуется пиками 2θ

№	2θ (Cu-K α_1 излучение) $\pm 0.2^\circ$
1	6.2
2	6.7
3	7.9
4	8.3
5	9.9
6	12.7
7	14.8
8	15.2
9	15.6
10	15.9
11	16.7
12	18.3
13	19.3
14	20.7
15	20.8
16	21.5
17	23.1
18	23.4
19	23.8
20	24.9
21	27.2

В другом варианте осуществления форма Фумарат-NF1 характеризуется дифракционной диаграммой в значительной степени похожей на таковую фиг. 29.

Порошковую рентгеновскую дифракционную диаграмму Фумарата-NF1 получали путем стандартных методик, как описано в European Pharmacopoeia 6th Edition chapter 2.9.33, и характеризовали следующими рентгеновскими порошковыми дифрактограммами (монохроматическое Cu-K α_1 излучение, $\lambda=1.5406 \text{ \AA}$, трансмиссионный дифрактометр Stoe StadiP 611 KL). См. пример 10г. В другом варианте осуществления форма Фумарат-NF1 охарактеризована как кристаллическая безводная форма.

Другие физические свойства формы Фумарат-NF1 включают следующее: данные ¹H-ЯМР спектроскопии раскрывают молярное соотношение API:Фумарат 1:1. Термическая характеристика формы Фумарат-NF1 показала появление пика плавления при приблизительно 175°C. Термогравиметрический анализ показал низкую потерю массы <1.0 мас.% до этой температуры. Диаграмму ДСК формы Фумарат-NF1 получали на Mettler-Toledo ДСК 821 со скоростью нагрева 5 К/мин, с применением газообразного азота для продувки при 50 мл/мин. Диаграмму ТГА формы Фумарат-NF1 получали на Mettler-Toledo ТГА 851 со скоростью нагрева 5 К/мин, с применением газообразного азота для продувки при 50 мл/мин. Характеристика сорбции водяного пара формы Фумарат-NF1 показала очень малые уровни поглощения воды <0.5 мас.% в диапазоне относительной влажности (ов) 0-80% ов. Форма Фумарат-NF1 может быть классифицирована, как слегка гигроскопичная согласно Ph. Eur. Criteria (параграф 5.11.). Сокращенная изотерма сорбции водяной пары (25°C) формы Фумарат-NF1 (с уровнями абсорбции при 40% ов и 80% ов) показана ниже. Изотерму сорбции водяной пары получали на DVS-Intrinsic system от SMS. Таким образом форма Фумарат-NF1 показала очень хорошие твердотельные свойства (хорошая кристалличность, слегка гигроскопичная, высокая термостойкость).

В одном варианте осуществления изобретение обеспечивает малеатную соль 1-(4-[[6-Амино-5-(4-фенокси-фенил)-пиримидин-4-иламино]-метил]-пиперидин-1-ил)-пропенона (соединение 1). В некоторых вариантах осуществления изобретение обеспечивает малеатные соли соединения 1, охарактеризованные как Малеат-NF1.

В некоторых вариантах осуществления форма Малеат-NF1 характеризуется одним или несколькими пиками 2θ при 17.9, 19.0, и 24.7 градусах. В некоторых вариантах осуществления форма Малеат-NF1 характеризуется двумя или несколькими пиками 2θ при 17.9, 19.0, и 24.7 градусах. В некоторых вариантах осуществления форма Малеат-NF1 характеризуется пиками 2θ при 17.9, 19.0, и 24.7 градусах.

В некоторых вариантах осуществления форма Малеат-NF1 характеризуется одним или несколькими пиками 2θ при 10.5, 11.5, 17.9, 18.4, 19.0, 20.3, 20.5, и 24.7 градусах. В некоторых вариантах осуществ-

вления форма Малеат-NF1 характеризуется двумя или несколькими пиками 2θ при 10.5, 11.5, 17.9, 18.4, 19.0, 20.3, 20.5, и 24.7 градусах. В некоторых вариантах осуществления форма Малеат-NF1 характеризуется тремя или несколькими пиками 2θ при 10.5, 11.5, 17.9, 18.4, 19.0, 20.3, 20.5, и 24.7 градусах. В некоторых вариантах осуществления форма Малеат-NF1 характеризуется четырьмя или несколькими пиками 2θ при 10.5, 11.5, 17.9, 18.4, 19.0, 20.3, 20.5, и 24.7 градусах. В некоторых вариантах осуществления форма Малеат-NF1 характеризуется пятью или несколькими пиками 2θ при 10.5, 11.5, 17.9, 18.4, 19.0, 20.3, 20.5, и 24.7 градусах. В некоторых вариантах осуществления форма Малеат-NF1 характеризуется шестью или несколькими пиками 2θ при 10.5, 11.5, 17.9, 18.4, 19.0, 20.3, 20.5, и 24.7 градусах. В некоторых вариантах осуществления форма Малеат-NF1 характеризуется пиками 2θ при 10.5, 11.5, 17.9, 18.4, 19.0, 20.3, 20.5, и 24.7 градусах.

В некоторых вариантах осуществления форма Малеат-NF1 характеризуется пиками 2θ

№	2θ (Cu-K α_1 излучение) $\pm 0.2^\circ$
1	9.5
2	10.5
3	11.5
4	12.9
5	15.0
6	15.9
7	17.1
8	17.3
9	17.9
10	18.4
11	19.0
12	19.8
13	20.3
14	20.5
15	21.3
16	21.7
17	22.7
18	24.7
19	25.2
20	26.8

В другом варианте осуществления форма Малеат-NF1 характеризуется дифракционной диаграммой в значительной степени похожей на таковую фиг. 33.

Порошковую рентгеновскую дифракционную диаграмму Малеата-NF1 получали путем стандартных методик, как описано в European Pharmacopoeia 6th Edition chapter 2.9.33, и характеризовали следующими рентгеновскими порошковыми дифрактограммами (монокроматическое Cu-K α_1 излучение, $\lambda=1.5406 \text{ \AA}$, трансмиссионный дифрактометр Stoe StadiP 611 KL). См. пример 10д.

В другом варианте осуществления форма Малеат-NF1 охарактеризована как кристаллическая безводная форма.

Другие физические свойства формы Малеат-NF1 включают следующее: данные $^1\text{H-NMR}$ спектроскопии раскрывают молярное соотношение API:Малеат 1:1. Термическая характеристика формы Малеат-NF1 показала появление пика плавления при приблизительно 163°C . Термогравиметрический анализ показал низкую потерю массы $<1.0 \text{ мас.}\%$ до этой температуры. Диаграмму ДСК формы Малеат-NF1 получали на Mettler-Toledo ДСК 821 со скоростью нагрева 5 K/мин , с применением газообразного азота для продувки при 50 мл/мин . Диаграмму ТГА формы Малеат-NF1 получали на Mettler-Toledo ТГА 851 со скоростью нагрева 5 K/мин , с применением газообразного азота для продувки при 50 мл/мин . Характеристика сорбции водяного пара формы Малеат-NF1 показала очень малые уровни поглощения воды $<0.5 \text{ мас.}\%$ в диапазоне относительной влажности (ов) $0-80\% \text{ ов}$. Форма Малеат-NF1 может быть классифицирована, как негигроскопичная согласно Ph. Eur. Criteria (параграф 5.11.). Сокращенная изотерма сорбции водяной пары (25°C) формы Малеат-NF1 (с уровнями абсорбции при 40 и $80\% \text{ ов}$) показана ниже. Изотерму сорбции водяной пары получали на DVS-Intrinsic system от SMS. Таким образом форма Малеат-NF1 показала очень хорошие твердотельные свойства (хорошая кристалличность, негигроскопичность, высокая термостойкость).

В одном варианте осуществления изобретение обеспечивает цитратную соль 1-(4-{{6-Амино-5-(4-фенокси-фенил)-пиримидин-4-иламино}-метил}-пиперидин-1-ил)-пропенона (соединение 1). В некоторых вариантах осуществления изобретение обеспечивает цитратную соль соединения 1, охарактеризованную как Цитрат-NF1.

В некоторых вариантах осуществления форма Цитрат-NF1 характеризуется одним или несколькими пиками 2θ при 7.5, 15.0, и 16.3 градусах. В некоторых вариантах осуществления форма Цитрат-NF1 характеризуется двумя или несколькими пиками 2θ при 7.5, 15.0, и 16.3 градусах. В некоторых вариантах осуществления форма Цитрат-NF1 характеризуется пиками 2θ при 7.5, 15.0, и 16.3 градусах.

В некоторых вариантах осуществления форма Цитрат-NF1 характеризуется одним или несколькими пиками 2θ при 7.5, 12.1, 13.8, 15.0, 16.3, 17.7, 20.3, и 20.8 градусах. В некоторых вариантах осуществления форма Цитрат-NF1 характеризуется двумя или несколькими пиками 2θ при 7.5, 12.1, 13.8, 15.0, 16.3, 17.7, 20.3, и 20.8 градусах. В некоторых вариантах осуществления форма Цитрат-NF1 характеризуется тремя или несколькими пиками 2θ при 7.5, 12.1, 13.8, 15.0, 16.3, 17.7, 20.3, и 20.8 градусах. В некоторых вариантах осуществления форма Цитрат-NF1 характеризуется четырьмя или несколькими пиками 2θ при 7.5, 12.1, 13.8, 15.0, 16.3, 17.7, 20.3, и 20.8 градусах. В некоторых вариантах осуществления форма Цитрат-NF1 характеризуется пятью или несколькими пиками 2θ при 7.5, 12.1, 13.8, 15.0, 16.3, 17.7, 20.3, и 20.8 градусах. В некоторых вариантах осуществления форма Цитрат-NF1 характеризуется шестью или несколькими пиками 2θ при 7.5, 12.1, 13.8, 15.0, 16.3, 17.7, 20.3, и 20.8 градусах. В некоторых вариантах осуществления форма Цитрат-NF1 характеризуется пиками 2θ при 7.5, 12.1, 13.8, 15.0, 16.3, 17.7, 20.3, и 20.8 градусах.

В некоторых вариантах осуществления форма Цитрат-NF1 характеризуется пиками 2θ

№	2θ (Cu-K α_1 излучение) $\pm 0.2^\circ$
1	7.5
2	9.3
3	10.0
4	12.1
5	13.8
6	15.0
7	15.5
8	16.3
9	16.6
10	17.7
11	18.1
12	18.7
13	20.0
14	20.3
15	20.8
16	21.1
17	21.6
18	22.2
19	22.6
20	22.9

В другом варианте осуществления форма Цитрат-NF1 характеризуется дифракционной диаграммой в значительной степени похожей на таковую фиг. 37.

Порошковую рентгеновскую дифракционную диаграмму Цитрата-NF1 получали путем стандартных методик, как описано в European Pharmacopoeia 6th Edition chapter 2.9.33, и характеризовали следующими рентгеновскими порошковыми дифрактограммами (монохроматическое Cu-K α_1 излучение, $\lambda=1.5406 \text{ \AA}$, трансмиссионный дифрактометр Stoe StadiP 611 KL). См. пример 10e.

В другом варианте осуществления форма Цитрат-NF1 охарактеризована как кристаллическая безводная форма.

Другие физические свойства формы Цитрат-NF1 включают следующее: данные ^1H -ЯМР спектроскопии раскрывают молярное соотношение API:Цитрат 1:1. Термическая характеристика формы Цитрат-NF1 показала появление пика плавления при приблизительно 134°C . Термогравиметрический анализ показал потерю массы $\sim 4.0 \text{ мас.}\%$ до этой температуры. Диаграмму ДСК формы Цитрат-NF1 получали на Mettler-Toledo ДСК 821 со скоростью нагрева 5 K/мин , с применением газообразного азота для продувки при 50 мл/мин . Диаграмму ТГА формы Цитрат-NF1 получали на Mettler-Toledo ТГА 851 со скоростью нагрева 5 K/мин , с применением газообразного азота для продувки при 50 мл/мин . Характеристика сорбции водяного пара формы Цитрат-NF1 показала малые уровни поглощения воды $< 2.0 \text{ мас.}\%$ в диапазоне относительной влажности (ов) 0-80% ов. Форма Цитрат-NF1 может быть классифицирована, как слегка гигроскопичная согласно Ph. Eur. Criteria (параграф 5.11.). Сокращенная изотерма сорбции водяной пары (25°C) формы Цитрат-NF1 (с уровнями абсорбции при 40% ов и 80% ов) показана ниже. Изотерму сорбции водяной пары получали на DVS-Intrinsic system от SMS. Таким образом форма Цитрат-NF1 показала приемлемые твердотельные свойства (хорошая кристалличность, негигроскопичность, приемлемая термическая устойчивость).

В одном варианте осуществления изобретение обеспечивает 1-(4-{{6-Амино-5-(4-фенокси-фенил)-пиримидин-4-иламино}-метил}-пиперидин-1-ил)-пропенон (соединение 1) охарактеризованное как кристаллическая форма А1.

В некоторых вариантах осуществления форма А1 характеризуется одним или несколькими пиками 2θ при 4.8, 17.4, и 20.0 градусах. В некоторых вариантах осуществления форма А1 характеризуется двумя или несколькими пиками 2θ при 4.8, 17.4, и 20.0 градусах. В некоторых вариантах осуществления форма А1 характеризуется пиками 2θ при 4.8, 17.4, и 20.0 градусах.

В некоторых вариантах осуществления форма А1 характеризуется одним или несколькими пиками 2θ при 4.8, 9.5, 15.1, 17.4, 18.1, 20.0, и 23.8 градусах. В некоторых вариантах осуществления форма А1 характеризуется двумя или несколькими пиками 2θ при 4.8, 9.5, 15.1, 17.4, 18.1, 20.0, и 23.8 градусах. В некоторых вариантах осуществления форма А1 характеризуется тремя или несколькими пиками 2θ при 4.8, 9.5, 15.1, 17.4, 18.1, 20.0, и 23.8 градусах. В некоторых вариантах осуществления форма А1 характеризуется четырьмя или несколькими пиками 2θ при 4.8, 9.5, 15.1, 17.4, 18.1, 20.0, и 23.8 градусах. В некоторых вариантах осуществления форма А1 характеризуется пятью или несколькими пиками 2θ при 4.8, 9.5, 15.1, 17.4, 18.1, 20.0, и 23.8 градусах. В некоторых вариантах осуществления форма А1 характеризуется шестью или несколькими пиками 2θ при 4.8, 9.5, 15.1, 17.4, 18.1, 20.0, и 23.8 градусах. В некоторых вариантах осуществления форма А1 характеризуется семью или несколькими пиками 2θ при 4.8, 9.5, 15.1, 17.4, 18.1, 20.0, и 23.8 градусах.

В некоторых вариантах осуществления форма А1 характеризуется пиками 2θ

№	2θ (Cu-K α_1 излучение) $\pm 0.2^\circ$
1	4.8
2	9.5
3	11.7
4	12.1
5	13.1
6	14.3
7	15.1
8	16.8
9	17.4
10	18.1
11	18.5
12	19.1
13	20.0
14	20.3
15	21.5
16	22.2
17	22.8
18	23.5
19	23.8
20	25.5
21	28.0

В другом варианте осуществления форма А1 характеризуется дифракционной диаграммой в значительной степени похожей на таковую фиг. 41.

Порошковую рентгеновскую дифракционную диаграмму формы свободного основания А1 получали путем стандартных методик, как описано в European Pharmacopoeia 6th Edition chapter 2.9.33, и характеризовали следующими рентгеновскими порошковыми дифрактограммами (монокроматическое Cu-K α_1 излучение, $\lambda=1.5406 \text{ \AA}$, трансмиссионный дифрактометр Stoe StadiP 611 KL). См. пример 3.

В некоторых вариантах осуществления форма А1 кристаллизуется в моноклинной пространственной группе $P2_1$ с параметрами решетки (при 200 К) $a=12.8\pm 0.1 \text{ \AA}$, $b=9.4\pm 0.1 \text{ \AA}$, $c=37.3\pm 0.2 \text{ \AA}$, и $\beta=98.5\pm 0.5^\circ$ ($\alpha=\gamma=90^\circ$). Из отдельной кристаллической структуры, форма А1 представлена безводной формой. Данные рентгеновской структуры монокристалла получали для формы свободного основания А1 также (дифрактометр SuperNova от Agilent, оборудованный детектором CCD с применением излучения Cu K α при 200 К).

В другом варианте осуществления форма А1 характеризуется как кристаллическая безводная форма.

Другие физические свойства формы А1 включают следующее. Термическая характеристика формы А1 показывает появление пика плавления при приблизительно $171\pm 2^\circ\text{C}$ (основано на множестве измерений для разных образцов формы А1). Термогравиметрический анализ показал очень низкую потерю массы $<1 \text{ мас.}\%$ до этой температуры. Диаграмму ДСК формы А1 получали на Mettler-Toledo ДСК 821 со скоростью нагрева 50 К/мин, с применением газообразного азота для продувки при 50 мл/мин. Диаграмму ТГА формы А1 получали на Mettler-Toledo ТГА 851 со скоростью нагрева 5 К/мин, с применением газообразного азота для продувки при 50 мл/мин. Характеристика сорбции водяного пара формы А1 показала малые уровни поглощения воды $\leq 1 \text{ мас.}\%$ в диапазоне относительной влажности (ов) 0-80% ов, и очень слегка повышенные уровни поглощения воды $\leq 2 \text{ мас.}\%$ в диапазоне относительной влажности (ов) 90-98% ов. Форма А1 может быть классифицирована, как слегка гигроскопичная согласно Ph. Eur. Criteria (параграф 5.11.). Изотерма сорбции водяной пары (25°C) формы А1 показана ниже. Изотерму сорбции водяной пары получали на DVS-Intrinsic system от SMS. Кинетическую растворимость формы А1 в искусственном кишечном соке в состоянии натошак [FaSSiF, pH 6.5] при КТ (прибл. 22°C) определяли как

приблизительно 27 мкг/мл (после 2 ч) и приблизительно 28 мкг/мл (после 4 ч), соответственно (см. пример 8а). Термодинамическую растворимость (24 ч) формы А1 при 37°C определяли как приблизительно 21 мкг/мл в искусственном кишечном соке в состоянии натошак [FaSSiF, pH 6.5], и приблизительно 14 мкг/мл в фосфатном буфере USP [pH 7.4], соответственно (см. пример 8б). Уровни растворения формы А1 в искусственном кишечном соке в состоянии натошак [FaSSiF, pH 6.5] при 37°C определяли как приблизительно 36 мкг/мл (после 2 ч), и уровни растворения формы А1 в искусственном кишечном соке в сытом состоянии [FeSSiF, pH 5.0] при 37°C определяли как приблизительно 214 мкг/мл (после 2 ч), соответственно (см. пример 11). Таким образом форма свободного основания А1 показала хорошие твердотельные свойства (хорошая кристалличность, слегка гигроскопичная, высокая термостойкость) с очень хорошей технологичностью в больших масштабах.

В одном варианте осуществления изобретение обеспечивает 1-(4-{{6-Амино-5-(4-фенокси-фенил)-пиримидин-4-иламино}-метил}-пиперидин-1-ил)-пропенон (соединение 1), охарактеризованное как смесь кристаллических форм А1 и А2.

Развитие путей получения веществ в твердом состоянии, как правило, основано на подходах кристаллизации растворителей для обеспечения больших масштабов, а также обеспечения порошкового материала с хорошими технологическими свойствами. Тем не менее, в нескольких начальных попытках кристаллизации было обнаружено, что, по-видимому, были получены фазовые смеси известной формы А1 и неизвестной дополнительной фазы (см. пример 2).

Смесь морфических форм не является благоприятной с точки зрения регулирования и качества, поскольку фазовые композиции смесей трудно контролировать из партии в партию. Изменчивость фазовых композиций требует обширной характеристики для оценки влияния на критические характеристики качества (например, поведение при пероральном всасывании, поведение при устойчивости), а также может поставить под угрозу устойчивую технологичность ЛП, если такие параметры, как поведение частиц, отличаются для различных форм и их смесей.

Неожиданно, изобретение обеспечивает пути получения для чистофазной кристаллической формы А1 исходного вещества 1-(4-{{6-Амино-5-(4-фенокси-фенил)-пиримидин-4-иламино}-метил}-пиперидин-1-ил)-пропена, которая предоставляет порошковый материал с хорошими технологическими свойствами в большом масштабе (см. пример 3). Различные новые чистофазные кристаллические формы изобретения (например, формы А2, NF4, NF5, NF6) 1-(4-{{6-Амино-5-(4-фенокси-фенил)-пиримидин-4-иламино}-метил}-пиперидин-1-ил)-пропена (см. примеры 4, 5, 6, и 7), показывают благоприятные свойства твердого тела, включая улучшенную растворимость в кишечном тракте, по сравнению с формой А1 (см. пример 8).

Изобретение также предоставляет новые солевые формы с улучшенными твердотельными свойствами 1-(4-{{6-Амино-5-(4-фенокси-фенил)-пиримидин-4-иламино}-метил}-пиперидин-1-ил)-пропена для преодоления проблем, связанных с образованием смесей морфических форм свободного основания. Предпринимали эксперименты образования исходных солей с разными сильными минеральными кислотами (соляная кислота, серная кислота, фосфорная кислота), а также с органическими кислотами [муравьиная кислота, уксусная кислота], алифатическая карбоновая двухосновная кислота [L-винная кислота], ароматическая карбоновая кислота [бензойная кислота], аминокислота [S-глутаминовая кислота]), в которых не получали успешного образования солей. Это указывает на то, что поведение солевого состава 1-(4-{{6-Амино-5-(4-фенокси-фенил)-пиримидин-4-иламино}-метил}-пиперидин-1-ил)-пропена является весьма сложным (см. пример 9).

Неожиданно, изобретение также предоставляет новые кристаллические солевые формы (например, Малонат-NF1, Сукцинат-NF1, Оксалат-NF1, Фумарат-NF1, Малеат-NF1, L-Малат-NF1, Цитрат-NF1) 1-(4-{{6-Амино-5-(4-фенокси-фенил)-пиримидин-4-иламино}-метил}-пиперидин-1-ил)-пропенон (см. пример 10), которые показывают хорошие благоприятные свойства твердого тела, включая улучшенный характер растворения в кишечном тракте для разного рода применений (см. пример 11).

В другом объекте, изобретение отличается фармацевтической композицией, включающей любые формы и соли, описанные выше, и фармацевтически приемлемый носитель. В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция дополнительно включает дополнительный терапевтический агент.

В другом объекте, изобретение отличается способом получения формы А2, включающим растворение Соединения 1 в спирте, воде, или их смеси.

В некоторых вариантах осуществления способ включает смесь спирта и воды. В некоторых вариантах осуществления спирт представляет собой метанол, этанол, пропанол или бутанол.

В некоторых вариантах осуществления спирт представляет собой метанол. В некоторых вариантах осуществления об.:об. соотношение метанол:вода составляет около 20:1. В некоторых вариантах осуществления об.:об. соотношение метанол:вода составляет около 10:1. В некоторых вариантах осуществления об.:об. соотношение метанол:вода составляет около 5:1. В некоторых вариантах осуществления об.:об. соотношение метанол:вода составляет около 2:1. В некоторых вариантах осуществления об.:об. соотношение метанол:вода составляет около 1:20. В некоторых вариантах осуществления об.:об. соотношение метанол:вода составляет около 1:10. В некоторых вариантах осуществления об.:об. соотноше-

ся дихлорметан и вторым растворителем является циклогексан. В некоторых вариантах осуществления первым растворителем является хлороформ и вторым растворителем является циклогексан. В некоторых вариантах осуществления первым растворителем является THF и вторым растворителем является н-гексан. В некоторых вариантах осуществления первым растворителем является THF и вторым растворителем является циклогексан. В некоторых вариантах осуществления первым растворителем является DMSO и вторым растворителем является вода.

В другом объекте, изобретение отличается способом получения формы NF6, включающим растворение соединения 1 в дихлорметане. В некоторых вариантах осуществления способ включает второй растворитель. В некоторых вариантах осуществления вторым растворителем является н-гептан.

В некоторых вариантах осуществления соединения и твердые формы изобретения синтезировали в соответствии со схемами, обеспеченными в примерах ниже.

4) Применения, состав и введение.

Фармацевтически приемлемые композиции.

Согласно другому варианту осуществления, изобретение обеспечивает композицию, включающую твердую форму соединения 1 этого изобретения или его фармацевтически приемлемое производное и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или несущую среду. Количество твердой формы соединения 1 в композиции этого изобретения является таким, которое эффективно для измеримого ингибирования ВТК или его мутации, в биологическом образце или у пациента. В некоторых вариантах осуществления количество твердой формы соединения 1 в композициях этого изобретения является таким, которое эффективно для измеримого ингибирования ВТК, или его мутации, в биологическом образце или у пациента. В некоторых вариантах осуществления композицию этого изобретения составляет для введения пациенту, которому необходима такая композиция.

Термин "пациент" или "объект", как применяют здесь, означает животное, предпочтительно млекопитающее, и наиболее предпочтительно человека.

Термин "фармацевтически приемлемая носитель, адъювант, или несущая среда" относится к нетоксическому носителю, адъюванту или несущей среде, которые не нарушают фармацевтическую активность твердой формы соединения, с которым его составляют. Фармацевтически приемлемые носители, адъюванты или несущие среды, которые применяют в композициях этого изобретения включают, но не ограничиваются, ионообменные смолы, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, белки сыворотки крови, такие как альбумин сыворотки крови человека, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновая кислота, сорбат калия, смеси частичных глицеридов насыщенных растительных жирных кислот, вода, соли или электролиты, такие как сульфат протамина, гидрофосфат динатрия, гидрофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, карбоксиметилцеллюлоза натрия, полиакрилаты, воски, полиэтилен-полиоксипропилен-блок полимеры, полиэтиленгликоль и шерстяной жир.

"Фармацевтически приемлемое производное" означает любую нетоксическую соль, сложный эфир, соль сложного эфира или другое производное соединения этого изобретения, которое после введения реципиенту способно обеспечить, прямо или непрямо, соединение этого изобретения или его ингибиторно активный метаболит или остаток.

Композиции данного изобретения вводят орально, парентерально, путем ингаляционного спрея, местно, ректально, назально, буккально, вагинально или через имплантированный резервуар. Термин "парентерально", как применяют здесь, включает подкожные, внутривенные, внутримышечные, внутрисуставные, внутрисиновиальные, внутригрудные, интратекальные, внутривенные, вводимые внутрь пораженных тканей и внутричерепные инъекционные или инфузионные методики. Предпочтительно, композиции вводят орально, внутрибрюшинно или внутривенно. Стерильные инъекционные формы композиций этого изобретения включают водную или маслянистую суспензию. Эти суспензии составляют согласно методик, известных в области техники, применяя подходящие диспергирующие или смачивающие агенты и суспендирующие агенты. Стерильный препарат для инъекций также может быть стерильным раствором или суспензией для инъекций в нетоксическом парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, как раствор в 1,3-бутандиоле. Среди приемлемых несущих сред и растворителей, которые применяют, есть вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. В дополнение, в качестве растворителя или суспендирующей среды обычно применяют стерильные, нелетучие масла.

Для этой цели применяемое любое легкое нелетучее масло включает синтетические моно- или диглицериды. Подходят для получения инъекций жирные кислоты, такие как олеиновая кислота и ее глицеридные производные, как и природные фармацевтически-приемлемые масла, такие как оливковое масло или касторовое масло, особенно в их полиоксиэтилированных версиях. Эти маслянистые растворы или суспензии также включают длинноцепочечный спиртовый разбавитель или диспергатор, такой как карбоксиметилцеллюлоза или подобные диспергирующие агенты, которые обычно применяют при получении фармацевтически приемлемых дозированных форм, включая эмульсии и суспензии. Также могут быть применены для целей получения другие обычно применяемые сурфактанты, такие как Твинс, Спанс, и другие эмульгирующие агенты или улучшители биодоступности, которые обычно применяют в

производстве фармацевтически приемлемых твердых, жидких или других дозированных форм.

Фармацевтически приемлемые композиции этого изобретения вводят орально в любой орально приемлемой дозированной форме. Примерными оральными дозированными формами являются капсулы, таблетки, водные суспензии или растворы. В случае таблеток для орального применения, обычно применяемые носители включают лактозу и кукурузный крахмал. Обычно также добавляют лубриканты, такие как стеарат магния. Для орального введения в капсульной форме, подходящие разбавители включают лактозу и высушенный крахмал. Если водные суспензии необходимы для орального применения, активный компонент комбинируют с эмульгирующими и суспендирующими агентами. Если желательно, также необязательно добавляют некоторые подслащающие, вкусовые или красящие агенты.

Альтернативно, фармацевтически приемлемые композиции этого изобретения вводят в форме суппозиторий для ректального введения. Они могут быть получены путем смешивания агента с подходящим нераздражающим вспомогательным веществом, которое является твердым при комнатной температуре, но жидким при ректальной температуре и, поэтому, будет плавиться в прямой кишке, чтобы освободить лекарство. Такие материалы включают масло какао, пчелиный воск и полиэтиленгликоли.

Фармацевтически приемлемые композиции этого изобретения также вводят местно, особенно, когда цель лечения включает уши или органы легкодоступные для местного нанесения, включая заболевания глаз, кожи или нижних частей кишечника. Подходящие составы для местного введения легко получить для каждого из этих участков или органов.

Местное нанесение для нижних частей кишечника может быть эффективным как состав для ректальных суппозиторий (см. выше) или подходящий клизменный состав. Также применяют местно-трансдермальные пластыри.

Для местных нанесений, обеспеченные фармацевтически приемлемые композиции составляют как подходящую мазь, содержащую активный компонент, суспендированным или растворенным в одном или нескольких носителях. Примерными носителями для местного введения соединений являются минеральное масло, вазелиновое масло, белый вазелин, пропиленгликоль, полиоксиэтиленовое, полиоксипропиленовое соединение, эмульгированный воск и вода. Альтернативно, обеспеченные фармацевтически приемлемые композиции могут быть составлены как подходящий лосьон или крем, содержащий активные компоненты, суспендированными или растворенными в одном или нескольких фармацевтически приемлемых носителях. Подходящие носители включают, но не ограничиваются, минеральное масло, моностеарат сорбита, полисорбат 60, цетиловые сложные эфиры воск, цетеариловый спирт, 2-октилдодеканол, бензиловый спирт и воду.

Фармацевтически приемлемые композиции этого изобретения необязательно вводят с помощью назального аэрозоля или ингаляции. Такие композиции получают согласно методик, хорошо известных в области техники фармацевтических составов и получают в виде растворов в физрастворе, применяя бензиловый спирт или другие подходящие консерванты, промоторы абсорбции для улучшения биодоступности, фторуглероды и/или другие обычные солюбилизующие или диспергирующие агенты.

Наиболее предпочтительно, фармацевтически приемлемые композиции этого изобретения составляют для орального введения. Такие составы могут быть введены с или без пищи. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемые композиции этого изобретения вводят без пищи. В других вариантах осуществления фармацевтически приемлемые композиции этого изобретения вводят с пищей.

Количество соединений данного изобретения, которое необязательно комбинируют с материалами носителя для получения композиции в единичной дозированной форме будет меняться, в зависимости от пациента, которого лечат и отдельного способа введения. Предпочтительно, обеспеченные композиции должны быть составлены таким образом, что пациенту, получающему эти композиции может быть введена дозировка соединения между 0.01-100 мг/кг массы тела/день.

Следует понимать, что заданный режим дозирования и лечения для каждого отдельного пациента будет зависеть от множества факторов, включая активность заданных применяемых соединений, возраста, массы тела, общего состояния здоровья, пола, питания, времени введения, скорости выведения, комбинации лекарств и решения лечащего врача и степени тяжести отдельного заболевания, которое лечат. Количество соединения данного изобретения в композиции будет также зависеть от отдельного соединения в композиции.

Применение соединений и фармацевтически приемлемых композиций.

В некоторых вариантах осуществления изобретение обеспечивает способ ингибирования ВТК или его мутации, у пациента или в биологическом образце, включая этап введения указанному пациенту или контактирование указанного биологического образца с твердой формой соединения 1 или его фармацевтически приемлемыми солями, согласно изобретению.

В некоторых вариантах осуществления изобретение направлено на применение твердой формы Соединения 1 или его фармацевтически приемлемых солей, для модулирования или ингибирования фермента ВТК. Термин "модуляция" означает любое изменение в передаче сигнала, опосредованной ВТК, которое основано на действии заданных соединений изобретения, способных взаимодействовать с ВТК-мишенью таким образом, чтобы сделать возможным распознавание, связывание и активацию. Соединения характери-

зуется такой высокой аффинностью к ВТК, которая обеспечивает надежное связывание ВТК. В некоторых вариантах осуществления вещества являются высоко селективными для ВТК по сравнению с большинством других киназ, чтобы гарантировать исключительное и направленное распознавание единственной мишени ВТК. В контексте данного изобретения, термин "распознавание" - без его ограничения - относится любому типу взаимодействий между заданными соединениями и мишенью, особенно ковалентному или нековалентному связыванию или ассоциированию, такому как ковалентная связь, гидрофобные/ гидрофильные взаимодействия, силы ван дер Ваальса, ионные пары, водородные связи, взаимодействия лиганд-рецептор (фермент-ингибитор) и подобное. Такое ассоциирование также может охватывать присутствие других молекул, таких как пептиды, белки или нуклеотидные последовательности. Данное взаимодействие белок/лиганд(фермент-ингибитор) характеризуется высокой аффинностью, высокой селективностью и минимальным или же незначительным отсутствием перекрестной реактивности к другим молекулам-мишеням, чтобы исключить нездоровое и вредное воздействие на пациента.

В некоторых вариантах осуществления данное изобретение относится к способу ингибирования фермента ВТК, по меньшей мере, твердой формой соединения 1, или его фармацевтически приемлемыми солями, при условиях таких, что ингибируется указанный фермент ВТК. В некоторых вариантах осуществления система представляет собой клеточную систему. В других вариантах осуществления система представляет собой трансляцию *in-vitro*, которая базируется на синтезе белка без живых клеток. Клеточная система определяется как любой объект, при условии, что объект содержит клетки. Следовательно, клеточная система может быть выбрана из группы одноклеточных, клеточных культур, тканей, органов и животных. В некоторых вариантах осуществления способ модуляции фермента ВТК применяют *in-vitro*. Предшествующее описание данной спецификации, касательно твердой формы соединения 1 или его фармацевтически приемлемых солей, включая их любые варианты осуществления, является действительным и применимым без ограничений к соединениям, если они применяются в способе ингибирования ВТК. Предшествующее описание данной спецификации, касательно твердой формы соединения 1 или его фармацевтически приемлемых солей является действительным и применимым без ограничений к соединениям, если они применяются в способе ингибирования ВТК.

Пациенты с мутациями в ВТК имеют глубокий блок развития В-клеток, приводящий к почти полному отсутствию зрелых В-лимфоцитов и плазматических клеток, к значительно сниженным уровням Ig и глубокому ингибированию гуморальной реакции на сенсibiliзирующие антигены (рассмотрено в Vi-hinen et al *Frontiers in Bioscience* 5: d917-928). Мыши с дефицитом в ВТК также имеют сниженное количество периферических В-клеток и сильно уменьшенные титры сыворотки IgM и IgG3. Делеция ВТК у мышей имеет глубокий эффект на пролиферацию В-клеток, вызванную анти-IgM, и ингибирует иммунные реакции тимуснезависимых антигенов II типа (Ellmeier et al, *J Exp Med* 192: 1611-1623 (2000)). ВТК также играет критическую роль в активации лаброцитов через высокоаффинный рецептор IgE (Fc эпсилон RI). ВТК дефицитные мышьиные лаброциты имеют сниженную дегрануляцию и уменьшенное производство провоспалительных цитокинов в следствие перекрестного сшивания Fc эпсилон RI (Kawakami et al. *Journal of Leukocyte Biology* 65: 286-290).

Обеспеченные твердые формы соединения 1, или его фармацевтически приемлемые соли, являются ингибиторами ВТК и поэтому являются полезными для лечения одного или нескольких заболеваний, связанных с активностью ВТК. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления данное изобретение обеспечивает способ лечения заболевания, опосредованного ВТК, включая этап введения пациенту, нуждающемуся в нем, твердой формы соединения 1 или его фармацевтически приемлемых солей.

Как применяют здесь, термин "опосредованные ВТК" заболевания или состояния, как применяют здесь, означают любое нарушение или другое опасное состояние, при котором ВТК или его мутация, как известно играют роль. Соответственно, другой вариант осуществления данного изобретения относится к лечению или уменьшению степени тяжести одного или нескольких заболеваний, при которых, как известно, играют роль ВТК, или его мутация. Особенно, данное изобретение относится к способу лечения или уменьшения степени тяжести заболевания или состояния, выбранного из пролиферативного заболевания или аутоиммунного нарушения, при которых указанный способ включает введение пациенту, которому это необходимо, соединения или композиции согласно данному изобретению.

В некоторых вариантах осуществления данное изобретение обеспечивает способ лечения или уменьшения степени тяжести одного или нескольких заболеваний и состояний, связанных с ВТК. В некоторых вариантах осуществления заболевание или условие представляет собой аутоиммунное заболевание, например, воспалительное заболевание кишечника, артрит, системная красная волчанка (SLE или волчанка), волчаночный нефрит, васкулит, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ITP), ревматоидный артрит, псориазический артрит, остеоартрит, болезнь Стилла, ювенильный артрит, диабет, миастения гравис, тиреоидит Хашимото, атрофическая форма аутоиммунного тиреоидита, базедова болезнь, аутоиммунный тиреоидит, синдром Шегрена, рассеянный склероз, системный склероз, нейроборрелиоз Лайма, синдром Гийена - Барре, острый рассеянный энцефаломиелит, болезнь Аддисона, опсомиоклональный синдром, анкилозирующий спондилез, синдром антифосфолипидных антител, апластическая анемия, аутоиммунный гепатит, аутоиммунный гастрит, пернициозная анемия, глютенная болезнь, синдром Гудпасчера, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, неврит зрительного нерва,

склеродермия, первичный билиарный цирроз, синдром Рейтера, синдром Такаясу, темпоральный артериит, аутоиммунная гемолитическая анемия с синдромом тепловых агглютининов, гранулематоз Вегенера, псориаз, универсальная алопеция, болезнь Бехчета, хроническая усталость, вегето-сосудистая дистония, мембранная гломерулонефропатия, эндометриоз, интерстициальный цистит, обыкновенная пузырчатка, буллезный пемфигоид, нейромиотония, склеродермия, или вульводиния. В некоторых вариантах осуществления заболевание или состояние представляет собой системную красную волчанку (SLE или волчанку) или волчаночный нефрит.

В некоторых вариантах осуществления заболевание или состояние представляет собой гиперпролиферативное заболевание или иммунологически-опосредованные заболевания, включая отторжение трансплантированных органов или тканей и синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД, также известный как ВИЧ).

В некоторых вариантах осуществления данное изобретение обеспечивает способ лечения или уменьшения степени тяжести одного или нескольких заболеваний и состояний, связанных с ВТК, при этом заболевание или состояние выбирают из гетероиммунных состояний или заболеваний, которые включают, но не ограничены, реакцию трансплантат против хозяина, трансплантацию, переливание, анафилаксию, аллергии (например, аллергии на пыльцу растений, латекс, лекарства, еду, яд насекомых, волосы животных, шерсть животных, пылевых клещей или чашечки тараканов), гиперчувствительность I типа, аллергический конъюнктивит, аллергический ринит и атопический дерматит.

В некоторых вариантах осуществления данное изобретение обеспечивает способ лечения или уменьшения степени тяжести одного или нескольких заболеваний и состояний, связанных с ВТК, при этом заболевание или состояние выбирают из воспалительного заболевания, например астмы, аппендицита, атопического дерматита, астмы, аллергии, блефарита, бронхиолита, бронхита, бурсита, цервицита, холангита, холецистита, хронического отторжения трансплантата, колита, конъюнктивита, болезни Крона, цистита, дакриoadенита, дерматита, дерматомиозита, энцефалита, эндокардита, эндометрита, энтерита, энтероколита, эпикондилита, эпидидимита, фасциита, фиброза, гастрита, гастроэнтерита, пурпуры Шенлейна-Геноха, гепатита, гнойного гидраденита, IgA-нефропатии, интерстициальной легочной болезни, ларингита, мастита, менингита, миелита, миокардита, миозита, нефрита, оофорита, орхита, остита, отита, панкреатита, паротита, перикардита, перитонита, фарингита, плеврита, флебита, пневмонита, пневмонии, полимиозита, проктита, простатита, пиелонефрита, ринита, сальпингита, синусита, стоматита, синовита, тендинита, тонзилита, язвенного колита, увеита, вагинита, васкулита или вульвита.

В некоторых вариантах осуществления данное изобретение обеспечивает способ лечения или уменьшения степени тяжести одного или нескольких заболеваний и состояний, связанных с ВТК, при этом заболевание или состояние выбирают из раковых заболеваний. В одном варианте осуществления рак представляет собой В-клеточное пролиферативное заболевание, например диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, фолликулярная лимфома, хроническая лимфоцитарная лимфома, хроническая лимфоцитарная лейкемия, острая лимфоцитарная лейкемия, В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, лимфоплазматическая лимфома/ макроглобулинемия Вальденстрема, лимфома маргинальной зоны селезенки, множественная миелома (также известная как плазмноклеточная миелома), неходжкинская лимфома, лимфома Ходжкина, плазмцитомы, экстранодальная В-клеточная лимфома из клеток маргинальной зоны, узловая В-клеточная лимфома из клеток маргинальной зоны, мантийноклеточная лимфома, медиа-стенальная (тимусная) крупноклеточная В-клеточная лимфома, внутрисосудистая крупноклеточная В-клеточная лимфома, первичная эффузионная лимфома, лимфома Беркитта/лейкемия, или лимфогранулематоз. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак груди, рак простаты, или рак лаброцитов (например, мастоцитомы, лаброцитная лейкемия, лаброцитная саркома, системный мастоцитоз). В одном варианте осуществления рак представляет собой рак костей. В другом варианте осуществления рак представляет собой рак другого первичного происхождения и метастазирует до костей. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак ободочной и прямой кишки или рак поджелудочной железы.

В некоторых вариантах осуществления данное изобретение обеспечивает способ лечения или уменьшения степени тяжести одного или нескольких заболеваний или условий, связанных с ВТК, включая заболевания костей и сухожилий, включая, без ограничения, ревматоидный артрит, серонегативные спондилоартропатии (включая анкилозирующий спондилит, псориазический артрит и болезнь Рейтера), болезнь Бехчета, синдром Шегрена, системный склероз, остеопороз, рак костей и метастазы в кости.

В некоторых вариантах осуществления данное изобретение обеспечивает способ лечения или уменьшения степени тяжести одного или нескольких заболеваний и состояний, связанных с ВТК, при этом заболевание или состояние выбирают из тромбоземболической болезни или сердечно-сосудистой болезни, например инфаркт миокарда, грудная ангина, реокклюзия после ангиопластики, рестеноз после ангиопластики, реокклюзия после аортокоронарного шунтирования, рестеноз после аортокоронарного шунтирования, инсульт, транзиторная ишемия, окклюзионная болезнь периферических артерий, эмболия легких или тромбоз глубоких вен. В некоторых вариантах осуществления данное изобретение обеспечивается антитромбозный агент, поскольку ВТК также включается в активацию тромбоцитов.

В некоторых вариантах осуществления данное изобретение обеспечивает способ лечения или

уменьшения степени тяжести одного или нескольких заболеваний и состояний, связанных с ВТК, включая инфекционные и неинфекционные воспалительные процессы и аутоиммунные и другие воспалительные заболевания. Эти аутоиммунные и воспалительные заболевания, болезни и синдромы включают воспалительное заболевание таза, уретрит, солнечный ожог кожи, синусит, пневмонит, энцефалит, менингит, миокардит, нефрит, остеомиелит, миозит, гепатит, гастрит, энтерит, дерматит, гингивит, аппендицит, панкреатит, холецистит, агаммаглобулинемия, псориаз, аллергия, болезнь Крона, синдром раздраженного кишечника, язвенный колит, болезнь Сегрена, отторжение тканей, сверхострое отторжение трансплантированных органов, астма, аллергический ринит, хроническое обструктивное заболевание легких (COP D), аутоиммунное полигландулярное заболевание (также называемое аутоиммунным полигландулярным синдромом), аутоиммунная алопеция, пернициозная анемия, гломерулонефрит, дерматомиозит, рассеянный склероз, склеродермия, васкулит, аутоиммунные гемолитические и тромбоцитопенические состояния, синдром Гудпасчера, атеросклероз, болезнь Аддисона, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, диабет, септический шок, системная красная волчанка (SLE), ревматоидный артрит, псориаз, псориатический артрит, ювенильный артрит, остеоартрит, хроническая идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, макроглобулинемия Вальденстрема, миастения гравис, тиреоидит Хашимото, атопический дерматит, дегенеративное заболевание сустава, витилиго, аутоиммунные гипопитуитаризм, синдром Гийена-Барре, болезнь Бехчета, склеродермия, фунгоидный микоз, острые воспалительные реакции (такие как респираторный дистресс-синдром взрослых и ишемия/реперфузионное повреждение) и базедова болезнь. В некоторых вариантах осуществления диабет представляет собой диабет I типа.

В некоторых вариантах осуществления данное изобретение обеспечивает способ лечения или уменьшения степени тяжести одного или нескольких заболеваний и состояний, связанных с ВТК, выбранных из ревматоидного артрита, рассеянного склероза, В-клеточной хронической лимфоцитарной лейкемии, острой лимфоцитарной лейкемии, волосатоклеточного лейкоза, неходжкинской лимфомы, лимфомы Ходжкина, множественной миеломы, рака костей, метастазов в кости, остеопороза, диабета (например, диабета I типа), синдрома раздраженного кишечника, болезни Крона, волчанки и почечного трансплантата.

В некоторых вариантах осуществления изобретение обеспечивает способ лечения и/или профилактики рассеянного склероза (MS), включая рецидивирующий MS (RMS), возвратно-ремиттирующий MS (RRMS), прогрессирующий MS (PMS), вторично-прогрессирующий MS (SPMS), первично-прогрессирующий MS (PPMS), и прогрессирующе-рецидивирующий MS (PRMS), содержащий введение объекта твердую форму соединения 1.

Другой задачей изобретения является обеспечить способ лечения заболеваний, которые обуславливаются, активируются и/или распространяются путем активности ВТК, при этом твердая форма соединения 1, или его фармацевтически приемлемые соли вводят млекопитающим, требующим такого лечения. В некоторых вариантах осуществления изобретение обеспечивает способ лечения волчанки, при этом твердая форма соединения 1, или его фармацевтически приемлемые соли вводят млекопитающим, требующим такого лечения. В некоторых вариантах осуществления соединения вводят в эффективном количестве, как описано выше. В некоторых вариантах осуществления лечение представляет собой оральное введение.

Способ изобретения может быть применен или *in-vitro* или *in-vivo*. Чувствительность отдельной клетки к лечению соединениями согласно изобретению, в особенности, может быть определена путем *in-vitro* испытаний, или в ходе исследования или клинического применения. Обычно, клеточная культура комбинируется с соединением согласно изобретению при различных концентрациях в течение периода времени, который является достаточным, чтобы дать возможность активным агентам ингибировать активность ВТК, обычно между около одного часа и одной недели. Лечение *in-vitro* может быть выполнено, применяя культивируемые клетки из образца биопсии или клеточной линии.

Реципиент или пациент могут относиться к любым видам млекопитающих, например приматам, особенно людям; грызунам, включая мышей, крыс и хомяков; кроликам; коням, коровам, собакам, котам, и т.д. Животные модели интересны для экспериментальных исследований обеспечивают модель для лечения заболеваний человека.

Для идентификации пути передачи сигнала и определения взаимодействия между различными путями передачи сигнала, разные ученые развили подходящие модели или системы моделей, например модели клеточных культур и модели трансгенных животных. Для определения определенных стадий в каскаде трансдукции клеточных сигналов, может быть применено взаимодействие соединений для того, чтобы модулировать сигнал. Соединения согласно изобретению, также могут быть применены в качестве реагентов для испытания ВТК-зависимых путей передачи сигнала у животных и/или моделей клеточных культур или в лечении заболеваний, упомянутых в этой заявке.

Более того, последующее изучение данной спецификации, касающееся применения твердой формы Соединения 1 или его фармацевтически приемлемых солей для получения лекарственного средства для профилактического или терапевтического лечения и/или наблюдения, считается действительным и применимым без ограничений к применению соединения для ингибирования активности ВТК, если это целесообразно.

Изобретение также относится к применению твердой формы соединения 1, или его фармацевтиче-

ски приемлемых солей для профилактического или терапевтического лечения и/или наблюдения заболеваний, которые вызваны, опосредованы и/или распространяются с помощью активности ВТК. Более того, изобретение относится к применению твердой формы соединения 1 или его фармацевтически приемлемых солей для получения лекарственного средства для профилактического или терапевтического лечения и/или наблюдения заболеваний, которые вызваны, опосредованы и/или распространяются с помощью активности ВТК. В некоторых вариантах осуществления изобретение обеспечивает применение твердой формы соединения 1 или его фармацевтически приемлемых солей, для получения лекарственного средства для профилактического или терапевтического лечения заболевания, опосредованного ВТК.

Другим объектом данного изобретения является твердая форма соединения 1, или его фармацевтически приемлемые соли для их применения в профилактическом или терапевтическом лечении и/или наблюдении заболеваний, которые вызваны, опосредованы и/или распространяются с помощью активности ВТК. Другой предпочтительный объект изобретения относится к твердой форме соединения 1, или его фармацевтически приемлемым солям для применения в профилактическом или терапевтическом лечении и/или наблюдения волчанки.

Твердая форма соединения 1, или его фармацевтически приемлемые соли могут быть введены до или после появления заболевания один или несколько раз, действуя как терапия. Вышеупомянутые соединения и медицинские продукты изобретенного применения в особенности применяют для терапевтического лечения. Терапевтически релевантный эффект в некоторой степени ослабляет один или несколько симптомов нарушения или возвращает к нормальности, либо частично либо полностью, один или несколько физиологических или биохимических параметров, связанных с или вызванных заболеванием или патологическим состоянием. Наблюдение рассматривают как вид лечения, при условии, что соединения вводят через определенные интервалы времени, например, для того чтобы повысить реакцию и полностью искоренить патогены и/или симптомы заболевания. Может быть применено или идентичное соединение или отличающиеся соединения. Способы изобретения также могут быть применены для снижения вероятности развития расстройства или же предотвращения инициации расстройств, связанных с активностью ВТК заранее или для лечения возникающих и продолжающихся симптомов.

В значении изобретения, профилактическое лечение является уместным, если объект обладает любым предсостоянием из вышеупомянутых физиологических или патологических состояний, таких как семейная предрасположенность, генетический дефект или ранее перенесенное заболевание.

Изобретение более того относится к лекарственному средству, включающему по меньшей мере одну твердую форму соединения 1 или его фармацевтически приемлемых солей.

"Лекарственное средство" в значении изобретения представляет собой любой агент из медицинской области, который включает одно или несколько соединений формулы (I) или его препараты (например, фармацевтическая композиция или фармацевтический состав) и может быть применен в профилактике, терапии, последующего лечения или последующего ухода за пациентами, которые страдают от заболеваний, связанных с активностью ВТК, и, таким образом, что патогенная модификация их общего состояния или состояние отдельных участков организма может быть налажено, по меньшей мере, временно.

В различных вариантах осуществления активный компонент может быть введен самостоятельно или в комбинации с другими средствами. Синергетический эффект может быть достигнут путем применения более чем одного соединения в фармацевтической композиции, то есть соединение формулы (I) комбинируют, по меньшей мере, с другим агентом в качестве активного компонента, который является или другим соединением формулы (I) или соединением с отличающимся структурным остовом. Активные компоненты могут быть применены или одновременно или последовательно.

Здесь включены способы лечения, в которых по меньшей мере один химический объект, обеспеченный здесь, вводят в комбинации с противовоспалительным агентом. Противовоспалительные агенты включают, но не ограничиваются, NSAID, неспецифические и специфические ингибиторы фермента циклооксигеназы COX-2, соединения золота, кортикостероиды, метотрексат, антагонисты фактора некроза опухоли (TNF), иммуносупрессорные соединения и метотрексат.

Примеры NSAID включают, но не ограничиваются, ибупрофен, флурбипрофен, напроксен и напроксен-натрий, диклофенак, комбинации диклофенак-натрия и мисопростола, сулиндак, оксапрозин, дифлунизал, пироксикам, индометацин, этодолак, фенопрофен-кальций, кетопрофен, натрия набуметон, сульфасалазин, толметин-натрий и гидроксихлорквин. Примеры NSAID также включают специфические ингибиторы COX-2, такие как целекоксиб, вальдекоксиб, лумиакоксиб и/или эторикоксиб.

В некоторых вариантах осуществления противовоспалительный агент представляет собой салицилат. Салицилаты включают, но не ограничиваются, ацетилсалициловую кислоту или аспирин, салицилат натрия и салицилаты холина и магния.

Противовоспалительный агент также может быть кортикостероидом. Например, кортикостероидом может быть кортизон, дексаметазон, метилпреднизолон, преднизолон, преднизолон фосфат натрия или преднизон.

В дополнительных вариантах осуществления противовоспалительный агент представляет собой соединение золота, такое как ауриотиомала натрия или ауранофин.

Изобретение также включает варианты осуществления, в которых противовоспалительный агент

представляет собой ингибитор метаболизма, такой как ингибитор дигидрофолатредуктазы, такой как метотрексат или ингибитор дигидрооротатдегидрогеназы, такой как лефлуномид.

Другие варианты осуществления изобретения относятся к комбинациям, в которых по меньшей мере одно противовоспалительное соединение представляет собой антимоноклональное антитело (такое как экулизумаб или пекселизумаб), антагонист TNF, такой как энтанерцепт, или инфликсимаб, который является анти-TNF альфа моноклональным антителом.

Еще другие варианты осуществления изобретения относятся к комбинациям, в которых по меньшей мере один активный агент представляет собой иммуносуппресорное соединение, такое как иммуносуппресорное соединение, выбранное из метотрексат, лефлуномид, циклоспорин, такролимус, азатиоприн и мофетила микофенолат.

В-клетки и предшественниками В-клеток, экспрессирующих ВТК, которые участвуют в патологии В-клеточной малигнизации, включая, но не ограничиваясь, В-клеточную лимфому, лимфому (включая лимфому Ходжкина и неходжкинскую лимфому), волосатоклеточную лимфому, множественную миелому, хроническую и острую миелоцитарную лейкемию и хроническую и острую лимфоцитарную лейкемию.

Было показано, что ВТК является ингибитором гибели Fas/APO-1 (CD-95), включая сигнальный комплекс (DISC) в лимфоидных клетках, имеющих В-происхождение. Направление развития клеток лейкемии/лимфомы может находиться в балансе между противодействующими проапоптозными эффектами каспаз, активируемых DISC, и предшествующим антиапоптозным регуляторным механизмом, включающим ВТК и/или его субстраты (Vassilev et al., J. Biol. Chem. 1998, 274, 1646-1656).

Также было обнаружено, что ингибиторы ВТК приемлемы в качестве химиосенсебилизирующих агентов, и, таким образом, приемлемы в комбинации с другими химиотерапевтическими лекарствами, в особенности, лекарствами, которые индуцируют апоптоз. Примеры других химиотерапевтических лекарств, которые могут быть применены в комбинации с химиосенсебилизирующими ингибиторами ВТК, включают ингибиторы топоизомеразы I (камптотедин или топотекан), ингибиторы топоизомеразы II (например, дауномицин и этопозид), алкилирующие агенты (например, циклофосфамид, мелфалан и BCNU), агенты, направляющие тубулин (например, таксол и винбластин), и биологические агенты (например, антитела, такие как анти CD20 антитело, IDEC 8, иммунотоксины и цитокины).

Раскрытые соединения формулы I могут быть введены в комбинации с другими известными терапевтическими агентами, включая антираковые агенты. Как применено здесь, термин "антираковый агент" относится к любому агенту, который вводят пациенту с раком в целях лечения рака.

Антираковое лечение, определенное выше, может быть применено в виде монотерапии или может включать, в дополнение к раскрытым здесь соединениям формулы I, обычную операционную или радиотерапевтическую или лекарственное лечение. Такое лекарственное лечение, например химиотерапия или направленное лечение, может включать одно или несколько, но предпочтительно одно, из следующих противоопухолевых агентов:

алкилирующие агенты: такие как альтретамин, бендамустин, бусульфан, кармустин, хлорамбуцил, хлорметин, циклофосфамид, дакарбазин, ифосфамид, импросульфан, тозилат, ломустин, мелфалан, митобронитол, митолактол, нимустин, ранимустин, темозоломид, тиотепа, тресульфан, мехлоретамин, кабоквон; апазиквон, фотемустин, глүфосфамид, палифосфамид, пипоброман, трюфосфамид, урамустин, ТН-302⁴, VAL-083⁴;

соединения платины: такие как карбоплатин, цисплатин, эптаплатин, мироплатина гидрат, оксалиплатин, лобоплатин, недаплатин, пикоплатин, сатраплатин; лобоплатин, недаплатин, пикоплатин, сатраплатин;

агенты, меняющие ДНК: такие как амрубицин, бисантрен, децитабин, митоксантрон, прокарбазин, трабектедин, клофарабин; амсакрин, бросталлицин, пиксантрон, ларомустин^{1,3};

ингибиторы топоизомеразы: такие как этопозид, иринотекан, разоксан, собузоксан, тенипозид, топотекан; амонафид, белотекан, эллиптиниум ацетат, ворелоксин;

модификаторы микротрубочек: такие как кабазитаксел, доцетаксел, эрибулин, иксабепилон, паклитаксел, винбластин, винкристин, винорелбин, виндезин, винфлуниин; фосбретабулин, тезетаксел;

антиметаболиты: такие как аспарагиназа³, азацитидин, левофолинат кальция, капецитабин, кладрибин, цитарабин, эноцитабин, флосуридин, флударабин, фторурацил, гемцитабин, меркаптопурин, метотрексат, неларабин, пеметрексед, пралатрексад, азатиоприн, тиогуанин, кармофур; доксифлуридин, элацитарабин, ралтитрексед, сапацитабин, тегафур^{2,3}, триметрексад;

пантотицины: такие как блеомицин, дактиномицин, доксорубицин, эпирубицин, идарубицин, левамизол, милтефодин, митомицин С, ромидеписин, стрептозоцин, валрубицин, зиностатин, зорубицин, даунорубицин, пликамицин; аklarубицин, пепломицин, пирарубицин;

гормоны/антагонисты: такие как абареликс, абитерон, бикалутамид, бузерелин, калустерон, хлоротирианисен, дегареликс, дексаметазон, эстрадиол, флоркортолон, флуоксиместерон, флутамид, фульвестрант, гозерелин, хистрелин, леупрорелин, мегестрол, митоган, нафарелин, нандролон, нилутамид, октреотид, преднизолон, ралоксифен, тамоксифен, тиротропин альфа, торемифен, трилостан, трипторелин, диэтилстильбестрол; аколбифен, даназол, беслорелин, эпитиостанол, ортеронел, энзалутамид^{1,3};

ингибиторы ароматазы: такие как аминоглутетимид, анастрозол, эксеместан, фандрозол, летрозол,

тестолактон; формаестан;

низкомолекулярные ингибиторы киназы: такие как кризотиниб, дасатиниб, эрлотиниб, иматиниб, лапатиниб, нилотиниб, пазопаниб, регорафениб, руксолитиниб, сорафениб, сунитиниб, вандетаниб, вемурафениб, босутиниб, гефитиниб, акситиниб; афатиниб, алисертиб, дабрафениб, дакомитиниб, динациклиб, довитиниб, энзастаурин, нинтеданиб, ленватиниб, линифаниб, линситиниб, маситиниб, мидостаурин, мотесаниб, нератиниб, орангиниб, перифозин, понатиниб, радотиниб, ригосертиб, типифарниб, тивантиниб, тивозаниб, траметиниб, пимасерниб, бриваниба аланинат, цедираниб, апатиниб⁴, кабозантиниба S-малат^{1,3}, ибрутиниб^{1,3}, икотиниб⁴, бупарлисиб², ципатиниб⁴, кобиметиниб^{1,3}, иделалисиб^{1,3}, федра-тиниб¹, XL-647⁴;

фотосенсибилизаторы: такие как метоксален³; порфимер-натрий, талапорфин, темопорфин;

антитела: такие как алемтузумаб, бесилсомаб, брентуксимаб ведотин, цетуксимаб, деносумаб, ипилимумаб, офатумумаб, панитумумаб, ритуксимаб, тоситумомаб, трастузумаб, бевацизумаб, пертузумаб^{2,3}; катумаксомаб, элотузумаб, эпрутузумаб, фарлетузумаб, могамулизумаб, некитумумаб, нимотузумаб, обинутузумаб, окаратузумаб, ореговомаб, рамуцирумаб, рилотумумаб, силтуксимаб, тоцилизумаб, залутумумаб, занолумумаб, матузумаб, далотузумаб^{1,2,3}, онартузумаб^{1,3}, ракотумомаб¹, табалумаб^{1,3}, EMD-525797⁴, ниволумаб^{1,3};

цитокины: такие как альдеслейкин, интерферон альфа², интерферон альфа2а³, интерферон альфа2b^{2,3}; цельмолейкин, тазонермин, тецелейкин, опрелвекин^{1,3}, рекомбинантный интерферон бета-1а⁴;

конъюгаты лекарственных средств: такие как денилейкин-дифтитокс, ибритумомаб тиуксетан, иобенгуан I123, преднимустин, трастузумаб эматанзин, эстрамустин, гемтузумаб, озогамицин, афлиберцепт; цинтредекин-безудотокс, эдотреотид, инотузумаб озогамицин, наптумомаб-эстафенатокс, опортузумаб-монатокс, технеций (99mTc) арцитумомаб^{1,3}, винтафолид^{1,3};

вакцины: такие как сипулейцел³, витеспен³, эмепепимут-S³, онкоVAX⁴, риндопепимут³, троВакс⁴, MGN-1601⁴, MGN-1703⁴; и

прочее: алитретиноин, бексаротен, бортезомиб, эверолимус, ибандроновая кислота, имиквимод, леналидомид, лентинан, метирозин, мифамуртид, памидроновая кислота, пэгаспаргаза, пентостатин, сипулейцел³, сизофиран, тамибаротен, темсиролимус, талидомид, третиноин, висмодегиб, золедроновая кислота, вориносат; целекоксиб, циленгитид, энтиносат, этанидазол, ганетеспид, идронксил, инипарид, иксазомиб, лонидамин, ниморазол, панобиносат, перетининоин, плитидепсин, помалидомид, прокодазол, ридафоролимус, тасквинимод, телотрилат, тималфазин, тирапазамин, тозедостат, трабедерсен, убенимекс, валсподар, гендицин⁴, пицибанил⁴, реолизин⁴, ретаспимицина гидрохлорид^{1,3}, требананиб^{2,3}, вирулизин⁴, карфилзомиб^{1,3}, эндостатин⁴, иммукутел⁴, белиносат³, MGN-1703⁴.

¹ Prop. INN (предлагаемые международные непатентованные названия); ² Rec. INN (рекомендуемые международные непатентованные названия); ³ USAN (наименование, принятое в Соединенных Штатах); ⁴ не INN).

В другом объекте, изобретение обеспечивает набор, включающий отдельные пакеты эффективного количества соединения согласно изобретению и/или его фармацевтически приемлемых солей, производных, растворов и стереоизомеров, включая их смеси во всех соотношениях, и необязательно, эффективное количество дополнительного активного компонента. Набор включает подходящие контейнеры, такие как коробки, отдельные пузырьки, пакетики или ампулы. Набор, например, может включать отдельные ампулы, при этом каждая содержит эффективное количество соединения согласно изобретению и/или его фармацевтически приемлемых солей, производных, растворов и стереоизомеров, включая их смеси в любых соотношениях, и эффективное количество дополнительного активного компонента в растворенной или лиофилизированной форме.

Как применяют здесь, термины "лечение", "лечить" и "лечащий" относится к изменению течения, облегчению, замедлению наступления или ингибированию прогресса заболевания или нарушения, или одного или нескольких его симптомов, как описано здесь. В некоторых вариантах осуществления лечение проводят после того, как разовьются один или несколько симптомов. В других вариантах осуществления лечение проводят при отсутствии симптомов. Например, лечение проводят восприимчивому индивидууму до возникновения симптомов (например, в свете истории симптомов и/или в свете генетических или других факторов чувствительности). Лечение также продолжают после того, как исчезнут симптомы, например, чтобы предупредить или задержать их повторное появление.

Соединения и композиции, согласно способу данного изобретения, вводят, применяя любое количество и любой путь введения, эффективный для лечения или уменьшения степени тяжести нарушения, указанного выше. Необходимое точное количество будет меняться от объекта к объекту, в зависимости от вида, возраста и общего состояния объекта, степени тяжести инфекции, определенного агента, способа его введения и подобное. Соединения изобретения предпочтительно составляют в единичной дозированной форме для легкого введения и однородности дозировки. Выражение "единичная дозированная форма", как применяют здесь, относится к физически дискретной единице средства, пригодной для лечения пациента. Тем не менее, следует понимать, что общее дневное применение соединений и композиций данного изобретения будет определяться лечащим врачом в рамках медицинской точки зрения. Особенный эффективный уровень дозировки для любого отдельного пациента или организма будет зависеть

от множества факторов, включая нарушение, которое лечат и степень сложности нарушения; активности отдельного применяемого соединения; отдельной применяемой композиции; возраста, массы тела, общего состояния здоровья, пола и питания пациента; времени введения, пути введения и скорости выведения отдельного применяемого соединения; длительности лечения; лекарств, применяемых в комбинации или совместно с отдельным применяемым соединением, и подобных факторов, хорошо известных области медицины.

Фармацевтически приемлемые композиции этого изобретения могут быть введены людям и другим животным орально, ректально, парентерально, интрацестерально, вагинально, внутривентриально, местно (в виде пудр, мазей или капель), буккально, в виде орального или назального спрея, или подобного, в зависимости от степени тяжести инфекции, которую лечат. В некоторых вариантах осуществления соединения изобретения вводят орально или парентерально с уровнями дозировки от около 0.01 мг/кг до около 100 мг/кг и предпочтительно от около 1 мг/кг до около 50 мг/кг, массы тела объекта на день, один или несколько раз на день, чтобы получить желательный терапевтический эффект.

Жидкие дозированные формы для орального введения включают, но не ограничены, фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. В дополнение к активным соединениям, жидкие дозированные формы, необязательно, содержат инертные разбавители, обычно применяемые в области техники, такие как, например, вода или другие растворители, солюбилизующие агенты и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, диметилформамид, масла (в особенности, хлопковое масло, арахисовое масло, кукурузное, конопляное, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуруловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры сорбита и жирных кислот и их смеси. Кроме инертных разбавителей, оральные композиции также могут включать адьюванты, такие как смачивающие агенты, эмульгирующие и суспендирующие агенты, подслащающие, вкусовые и ароматизирующие агенты.

Препараты для инъекций, например стерильные водные растворы для инъекций или маслянистые суспензии, составляют согласно известному уровню техники, применяя подходящие диспергирующие или смачивающие агенты и суспендирующие агенты. Стерильный препарат для инъекций также представляет собой стерильный раствор, суспензию или эмульсию для инъекций в нетоксическом парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Среди приемлемых несущих сред и растворителей, которые могут быть применены, есть вода, раствор Рингера, U.S.P. и изотонический раствор хлорида натрия. В дополнение, в качестве растворителя или суспензионной среды обычно применяют стерильные, нелетучие масла. Для этой цели может быть применено любое легкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. В дополнение, в препарате для инъекций применяют жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

Составы для инъекций могут быть стерилизованы, например, путем фильтрации через фильтр, удерживающий бактерий, или путем введения стерилизующих агентов в форме стерильных твердых композиций, которые для применения могут быть растворены или диспергированы в стерильной воде или другой стерильной среде для инъекций.

Для того, чтобы продолжить эффект соединения данного изобретения, часто желательно замедлить абсорбцию соединения из подкожной или внутримышечной инъекции. Этого достигают путем применения жидкой суспензии кристаллического или аморфного материала с плохой растворимостью в воде. Скорость абсорбции соединения, тогда зависит от его скорости растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера кристалла и кристаллической формы. Альтернативно, замедленной абсорбции парентерально введенной формы соединения достигают путем растворения или суспендирования соединения в масляной несущей среде. Формы замедленного всасывания для инъекций получают путем формирования микрокапсульных матриц соединения в биоразлагаемых полимерах, таких как полилактид-полигликолид. В зависимости от соотношения соединения к полимеру и природы отдельного применяемого полимера, скорость высвобождения соединения может регулироваться. Примеры других биоразлагаемых полимеров включают сложные поли(ортоэфиры) и поли(ангидриды). Составы замедленного всасывания для инъекций также получают путем захвата соединения в липосомы или микроэмульсии, которые совместимы с тканями организма.

Композиции для ректального или вагинального введения предпочтительно представляют собой суппозитории, которые могут быть получены путем смешивания соединений этого изобретения с подходящими нераздражающими вспомогательными веществами или носителями, такими как масло какао, полиэтиленгликоль или суппозиторный воск, который является твердым при температуре окружающей среды, но жидким при температуре тела и в связи с этим плавится в ректальном или вагинальном канале и высвобождает активное соединение.

Твердые дозированные формы для орального введения включают капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В таких твердых дозированных формах активное соединение смешивают по меньшей мере с одним инертным, фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом или носителем, таким как цитрат натрия или фосфат дикальция и/или а) наполнителями или добавками, такими как крахмал, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и кремниевая кислота, б) связующими веществами, такими

как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидинон, сахароза и гумиарабик, с) увлажнителями, такими как глицерин, d) распадающимися веществами, такими как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, определенные силикаты и карбонат натрия, e) агентами, замедляющими растворение, таким как парафин, f) ускорителями абсорбции, такими как четвертичные соединения аммония, g) смачивающими агентами, такими как, например, цетиловый спирт и моностеарат глицерина, h) абсорбентами, такими как каолин и бентонитовая глина, и i) лубрикантами, такими как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси. В случае капсул, таблеток и драже, дозированная форма также обязательно содержит буферные агенты.

Твердые композиции подобного типа также применяют в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах, применяя такие вспомогательные вещества, как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и подобное. Твердые дозированные формы таблеток, драже, капсул, пилюль и гранул могут быть получены с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолубильные покрытия и другие покрытия хорошо известные в области техники фармацевтических составов. Они обязательно содержат средства, придающие непрозрачность, а также могут быть композицией, из которой они высвобождают только активный компонент(ы), или предпочтительно, в определенной части кишечного тракта, необязательно, в замедленном способом. Примеры вложенных композиций, которые могут быть применены, включают полимерные вещества и воски. Твердые композиции похожего типа также применяют в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах, применяя такие вспомогательные вещества как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и подобное.

Активные соединения также могут быть в микрокапсулированной форме с одним или несколькими вспомогательными веществами, указанными выше. Твердые дозированные формы таблеток, драже, капсул, пилюль и гранул могут быть получены с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолубильные покрытия, покрытия для контроля высвобождения и другие покрытия, хорошо известные в области фармацевтических составов. В таких твердых дозированных формах активное соединение может быть смешано по меньшей мере с одним инертным разбавителем, таким как сахароза, лактоза или крахмал. Такие дозированные формы также содержат, как обычно, дополнительные вещества, отличающиеся от инертных разбавителей, например таблетировочные лубриканты и другие таблетировочные вспомогательные средства, такие как стеарат магния и микрокристаллическая целлюлоза. В случае капсул, таблеток и пилюль, дозированные формы обязательно также содержат буферные агенты. Они обязательно содержат средства, придающие непрозрачность, а также могут представлять собой композицию, из которой они высвобождают только активный компонент(ы), или предпочтительно, в определенной части кишечного тракта, необязательно, замедленным способом. Примеры вложенных композиций, которые могут быть применены, включают полимерные вещества и воски.

Дозированные формы для местного или трансдермального введения соединения этого изобретения включают мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, порошки, растворы, спреи, ингаляторы или пластыри. Активный компонент смешивают в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и любыми необходимыми консервантами или буферами, если это требуется. Глазной состав, ушные капли и глазные капли также рассматриваются как входящие в объем этого изобретения. Дополнительно, данное изобретение рассматривает применение трансдермальных пластырей, которые имеют дополнительное преимущество в обеспечении регулируемого выделения соединения в тело. Такие дозированные формы могут быть получены путем растворения или разбавления соединения в подходящей среде. Улучшители абсорбции также могут быть применены для увеличения потока соединения через кожу. Скорость может регулироваться или путем обеспечения мембраны, регулирующей скорость, или путем диспергирования соединения в полимерную матрицу или гель.

Согласно одному варианту осуществления, изобретение относится к способу ингибирования активности ВТК в биологических образцах, включающему этап контактирования указанного биологического образца с соединением этого изобретения или композицией, включающей указанное соединение.

Согласно другому варианту осуществления, изобретение относится к способу ингибирования ВТК, или его мутации, положительной активности в биологическом образце, включающему этап контактирования, указанного биологического образца с соединением этого изобретения или композицией, включающей указанное соединение.

Соединения изобретения применяют *in-vitro* как уникальные инструменты для понимания биологической роли ВТК, включая оценку многих факторов, которые, как полагают, влияют на получение ВТК и взаимодействие ВТК. Данные соединения также применяют в развитии других соединений, которые взаимодействуют с ВТК, поскольку данные соединения обеспечивают важную информацию о взаимосвязи структура-активность (SAR - structure-activity relationship), которая способствует такому развитию. Соединения данного изобретения, которые связывают ВТК, могут быть применены в качестве реагентов для обнаружения ВТК в живых клетках, фиксированных клетках, в биологических жидкостях, в тканевых гомогенатах, в очищенных природных биологических материалах, и т.д. Например, путем мечения таких соединений, можно идентифицировать клетки, экспрессирующие ВТК. В дополнение, основываясь

на их способности связывать ВТК, соединения данного изобретения могут быть применены в окрашивании *in-situ*, FACS (флуоресцентно-активированная сортировка клеток), электрофорезе в полиакриламидном геле додецилсульфата натрия (SDS-PAGE), ELISA (иммуноадсорбционный анализ, связанный с ферментом) и т.д., очистке ферментов, или в очищении клеток, экспрессирующих ВТК внутри клеток с проницаемой мембраной. Соединения изобретения также могут быть применены в качестве коммерческих исследовательских реагентов для различных медицинских исследовательских и диагностических применений. Такие применения могут включать, но не ограничиваться: применение в качестве калибровочного стандарта для количественной оценки активностей кандидатов в ингибиторы ВТК во множестве функциональных анализов; применение в качестве блокирующих реагентов в применении в качестве блокирующих реагентов при скрининге случайных соединений, то есть при поиске новых семейств лигандов ВТК могут быть применены соединения для блокирования повторного применения заявленных в настоящем изобретении соединений ВТК; применение в сокристаллизации с ферментом ВТК, то есть соединения данного изобретения будут позволять образование кристаллов соединения связанного с ВТК, обеспечивая возможность определения структуры фермент/соединение путем рентгеновской кристаллографии; другие исследовательские и диагностические применения, при которых ВТК предпочтительно активируют или такая активация удобно калибруется относительно известного количества ингибитор ВТК, и т.д.; применение в анализах в качестве проб для определения экспрессии ВТК в клетках; и развитие анализов для обнаружения соединений, которые связываются с тем же местом, что и лиганды, связывающие ВТК.

Соединения изобретения могут быть применены или самостоятельно и/или в комбинации с физическими измерениями для диагностики эффективности лечения. Фармацевтические композиции, включающие указанные соединения, и применение указанных соединений для лечения состояний, активируемых ВТК является перспективным, новым подходом для широкого спектра терапии, приводящим к прямому и немедленному улучшению состояния здоровья, как у человека, так и у животного. Орально биодоступные и активные новые химические вещества согласно изобретению, улучшают удобство для пациентов и соответствие для врачей.

Соединения формулы (I), их солевые, изомерные, таутомерные, энантиомерные формы, диастереомеры, рацематы, производные, пролекарственные препараты и/или метаболиты характеризуются высокой специфичностью и устойчивостью, низкой производственной стоимостью и удобной эксплуатацией. Эти признаки формируют основу для воспроизводимой работы, при этом включено отсутствие перекрестной реактивности, и для надежного и безопасного взаимодействия с намеченной структурой.

Термин "биологический образец", как применяют здесь, включает, без ограничения, клеточные культуры или их экстракты; материал биопсии, полученный из млекопитающего или его экстракты; и кровь, слюну, мочу, фекалии, семя, слезы, или другие жидкости организма или их экстракты.

Модуляция активности ВТК или его мутации, в биологическом образце применяют для множества целей, которые известны специалисту в данной области техники. Примеры таких целей включают, но не ограничиваются, переливание крови, трансплантацию органов, хранение биологических образцов и биологические анализы.

Примеры

Как показано в приведенных ниже Примерах, в некоторых примерных вариантах осуществления соединения получают в соответствии со следующими общими методиками. Следует понимать, что хотя в общих способах представлен синтез некоторых соединений данного изобретения, следующие общие способы и другие способы, известные специалистам в данной области техники, могут быть применены ко всем соединениям и подклассам и видам каждого из этих соединений, как описано здесь.

Символы и конвенции, применяемые в следующих описаниях процессов, схем и примеров, согласуются с таковыми, применяемыми в современной научной литературе, например *Journal of the American Chemical Society* или *Journal of Biological Chemistry*.

Все формы характеризовались согласно стандартным способам, которые находятся, например, в Rolf Hilfiker, *Polymorphism in the Pharmaceutical Industry*, Wiley-VCH, Weinheim 2006 (Chapter 6: X-Ray Diffraction, Chapter 6: Vibrational Spectroscopy, Chapter 3: Thermal Analysis, Chapter 9: Water Vapour Sorption, и ссылки в них); и H.G. Brittain, *Polymorphism in Pharmaceutical Solids*, Vol. 95, Marcel Dekker Inc., New York 1999 (Chapter 6 и ссылки в них).

Если не указано иное, все температуры выражены в °C ((градусах Цельсия). Все реакции проводили при комнатной температуре, если не указано иное. Все соединения данного изобретения синтезировали способами, разработанными авторами изобретения.

Спектры ¹H-ЯМР регистрировали на приборе Bruker Avance III с частотой 400 МГц. Химические сдвиги выражаются в частях на миллион (млн.д., 8 единицы). Константы связывания выражены в Герцах (Гц). Схемы расщепления описывают кажущиеся множители и обозначаются как s (синглет), d (дублет), t (триплет), q (квадруплет), m (мультиплет) или br (уширенный).

Масс-спектры получали на масс-спектрометрах серии Agilent 1200 от Agilent technologies, применяя или атмосферную химическую ионизацию (APCI) или электроспреевую ионизацию (ESI). Колонки: XBridge C8, 3.5 мкм, 4.6×50 мм; Растворитель А: вода+0.1% TFA; Растворитель В: CAN; Поток: 2

мл/мин; Градиент: 0 мин: 5% В, 8 мин: 100% В, 8.1 мин: 100% В, 8.5 мин: 5% В, 10 мин 5% В.

Данные ВЭЖХ получали, применяя ВЭЖХ серии Agilent 1100 от Agilent technologies, применяя колонку XBridge (C8, 3.5 мкм, 4.6×50 мм). Растворитель А: вода+0.1 % TFA; Растворитель В: ACN; Поток: 2 мл/мин; Градиент: 0 мин: 5% В, 8 мин: 100% В, 8.1 мин: 100% В, 8.5 мин: 5% В, 10 мин 5% В.

Микроволновые реакции проводили, применяя Biotage Initiator Microwave Synthesizer, применяя стандартные протоколы, которые известны в области техники.

Некоторые аббревиатуры, которые могут появляться в этой заявке следующие:

δ	химический сдвиг
d	дейтерий или дублет
dd	двойные дублеты
DCM	Дихлорметан
DMF	Диметилформаид
DMSO	Диметилсульфоксид
THF	Тетрагидрофуран
экв.	Эквивалент
ч	Час
¹ H	Протон
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
J	константа связывания
ЖХ	жидкостная хроматография
m	Мультиплет
M	молекулярный ион
МГц	Мегагерц
мин	Минута
мл	Миллилитр
МС	масс-спектрометрия
м/з	соотношение массы к заряду
ЯМР	ядерный магнитный резонанс
КЛК	круглодонная лабораторная колба
КТ	комнатная температура
s	Синглет
ТСХ	тонкослойная хроматография
УФ	ультрафиолет

Номера соединений, используемые в приведенных ниже примерах, соответствуют номерам соединений, изложенным выше.

Пример 1. Лиофилизация из смесей MeOH/EtOAc (следуя вариациям как описано в WO2012/170976, метод F).

а) Лиофилизация из смеси MeOH:EtOAc 10:90 (об.:об.) (14/BE/19247).

Приблизительно 30 мг очищенного свободного основания растворяли в 2 мл MeOH:EtOAc 10:90 (об.:об.) при КТ (приблизительно 22°C) до получения прозрачного раствора. Этот раствор замораживали в жидком азоте в 50 мл круглодонной колбе, и замороженный образец присоединяли к лиофилизатору (Steris, Lyovac GT2), который работает при приблизительно 0.3 мбар. Через 4 дня, собирали белый твердый остаток.

¹H ЯМР (700 МГц, DMSO-d₆): δ 7.95 (s, 1H), 7.47-7.37 (m, 2H), 7.22 (d, J=8.6 Гц, 2H), 7.17 (t, J=7.4 Гц, 1H), 7.14-7.09 (m, 4H), 6.78 (dd, J=16.7, 10.5 Гц, 1H), 6.06 (dd, J=16.7, 2.4 Гц, 1H), 5.63 (dd, J=10.5, 2.4 Гц, 1H), 5.51-5.35 (m, 3H), 4.36 (d, J=13.0 Гц, 1H), 4.00 (d, J=13.5 Гц, 1H), 3.14 (t, J=6.6 Гц, 2H), 2.97 (t, J=12.1 Гц, 1H), 2.58 (t, J=11.6 Гц, 1H), 1.88-1.79 (m, 1H), 1.61 (t, J=13.0 Гц, 2H), 1.00-0.88 (m, 2H).

ПРД:

№	°2θ (Cu-Kα ₁ излучение) ± 0.2°
1	4.7
2	9.5
3	11.7
4	12.0
5	13.2
6	14.2
7	15.0
8	16.8
9	17.4
10	18.1
11	20.0
12	20.4
13	23.6

Т.п.: 170.4°C (появление).

б) Лиофилизация из MeOH:EtOAc 50:50 (об.:об.) (14/BE/19248).

Приблизительно 30 мг очищенного свободного основания растворяли в 1 мл MeOH:EtOAc 50:50

(об.:об.) при КТ (приблизительно 22°C) до получения прозрачного раствора. Этот раствор замораживали в жидком азоте в 50 мл круглодонной колбе, и замороженный образец присоединяли к лиофилизатору (Steris, Lyovac GT2), который работает при приблизительно 0.3 мбар. Через 4 дня, получали белый твердый остаток.

¹H ЯМР (700 МГц, DMSO-d₆): δ 7.95 (s, 1H), 7.46-7.40 (m, 2H), 7.22 (d, J=8.6 Гц, 2H), 7.17 (t, J=7.4 Гц, 1H), 7.15-7.09 (m, 4H), 6.78 (dd, J=16.7, 10.5 Гц, 1H), 6.06 (dd, J=16.7, 2.4 Гц, 1H), 5.63 (dd, J=10.5, 2.4 Гц, 1H), 5.51-5.35 (m, 3H), 4.36 (d, J=12.5 Гц, 1H), 4.00 (d, J=13.4 Гц, 1H), 3.14 (t, J=6.6 Гц, 2H), 2.97 (t, J=12.2 Гц, 1H), 2.58 (t, J=12.1 Гц, 1H), 1.88-1.80 (m, 1H), 1.61 (t, J=12.8 Гц, 2H), 1.00-0.88 (m, 2H).

ПРД:

№	°2θ (Cu-Kα ₁ излучение) ± 0.2°
1	4.7
2	9.5
3	11.7
4	12.0
5	13.1
6	14.2
7	16.8
8	17.4
9	18.1
10	20.0
11	22.8
12	23.6

Т.п.: 170.8°C (появление).

в) Лиофилизация из MeOH:EtOAc 90:10 (об.:об.) (14/BE/19254).

Приблизительно 30 мг очищенного свободного основания растворяли в 1 мл MeOH:EtOAc 90:10 (об.:об.) при КТ (приблизительно 22°C) до получения прозрачного раствора. Этот раствор замораживали в жидком азоте в 50 мл круглодонной колбе, и замороженный образец присоединяли к лиофилизатору (Steris, Lyovac GT2), который работает при приблизительно 0.3 мбар. Через 4 дня, получали белый твердый остаток.

¹H ЯМР (700 МГц, DMSO-d₆): δ 7.95 (s, 1H), 7.45-7.40 (m, 2H), 7.22 (d, J=8.6 Гц, 2H), 7.17 (t, J=7.4 Гц, 1H), 7.15-7.05 (m, 4H), 6.78 (dd, J=16.7, 10.5 Гц, 1H), 6.06 (dd, J=16.7, 2.4 Гц, 1H), 5.63 (dd, J=10.5, 2.4 Гц, 1H), 5.49-5.38 (m, 3H), 4.36 (d, J=12.6 Гц, 1H), 4.00 (d, J=13.1 Гц, 1H), 3.14 (t, J=6.6 Гц, 2H), 2.97 (t, J=12.3 Гц, 1H), 2.58 (t, J=11.9 Гц, 1H), 1.88-1.79 (m, 1H), 1.61 (t, J=12.9 Гц, 2H), 1.00-0.89 (m, 2H).

ПРД:

№	°2θ (Cu-Kα ₁ излучение) ± 0.2°
1	4.7
2	9.5
3	11.9
4	13.1
5	14.2
6	15.1
7	17.4
8	18.1
9	20.0
10	20.3
11	21.5
12	23.6

Т.п.: 171.7°C (появление).

Пример 2. Исследования кристаллизации свободного основания, производящего смеси морфных форм.

а) Кристаллизация из н-гептан:EtOH 7:3.

Приблизительно 200 мг сырого свободного основания диспергировали в 2 мл метанола, и разбавляли 8 мл этанола до получения прозрачного раствора. Раствор образца вводили на колонку препаративной хроматографии (Chiralpak AD, 50×5 cm), применяя изократическую подвижную фазу н-гептан:этанол (7:3, об.:об.) со скоростью потока 100 мл/мин. Собирали полученные фракции очищенного свободного основания, и упаривали досуха под вакуумом при 50°C.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 7.95 (s, 1H), 7.42 (dd, J=8.5, 7.5 Гц, 2H), 7.22 (d, J=8.6 Гц, 2H), 7.16 (t, J=7.4 Гц, 1H), 7.14-7.08 (m, 4H), 6.76 (dd, J=16.7, 10.5 Гц, 1H), 6.05 (dd, J=16.7, 2.4 Гц, 1H), 5.62 (dd, J=10.5, 2.4 Гц, 1H), 5.45-5.37 (m, 3H), 4.35 (d, J=12.3 Гц, 1H), 3.99 (d, J=13.1 Гц, 1H), 3.14 (t, J=6.5 Гц, 2H), 2.97 (t, J=12.3 Гц, 1H), 2.57 (t, J=12.0 Гц, 1H), 1.88-1.77 (m, 1H), 1.66-1.56 (m, 2H), 1.01-0.87 (m, 2H).

б) Кристаллизация из Этанол.

3250 г сырого свободного основания растворяли в 7.0 л этанол при 70°C. После этого добавляли 200 г затравочных кристаллов и смесь медленно охлаждали в течение 6 ч до 20°C. После этого суспензию

дополнительно охлаждали до 0°C в течение 16 ч. Суспензию фильтровали и остаток промывали 2.0 л этанола. После этого твердую фазу высушивали при 80 мбар и 30°C до постоянной массы.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 7.96 (s, 1H), 7.43 (dd, J=8.5, 7.5 Гц, 2H), 7.24 (d, J=8.7 Гц, 2H), 7.17 (t, J=7.4 Гц, 1H), 7.15-7.10 (m, 4H), 6.77 (dd, J=16.7, 10.5 Гц, 1H), 6.06 (dd, J=16.7, 2.5 Гц, 1H), 5.63 (dd, J=10.5, 2.4 Гц, 1H), 5.47-5.38 (m, 3H), 4.36 (d, J=12.3 Гц, 1H), 4.00 (d, J=13.0 Гц, 1H), 3.16 (t, J=6.5 Гц, 2H), 2.98 (t, J=12.4 Гц, 1H), 2.58 (t, J=11.9 Гц, 1H), 1.89-1.79 (m, 1H), 1.67-1.57 (m, 2H), 1.03-0.88 (m, 2H).

Пример 3. Процесс кристаллизации свободного основания для получения чистой формы A1.

а) Кристаллизация из THF.

Приблизительно 10.4 г свободного основания соединения 1 растворяли в 300 мл THF при КТ. Приблизительно 16.6 г Si-DMT поглотителя диспергировали, и суспензию перемешивали в течение ночи. После этого суспензию отфильтровывали, и полученный остаток на фильтре промывали 2×100 мл THF. Чистый фильтрат концентрировали досуха, чтобы получить белую твердую фазу, которую высушивали под вакуумом.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 7.95 (s, 1H), 7.45-7.40 (m, 2H), 7.23 (d, J=8.7 Гц, 2H), 7.17 (t, J=7.4 Гц, 1H), 7.14-7.10 (m, 4H), 6.78 (dd, J=16.7, 10.5 Гц, 1H), 6.06 (dd, J=16.7, 2.5 Гц, 1H), 5.63 (dd, J=10.5, 2.5 Гц, 1H), 5.49 - 5.37 (m, 3H), 4.36 (d, J=12.7 Гц, 1H), 4.00 (d, J=13.4 Гц, 1H), 3.14 (t, J=6.5 Гц, 2H), 2.97 (t, J=12.6 Гц, 1H), 2.58 (t, J=11.7 Гц, 1H), 1.89-1.79 (m, 1H), 1.66-1.57 (m, 2H), 1.00-0.87 (m, 2H).

б) Кристаллизация водного антирастворителя из изопропилацетатного раствора.

Суспензию 1 экв. 5-(4-Феноксифенил)-N-пиперидин-4-илметил-пиримидин-4,6-диамина и 1 экв. K₂CO₃ в N,N-диметилацетамиде (5 об. экв.) охлаждали до -20°C. Акрилоилхлорид (1 экв.) потом добавляли по каплям в течение 5 ч. После окончания реакции (с помощью ВЭЖХ) к реакционной смеси добавляли водный раствор 1N уксусной кислоты/15 об. экв.), удерживая внутреннюю температуру ниже 5°C. В конце добавления раствор нагревали до 20°C и экстрагировали изопропилацетатом (4x 15 об. экв.). Объединенную органическую фазу концентрировали до получения темного масла и после обработки 5% водным раствором NaHCO₃ получали суспензию. Осадок выдерживали в течение 2 ч и потом фильтровали для обеспечения конечного продукта, который высушивали под вакуумом при 50°C в течение ночи.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7.94 (s, 1H), 7.42 (dd, J=8.6, 7.4 Гц, 2H), 7.22 (d, J=8.6 Гц, 2H), 7.16 (tt, J=7.4, 1.0 Гц, 1H), 7.13-7.09 (m, 4H), 6.76 (dd, J=16.7, 10.5 Гц, 1H), 6.05 (dd, J=16.7, 2.4 Гц, 1H), 5.62 (dd, J=10.5, 2.4 Гц, 1H), 5.44-5.35

(m, 3H), 4.35 (d, J=12.4 Гц, 1H), 3.99 (d, J=13.1 Гц, 1H), 3.14 (t, J=6.5 Гц, 2H), 2.97 (t, J=12.3 Гц, 1H), 2.57 (t, J=11.9 Гц, 1H), 1.88-1.78 (m, 1H), 1.65-1.55 (m, 2H), 1.01-0.87 (m, 2H).

Пример 4. Процесс кристаллизации свободного основания для получения новой формы A2.

а) Кристаллизация из смеси MeOH:вода (1:1, об.:об.).

Приблизительно 2400 мг сырого свободного основания соединения 1 растворяли в 250 мл смеси метанол:вода (1:1, об.:об.) при 50°C. Раствор отфильтровывали, и чистый фильтрат упаривали досуха при 50°C при давлении окружающей среды.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7.95 (s, 1H), 7.43 (dd, J=8.5, 7.5 Гц, 2H), 7.23 (d, J=8.7 Гц, 2H), 7.17 (t, J=7.4 Гц, 1H), 7.15-7.09 (m, 4H), 6.77 (dd, J=16.7, 10.5 Гц, 1H), 6.06 (dd, J=16.7, 2.5 Гц, 1H), 5.63 (dd, J=10.5, 2.5 Гц, 1H), 5.47-5.37 (m, 3H), 4.35 (d, J=12.3 Гц, 1H), 4.00 (d, J=12.9 Гц, 1H), 3.15 (t, J=6.5 Гц, 2H), 2.98 (t, J=12.3 Гц, 1H), 2.58 (t, J=11.6 Гц, 1H), 1.91-1.76 (m, 1H), 1.68-1.55 (m, 2H), 1.03-0.86 (m, 2H).

б) Кристаллизация водного антирастворителя из отфильтрованного этанольного раствора.

1. экв. сырого продукта свободного основания (см. пример 36) растворяли в горячем Этаноле (5 об. экв.), перенесли в реактор путем фильтрования (раствор API очищали через 10 мкм картридж) и охлаждали до 10°C в течение 5 ч. Продукт отделяли фильтрованием и сушили под вакуумом в течение 8 ч при 50°C. Высушенный API растворяли снова в горячем Этаноле (15 об. экв.), охлаждали до температуры окружающей среды и фильтровали сначала через бумагу и потом через 0.22 мкм картридж. Полученный прозрачный раствор возвращали в реактор и добавляли воду (30 об. экв.) при 25°C. Выполняли осаждение и полученную суспензию охлаждали до 10°C, и твердую фазу отделяли фильтрованием для получения конечного продукта, который высушивали под вакуумом при 50°C в течение ночи.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7.94 (s, 1H), 7.42 (dd, J=8.5, 7.5 Гц, 2H), 7.22 (d, J=8.6 Гц, 2H), 7.16 (t, J=7.4 Гц, 1H), 7.13-7.08 (m, 4H), 6.76 (dd, J=16.7, 10.5 Гц, 1H), 6.05 (dd, J=16.7, 2.4 Гц, 1H), 5.62 (dd, J=10.5, 2.4 Гц, 1H), 5.44-5.34 (m, 3H), 4.35 (d, J=12.4 Гц, 1H), 3.99 (d, J=13.1 Гц, 1H), 3.14 (t, J=6.5 Гц, 2H), 2.97 (t, J=12.4 Гц, 1H), 2.57 (t, J=11.9 Гц, 1H), 1.88-1.77 (m, 1H), 1.65-1.55 (m, 2H), 1.01-0.87 (m, 2H).

Пример 5. Процесс кристаллизации свободного основания для получения новой формы NF4.

а) Испарительная кристаллизация из смеси дихлорметан:циклогексан.

Приблизительно 17 мг сырого свободного основания растворяли в 2 мл смеси дихлорметан:циклогексан (1:1, об.:об.), и испаряли при 50°C для получения твердого остатка.

б) Испарительная кристаллизация из смеси THF:циклогексан.

Приблизительно 16 мг сырого свободного основания растворяли в 2 мл смеси THF:циклогексан (1:1, об.:об.), и испаряли при 50°C для получения твердого остатка.

в) Испарительная кристаллизация из смеси хлороформ:циклогексан.

Приблизительно 17 мг сырого свободного основания растворяли в смеси 2 мл хлороформ:циклогексан (1:1, об.:об.), и испаряли при 50°C для получения твердого остатка.

г) Кристаллизация н-гептанового антирастворителя из хлороформного раствора.

Приблизительно 20 мг сырого свободного основания растворяли в 0.5 мл хлороформа, и наливали в 4 мл резервуар с н-гептаном при интенсивном перемешивании. Полученную суспензию центрифугировали, и отделенный твердый остаток высушивали в потоке азота для получения порошка.

Пример 6. Процесс кристаллизации свободного основания для получения новой формы NF5.

а) Испарительная кристаллизация из смеси THF:о-ксилол.

Приблизительно 20 мг сырого свободного основания растворяли в 2 мл смеси THF:о-Ксилол (1:1, об.:об.), и испаряли при 50°C для получения твердого остатка.

б) Кристаллизация н-гептанового антирастворителя из диоксанового раствора.

Приблизительно 8 мг сырого свободного основания растворяли в 0.5 мл Диоксана, и наливали в 3.5 мл резервуар с н-гептаном при интенсивном перемешивании. Полученную суспензию центрифугировали, и отделенный твердый остаток высушивали в потоке азота для получения порошка.

в) Кристаллизация циклогексанового антирастворителя из дихлорметанового раствора.

Приблизительно 20 мг сырого свободного основания растворяли в 0.5 мл дихлорметана, и наливали в 4 мл резервуар с циклогексаном при интенсивном перемешивании. Полученную суспензию центрифугировали, и отделенный твердый остаток высушивали в потоке азота для получения порошка.

г) Кристаллизация циклогексанового антирастворителя из хлороформового раствора.

Приблизительно 20 мг сырого свободного основания растворяли в 0.5 мл Хлороформа, и наливали в 4 мл резервуар с циклогексаном при интенсивном перемешивании. Полученную суспензию центрифугировали, и отделенный твердый остаток высушивали в потоке азота для получения порошка.

д) Кристаллизация н-гексанового антирастворителя из THF раствора.

Приблизительно 20 мг сырого свободного основания растворяли в 0.5 мл THF, и наливали в 4 мл резервуар с н-гексаном при интенсивном перемешивании. Полученную суспензию центрифугировали, и отделенный твердый остаток высушивали в потоке азота для получения порошка.

е) Кристаллизация циклогексанового антирастворителя из THF раствора.

Приблизительно 20 мг сырого свободного основания растворяли в 0.5 мл THF, и наливали в 4 мл резервуар с циклогексаном при интенсивном перемешивании. Полученную суспензию центрифугировали, и отделенный твердый остаток высушивали в потоке азота для получения порошка.

ж) Кристаллизация водного антирастворителя из DMSO раствора.

Приблизительно 11 мг сырого свободного основания растворяли в 0.5 мл DMSO, и наливали в 4 мл резервуар с водой при интенсивном перемешивании. Полученную суспензию центрифугировали, и отделенный твердый остаток высушивали в потоке азота для получения порошка.

Пример 7. Процесс кристаллизации свободного основания для получения новой формы NF6.

а) Кристаллизация н-гептанового антирастворителя из дихлорметанового раствора.

470 г 5-(фенокси-фенил)-пиперинин-4-илметил-пиримидин-4,6-диамина добавляли к смеси 10 л дихлорметана и 10 л N,N-диметилформамида. После этого к полученной суспензии добавляли 1 л N-этилдизопропиламина и перемешивали в течение 5 мин при 0°C. После этого добавляли раствор 105 мл акрилоилхлорида в 10 л дихлорметана в течение 8 часов, при этом температуру хранили при -5°C. После перемешивания в течение ночи при 0°C реакционную смесь медленно добавляли в охлажденную деионизированную воду. Органический слой промывали три раза деионизированной водой каждый, высушивали над сульфатом натрия и упаривали досуха. Твердый остаток растирали с 10 л деионизированной воды в течение 16 часов. Суспензию отфильтровывали и твердую фазу промывали снова 10 л деионизированной воды. После высушивания в течение ночи под вакуумом сырой продукт растворяли в 2 л дихлорметана и медленно обрабатывали при перемешивании 5 л н-гептана при 0°C. Твердую фазу отфильтровывали и высушивали под вакуумом до постоянной массы.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7.96 (s, 1H), 7.43 (dd, J=8.5, 7.5 Гц, 2H), 7.23 (d, J=8.6 Гц, 2H), 7.18 (t, J=7.4 Гц, 1H), 7.15-7.09 (m, 4H), 6.77 (dd, J=16.7, 10.5 Гц, 1H), 6.06 (dd, J=16.7, 2.4 Гц, 1H), 5.63 (dd, J=10.5, 2.4 Гц, 1H), 5.48 - 5.36 (m, 3H), 4.36 (d, J=12.3 Гц, 1H), 4.00 (d, J=12.9 Гц, 1H), 3.16 (t, J=6.5 Гц, 2H), 2.98 (t, J=12.3 Гц, 1H), 2.59 (t, J=11.9 Гц, 1H), 1.89-1.79 (m, 1H), 1.67-1.56 (m, 2H), 1.04-0.88 (m, 2H).

Пример 8. Данные растворимости форм свободного основания.

а) Данные кинетической растворимости (приблизительно 22°C) форм свободного основания A1, A2, NF5, NF6.

Приблизительно 5 мг свободного основания 1-(4-{[6-Амино-5-(4-фенокси-фенил)-пиримидин-4-иламино]-метил}-пиперидин-1-ил)-пропенона (форма A1, форма A2, форма NF5, форма NF6) диспергировали в 1-2 мл FaSSIF среды (pH 6.5) в стеклянных флаконах, и встряхивали при КТ (приблизительно 22°C) в течение определенных интервалов времени (2 ч, 4 ч) накладным встряхивателем. Дисперсии потом центрифугировали и анализировали чистые фильтраты путем ВЭЖХ на предмет растворенных количеств 1-(4-{[6-Амино-5-(4-фенокси-фенил)-пиримидин-4-иламино]-метил}-пиперидин-1-ил)-пропенона.

Результаты определений кинетической растворимости в FaSSiF подытожены ниже.

Форма	Кинетическая растворимость при 2 ч	Кинетическая растворимость при 4 ч
Форма свободного основания А1	27 мкг/мл	28 мкг/мл
Форма свободного основания А2	25 мкг/мл	н.а.
Форма свободного основания NF5	30 мкг/мл	45 мкг/мл
Форма свободного основания NF6	95 мкг/мл	84 мкг/мл

б) Данные термодинамической растворимости (37°C) форм свободного основания А1, А2.

Приблизительно 10-20 мг свободного основания 1-(4-{[6-Амино-5-(4-фенокси-фенил)-пиримидин-4-иламино]-метил}-пиперидин-1-ил)-пропена (форма А1, форма А2,) диспергировали в 1-2 мл FaSSiF среды (рН 6.5) или 1-2 мл фосфатного буфера USP рН 7.4 в универсальном шприц-фильтре Ватмана (общий объем 5 мл; 0.45 мкм PTFE мембранный фильтр), и взбалтывали при 37°C в течение 24 ч при 450 об/мин, применяя горизонтальный встряхиватель в термостате. Дисперсии потом фильтровались через внутреннюю PTFE мембрану из универсальных флаконов Ватмана, и чистые фильтраты анализировали путем ВЭЖХ на предмет растворенных количеств 1-(4-{[6-Амино-5-(4-фенокси-фенил)-пиримидин-4-иламино]-метил}-пиперидин-1-ил)-пропена.

Результаты определений термодинамической растворимости подытожены ниже.

Форма	Термодинамическая растворимость FaSSiF рН 6.5	Термодинамическая растворимость PBS буфер 7.4
Форма свободного основания А1	21 мкг/мл	14 мкг/мл
Форма свободного основания А2	33 мкг/мл	27 мкг/мл

Пример 9. Исследования получения исходных солей.

а) Получение солей HCl.

1) Эксперимент из ацетона: приблизительно 17.5 мг свободного основания (полученного в примере 2) растворяли в 200 мкл ацетона при 50°C, и добавляли 40.8 мкл 1 N раствора HCl. Прозрачный раствор охлаждали от 50 до 5°C при приблизительно 0.1 К/мин. Во время охлаждения не наблюдалось никакой кристаллизации. Раствор дополнительно подвергали воздействию избытка паров диэтилового эфира в закрытом химическом стакане для индуцирования кристаллизации посредством диффузии паров антирастворителя, тем не менее, не наблюдалось никакой кристаллизации при диффузии паров антирастворителя.

II) Эксперимент из THF: приблизительно 19.5 мг свободного основания (полученного в примере 2) растворяли в 200 мкл THF при 50°C, и добавляли 45.3 мкл 1 N раствора HCl. Прозрачный раствор охлаждали от 50 до 5°C при приблизительно 0.1 К/мин. Во время охлаждения не наблюдалось никакой кристаллизации. Раствор дополнительно подвергали воздействию избытка паров диэтилового эфира в закрытом химическом стакане для индуцирования кристаллизации посредством диффузии паров антирастворителя, тем не менее, не наблюдалось никакой кристаллизации при диффузии паров антирастворителя.

б) Получение сульфатной соли.

1) Эксперимент из ацетона: приблизительно 20.6 мг свободного основания (полученного в примере 2) растворяли в 200 мкл ацетона при 50°C, и добавляли 20.6 мкл 98% раствора серной кислоты. Прозрачный раствор охлаждали от 50 до 5°C при приблизительно 0.1 К/мин. Во время охлаждения не наблюдалось никакой кристаллизации. Раствор дополнительно подвергали воздействию избытка паров диэтилового эфира в закрытом химическом стакане для индуцирования кристаллизации посредством диффузии паров антирастворителя, тем не менее, не получали никакой кристаллической твердой фазы при диффузии паров антирастворителя.

II) Эксперимент из THF: приблизительно 19.6 мг свободного основания (полученного в примере 2) растворяли в 200 мкл THF при 50°C, и добавляли 28.2 мкл 98% раствора серной кислоты. Прозрачный раствор охлаждали от 50 до 5°C при приблизительно 0.1 К/мин. Во время охлаждения не наблюдалось никакой кристаллизации. Раствор дополнительно подвергали воздействию избытка паров диэтилового эфира в закрытом химическом стакане для индуцирования кристаллизации посредством диффузии паров антирастворителя, тем не менее, не получали никакой кристаллической твердой фазы при диффузии паров антирастворителя.

в) Получение фосфатной соли.

1) Эксперимент из ацетона: приблизительно 17.7 мг свободного основания (полученного в примере 2) растворяли в 200 мкл ацетона при 50°C, и добавляли 30.6 мкл 85% раствора фосфорной кислоты. Прозрачный раствор охлаждали от 50 до 5°C при приблизительно 0.1 К/мин. Во время охлаждения не наблюдалось никакой кристаллизации. Раствор дополнительно подвергали воздействию избытка паров ди-

растворителя. Полученную кристаллическую твердую фазу идентифицировали как материал свободного основания, как исходно применяемый, то есть не было достигнуто образования соли.

Пример 10. Способы получения новых солевых форм.

а) Получение малонатной соли (Малонат-NF1).

I) Эксперимент из ацетона: приблизительно 24.6 мг свободного основания (полученного в примере 2) растворяли в 200 мкл ацетона при 50°C, и добавляли 6.0 мг малоновой кислоты. Прозрачный раствор охлаждали от 50 до 5°C при приблизительно 0.1 К/мин. Во время охлаждения не наблюдалось никакой кристаллизации. Раствор дополнительно подвергали воздействию избытка паров диэтилового эфира в закрытом химическом стакане для индуцирования кристаллизации посредством диффузии паров антирастворителя. Полученные кристаллы, после диффузии паров, отделяли от маточного раствора путем вакуумного захвата.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 13.07 (s br, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.47-7.39 (m, 2H), 7.24 (d, J=8.6 Гц, 2H), 7.18 (t, J=7.4 Гц, 1H), 7.15-7.10 (m, 4H), 6.77 (dd, J=16.7, 10.5 Гц, 1H), 6.06 (dd, J=16.7, 2.4 Гц, 1H), 5.69-5.58 (m, 4H), 4.36 (d, J=12.3 Гц, 1H), 4.00 (d, J=12.9 Гц, 1H), 3.19-3.14 (m, 4H), 2.98 (t, J=12.3 Гц, 1H), 2.58 (t, J=11.8 Гц, 1H), 1.89-1.78 (m, 1H), 1.66-1.56 (m, 2H), 1.03-0.88 (m, 2H).

II) Эксперимент из THF: приблизительно 21.9 мг свободного основания (полученного в примере 2) растворяли в 200 мкл THF при 50°C, и добавляли 5.7 мг малоновой кислоты. Прозрачный раствор охлаждали от 50 до 5°C при приблизительно 0.1 К/мин. Во время охлаждения не наблюдалось никакой кристаллизации. Раствор дополнительно подвергали воздействию избытка паров диэтилового эфира в закрытом химическом стакане для индуцирования кристаллизации посредством диффузии паров антирастворителя. Полученные кристаллы, после диффузии паров, отделяли от маточного раствора путем вакуумного захвата.

III) Масштабный эксперимент из ацетона: приблизительно 103.8 мг свободного основания (полученного в Примере 2) растворяли в 1 мл ацетона при 50°C, и добавляли 25.3 мг малоновой кислоты. Прозрачный раствор охлаждали от 50 до 5°C при приблизительно 0.1 К/мин. Во время охлаждения не наблюдалось никакой кристаллизации. Раствор дополнительно подвергали воздействию избытка паров диэтилового эфира в закрытом химическом стакане для индуцирования кристаллизации посредством диффузии паров антирастворителя. Полученные кристаллы, после диффузии паров, отделяли от маточного раствора путем вакуумного захвата.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 13.03 (s br, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.42 (dd, J=8.5, 7.5 Гц, 2H), 7.22 (d, J=8.7 Гц, 2H), 7.17 (tt, J=7.5, 1.0 Гц, 1H), 7.14-7.09 (m, 4H), 6.76 (dd, J=16.7, 10.5 Гц, 1H), 6.05 (dd, J=16.7, 2.4 Гц, 1H), 5.69-5.55 (m, 4H), 4.35 (d, J=12.2 Гц, 1H), 3.99 (d, J=12.8 Гц, 1H), 3.20-3.11 (m, 4H), 2.97 (t, J=12.3 Гц, 1H), 2.57 (t, J=11.8 Гц, 1H), 1.88-1.77 (m, 1H), 1.66-1.54 (m, 2H), 1.02-0.85 (m, 2H).

б) Получение сукцинатной соли (Сукцинат-NF1).

I) Эксперимент из ацетона: приблизительно 27.6 мг свободного основания (полученного в примере 2) растворяли в 200 мкл ацетона при 50°C, и добавляли 12.9 мг янтарной кислоты. Прозрачный раствор охлаждали от 50 до 5°C при приблизительно 0.1 К/мин. Во время охлаждения не наблюдалось никакой кристаллизации. Раствор дополнительно подвергали воздействию избытка паров диэтилового эфира в закрытом химическом стакане для индуцирования кристаллизации посредством диффузии паров антирастворителя. Полученные кристаллы, после диффузии паров, отделяли от маточного раствора путем вакуумного захвата.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12.19 (s, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.43 (dd, J=8.5, 7.5 Гц, 2H), 7.23 (d, J=8.6 Гц, 2H), 7.18 (t, J=7.4 Гц, 1H), 7.14-7.10 (m, 4H), 6.77 (dd, J=16.7, 10.5 Гц, 1H), 6.06 (dd, J=16.7, 2.4 Гц, 1H), 5.63 (dd, J=10.5, 2.4 Гц, 1H), 5.46-5.39 (m, 3H), 4.36 (d, J=12.2 Гц, 1H), 4.00 (d, J=13.1 Гц, 1H), 3.15 (t, J=6.5 Гц, 2H), 2.98 (t, J=12.3 Гц, 1H), 2.58 (t, J=12.0 Гц, 1H), 2.43 (s, 5H), 1.89-1.78 (m, 1H), 1.67-1.57 (m, 2H), 1.03-0.86 (m, 2H).

II) Масштабный эксперимент из ацетона: приблизительно 103.9 мг свободного основания (полученного в Примере 2) растворяли в 1 мл ацетона при 50°C, и добавляли 29.5 мг янтарной кислоты. Прозрачный раствор охлаждали от 50 до 5°C при приблизительно 0.1 К/мин. Во время охлаждения не наблюдалось никакой кристаллизации. Раствор дополнительно подвергали воздействию избытка паров диэтилового эфира в закрытом химическом стакане для индуцирования кристаллизации посредством диффузии паров антирастворителя. Полученные кристаллы, после диффузии паров, отделяли от маточного раствора путем вакуумного захвата.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12.19 (s br, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.42 (dd, J=8.6, 7.4 Гц, 2H), 7.22 (d, J=8.7 Гц, 2H), 7.16 (tt, J=7.5, 1.0 Гц, 1H), 7.13-7.08 (m, 4H), 6.76 (dd, J=16.7, 10.5 Гц, 1H), 6.05 (dd, J=16.7, 2.4 Гц, 1H), 5.62 (dd, J=10.5, 2.4 Гц, 1H), 5.45-5.36 (m, 3H), 4.35 (d, J=12.3 Гц, 1H), 3.99 (d, J=12.9 Гц, 1H), 3.14 (t, J=6.5 Гц, 2H), 2.97 (t, J=12.4 Гц, 1H), 2.57 (t, J=11.8 Гц, 1H), 2.41 (s, 4H), 1.88-1.76 (m, 1H), 1.65-1.55 (m, 2H), 1.01-0.87 (m, 2H).

в) Получение оксалатной соли (Оксалат-NF1).

I) Эксперимент из ацетона: приблизительно 17.0 мг свободного основания (полученного в примере 2) растворяли в 200 мкл ацетона при 50°C, и добавляли 5.1 мг щавелевой кислоты (дигидрата). Прозрачный раствор охлаждали от 50 до 5°C при приблизительно 0.1 К/мин. Полученные кристаллы, после охлаждения, отделяли от маточного раствора путем вакуумного захвата.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.14 (s, 1H), 7.44 (dd, J=8.5, 7.5 Гц, 2H), 7.26 (d, J=8.6 Гц, 2H), 7.19 (t, J=7.4 Гц, 1H), 7.16-7.11 (m, 4H), 6.77 (dd, J=16.7, 10.5 Гц, 1H), 6.28 (s, 2H), 6.15 (t, J=5.9 Гц, 1H), 6.06 (dd, J=16.7, 2.4 Гц, 1H), 5.63 (dd, J=10.5, 2.4 Гц, 1H), 4.36 (d, J=12.3 Гц, 1H), 4.00 (d, J=12.9 Гц, 1H), 3.20 (t, J=6.5 Гц, 2H), 2.98 (t, J=12.3 Гц, 1H), 2.59 (t, J=11.9 Гц, 1H), 1.89-1.79 (m, 1H), 1.66-1.57 (m, 2H), 1.03-0.90 (m, 2H). ¹³C ЯМР (126 МГц, DMSO-d₆) δ 164.1, 162.8, 159.4, 156.6, 156.5, 156.4, 152.7, 132.3, 130.0, 128.6, 126.7, 126.1, 123.6, 119.9, 118.8, 45.6, 44.9, 41.3, 35.7, 30.3, 29.2.

II) Эксперимент из THF: приблизительно 16.9 мг свободного основания (полученного в примере 2) растворяли в 200 мкл THF при 50°C, и добавляли 4.9 мг щавелевой кислоты (дигидрата). Прозрачный раствор охлаждали от 50 до 5°C при приблизительно 0.1 К/мин. Полученные кристаллы, после охлаждения, отделяли от маточного раствора путем вакуумного захвата.

III) Масштабный эксперимент из ацетона: приблизительно 99.6 мг свободного основания (полученного в примере 2) растворяли в 1 мл ацетона при 50°C, и добавляли 29.0 мг щавелевой кислоты (дигидрата). Прозрачный раствор охлаждали от 50 до 5°C при приблизительно 0.1 К/мин. Полученные кристаллы, после охлаждения, отделяли от маточного раствора путем вакуумного захвата.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.12 (s, 1H), 7.43 (dd, J=8.5, 7.5 Гц, 2H), 7.24 (d, J=8.6 Гц, 2H), 7.18 (t, J=7.4 Гц, 1H), 7.15-7.09 (m, 4H), 6.76 (dd, J=16.7, 10.5 Гц, 1H), 6.26 (s, 2H), 6.13 (t, J=5.9 Гц, 1H), 6.05 (dd, J=16.7, 2.4 Гц, 1H), 5.62 (dd, J=10.5, 2.4 Гц, 1H), 4.35 (d, J=12.2 Гц, 1H), 3.99 (d, J=13.0 Гц, 1H), 3.19 (t, J=6.5 Гц, 2H), 2.97 (t, J=12.3 Гц, 1H), 2.58 (t, J=12.0 Гц, 1H), 1.88-1.77 (m, 1H), 1.66-1.56 (m, 2H), 1.03-0.88 (m, 2H). ¹³C ЯМР (126 МГц, DMSO-d₆) δ 164.1, 162.8, 159.4, 156.6, 156.4, 152.8, 132.3, 130.0, 128.6, 126.7, 126.1, 123.6, 119.9, 118.9, 45.6, 45.0, 41.4, 35.7, 30.3, 29.2.

г) Получение фумаратной соли (Фумарат-NF1).

I) Эксперимент из ацетона: приблизительно 18.9 мг свободного основания (полученного в примере 2) растворяли в 200 мкл ацетона при 50°C, и добавляли 5.0 мг фумаровой кислоты. Прозрачный раствор охлаждали от 50 до 5°C при приблизительно 0.1 К/мин. Полученные кристаллы, после охлаждения, отделяли от маточного раствора путем вакуумного захвата.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 13.13 (s br, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.43 (dd, J=8.5, 7.5 Гц, 2H), 7.23 (d, J=8.6 Гц, 2H), 7.18 (t, J=7.4 Гц, 1H), 7.14-7.08 (m, 4H), 6.77 (dd, J=16.7, 10.5 Гц, 1H), 6.63 (s, 2H), 6.06 (dd, J=16.7, 2.4 Гц, 1H), 5.63 (dd, J=10.5, 2.4 Гц, 1H), 5.51-5.39 (m, 3H), 4.36 (d, J=12.3 Гц, 1H), 4.00 (d, J=12.9 Гц, 1H), 3.15 (t, J=6.5 Гц, 2H), 2.98 (t, J=12.3 Гц, 1H), 2.58 (t, J=11.9 Гц, 1H), 1.89-1.78 (m, 1H), 1.66-1.56 (m, 2H), 1.03-0.87 (m, 2H).

II) Эксперимент из THF: приблизительно 19.5 мг свободного основания (полученного в примере 2) растворяли в 200 мкл THF при 50°C, и добавляли 5.7 мг фумаровой кислоты. Прозрачный раствор охлаждали от 50 до 5°C при приблизительно 0.1 К/мин. Полученные кристаллы, после охлаждения, отделяли от маточного раствора путем вакуумного захвата.

III) Масштабный эксперимент из ацетона: приблизительно 131.8 мг свободного основания (полученного в примере 2) растворяли в 1 мл ацетона при 50°C, и добавляли 39.0 мг фумаровой кислоты. Прозрачный раствор охлаждали от 50 до 5°C при приблизительно 0.1 К/мин. Полученные кристаллы, после охлаждения, отделяли от маточного раствора путем вакуумного захвата.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 13.07 (s br, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.42 (dd, J=8.5, 7.5 Гц, 2H), 7.22 (d, J=8.6 Гц, 2H), 7.16 (t, J=7.4 Гц, 1H), 7.13-7.09 (m, 4H), 6.76 (dd, J=16.7, 10.5 Гц, 1H), 6.62 (s, 2H), 6.05 (dd, J=16.7, 2.4 Гц, 1H), 5.62 (dd, J=10.5, 2.4 Гц, 1H), 5.48-5.40 (m, 3H), 4.35 (d, J=12.4 Гц, 1H), 3.99 (d, J=13.1 Гц, 1H), 3.14 (t, J=6.5 Гц, 2H), 2.97 (t, J=12.4 Гц, 1H), 2.57 (t, J=12.0 Гц, 1H), 1.88-1.78 (m, 1H), 1.66-1.54 (m, 2H), 1.02-0.87 (m, 2H).

д) Получение малеатной соли (Малеат-NF1).

I) Эксперимент из ацетона: приблизительно 23.8 мг свободного основания (полученного в примере 2) растворяли в 200 мкл ацетона при 50°C, и добавляли 6.5 мг малеиновой кислоты. Прозрачный раствор охлаждали от 50 до 5°C при приблизительно 0.1 К/мин. Полученные кристаллы, после охлаждения, отделяли от маточного раствора путем вакуумного захвата.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 15.29 (s br, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.45 (dd, J=8.5, 7.5 Гц, 2H), 7.26 (d, J=8.7 Гц, 2H), 7.20 (t, J=7.4 Гц, 1H), 7.17-7.12 (m, 4H), 6.78 (dd, J=16.7, 10.5 Гц, 1H), 6.55 (t, J=6.0 Гц, 1H), 6.42 (s, 2H), 6.11 (s, 2H), 6.07 (dd, J=16.7, 2.4 Гц, 1H), 5.64 (dd, J=10.5, 2.4 Гц, 1H), 4.37 (d, J=12.2 Гц, 1H), 4.01 (d, J=13.0 Гц, 1H), 3.21 (t, J=6.6 Гц, 2H), 2.98 (t, J=12.3 Гц, 1H), 2.59 (t, J=11.9 Гц, 1H), 1.89-1.78 (m, 1H), 1.67-1.55 (m, 2H), 1.05-0.89 (m, 2H).

II) Эксперимент из THF: приблизительно 19.9 мг свободного основания (полученного в примере 2) растворяли в 200 мкл THF при 50°C, и добавляли 5.3 мг малеиновой кислоты. Прозрачный раствор охлаждали от 50 до 5°C при приблизительно 0.1 К/мин. Полученные кристаллы, после охлаждения, отделяли от маточного раствора путем вакуумного захвата.

III) Масштабный эксперимент из ацетона: приблизительно 119.9 мг свободного основания (полученного в Примере 2) растворяли в 1 мл ацетона при 50°C, и добавляли 32.4 мг малеиновой кислоты. Прозрачный раствор охлаждали от 50 до 5°C при приблизительно 0.1 К/мин. Полученные кристаллы, после охлаждения, отделяли от маточного раствора путем вакуумного захвата.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 15.20 (s br, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.44 (dd, J=8.5, 7.5 Гц, 2H), 7.25 (d, J=8.7 Гц, 2H), 7.19 (t, J=7.4 Гц, 1H), 7.16-7.10 (m, 4H), 6.76 (dd, J=16.7, 10.5 Гц, 1H), 6.55 (t, J=6.1 Гц, 1H), 6.41 (s, 2H), 6.09 (s, 2H), 6.05 (dd, J=16.7, 2.4 Гц, 1H), 5.63 (dd, J=10.5, 2.4 Гц, 1H), 4.36 (d, J=12.3 Гц, 1H), 4.00 (d, J=13.0 Гц, 1H), 3.20 (t, J=6.6 Гц, 2H), 2.97 (t, J=12.4 Гц, 1H), 2.57 (t, J=11.9 Гц, 1H), 1.87-1.77 (m, 1H), 1.66-1.56 (m, 2H), 1.03-0.89 (m, 2H).

е) Получение цитратной соли (Цитрат-NF1).

И) Эксперимент из ацетона: приблизительно 23.2 мг свободного основания (полученного в примере 2) растворяли в 200 мкл Ацетона при 50°C, и добавляли 10.5 мг лимонной кислоты. Прозрачный раствор охлаждали от 50 до 5°C при приблизительно 0.1 К/мин. Полученные кристаллы, после охлаждения, отделяли от маточного раствора путем вакуумного захвата.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11.10 (s br, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.43 (dd, J=8.5, 7.5 Гц, 2H), 7.23 (d, J=8.6 Гц, 2H), 7.18 (t, J=7.4 Гц, 1H), 7.15-7.10 (m, 4H), 6.77 (dd, J=16.7, 10.5 Гц, 1H), 6.06 (dd, J=16.7, 2.4 Гц, 1H), 5.67-5.56 (m, 4H), 4.36 (d, J=12.2 Гц, 1H), 4.00 (d, J=12.7 Гц, 1H), 3.16 (t, J=6.5 Гц, 2H), 2.98 (t, J=12.4 Гц, 1H), 2.74 (d, J=15.3 Гц, 2H), 2.64 (d, J=15.4 Гц, 2H), 2.59 (t, J=12.2 Гц, 1H), 1.89-1.78 (m, 1H), 1.66 - 1.56 (m, 2H), 1.03-0.88 (m, 2H).

Пример 11. Данные минирастворения новых солевых форм относительно родительских.

Приблизительно 5 мг свободного основания 1-(4-{[6-Амино-5-(4-фенокси-фенил)-пиримидин-4-иламино]-метил}-пиперидин-1-ил)-пропенона (форма А1), и соответствующей малонатной соли (форма Малонат-NF1), сукцинатной соли (форма Сукцинат-NF1) и оксалатной соли (форма Оксалат-NF1) взвешивали в 12 мл стеклянных флаконах и диспергировали в 7 мл FaSSIF среде (pH 6.5) или FeSSIF среде (pH 5.0), соответственно.

Все дисперсии перемешивали при 37°C в течение 2 ч. В определенные интервалы времени (30 мин, 60 мин, 120 мин), аликвотные части образца гомогенных дисперсий удаляли шприцом и фильтровали через переходники шприца-фильтра (PTFE, 0.45 мкм). Чистые фильтраты анализировали путем ВЭЖХ на предмет растворенных количеств свободного основания 1-(4-{[6-Амино-5-(4-фенокси-фенил)-пиримидин-4-иламино]-метил}-пиперидин-1-ил)-пропенона.

Результаты исследований мини-растворения подытожены ниже.

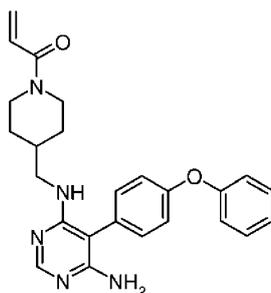
Время	Уровни растворения в FaSSIF pH 6.5 (мкг/мл)				
	Форма основания А1	свободного	Малонат-NF1	Сукцинат-NF1	Оксалат-NF1
30 мин	25		47	92	50
60 мин	33		53	95	54
120 мин	36		75	100	58

Время	Уровни растворения в FeSSIF pH 5.0 (мкг/мл)				
	Форма основания А1	свободного	Малонат-NF1	Сукцинат-NF1	Оксалат-NF1
30 мин	190		651	625	600
60 мин	205		694	708	700
120 мин	214		740	743	740

Поскольку здесь описан ряд вариантов осуществления этого изобретения, очевидно, что основные примеры могут быть изменены для обеспечения других вариантов осуществления, в которых применяют соединения и способы этого изобретения. Поэтому следует понимать, что объем данного изобретения определяется прилагаемой формулой изобретения, а не заданными вариантами осуществления, которые были представлены в качестве примера.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Твердая форма соединения 1



1

где указанная твердая форма представляет собой кристаллическую форму А2, где указанная форма А2 характеризуется следующими пиками 2θ РПД при 4.7, 9.4, 15.0, 17.5, 17.9, 19.0, 19.7, 20.6 и 23.4±0.2 гра-

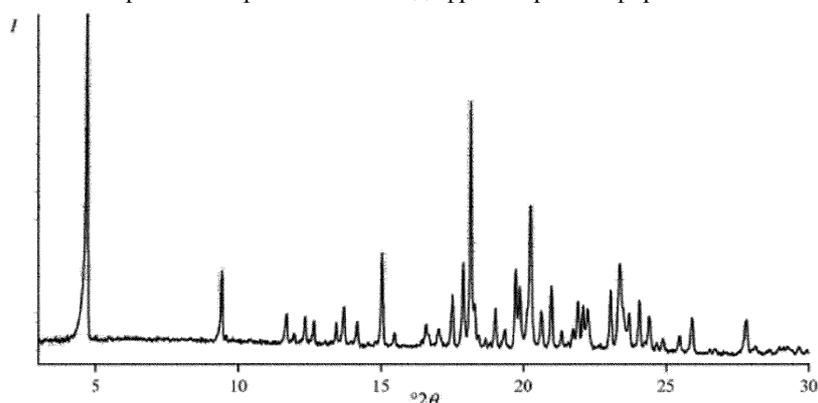
дусах при следующих условиях: мономатическое $\text{Cu-K}\alpha_1$ излучение, $\lambda=1.5406 \text{ \AA}$; или где указанная форма А2 характеризуется кристаллической формой, имеющей моноклинную пространственную группу $P2_1$ с параметрами решетки (при 200 К) $a=9.4\pm 0.1 \text{ \AA}$, $b=37.2\pm 0.2 \text{ \AA}$, $c=12.8\pm 0.1 \text{ \AA}$, и $\beta=91.9\pm 0.5^\circ$ ($\alpha=\gamma=90^\circ$).

2. Твердая форма по п.1, охарактеризованная как смесь кристаллических форм А1 и А2, где указанная кристаллическая форма А1 характеризуется следующими пиками 2θ РПД при 4.8, 9.5, 15.1, 17.4, 18.1, 20.0, и 23.8 ± 0.2 градусах при следующих условиях: мономатическое $\text{Cu-K}\alpha_1$ излучение, $\lambda=1.5406 \text{ \AA}$ или где указанная кристаллическая форма А1 характеризуется кристаллической формой, имеющей моноклинную пространственную группу $P2_1$ с параметрами решетки (при 200 К) $a=12.8\pm 0.1 \text{ \AA}$, $b=9.4\pm 0.1 \text{ \AA}$, $c=37.3\pm 0.2 \text{ \AA}$, и $\beta=98.5\pm 0.5^\circ$ ($\alpha=\gamma=90^\circ$).

3. Фармацевтическая композиция, включающая твердую форму соединения 1 по п.1 или 2 и фармацевтически приемлемый адъювант, носитель или несущую среду.

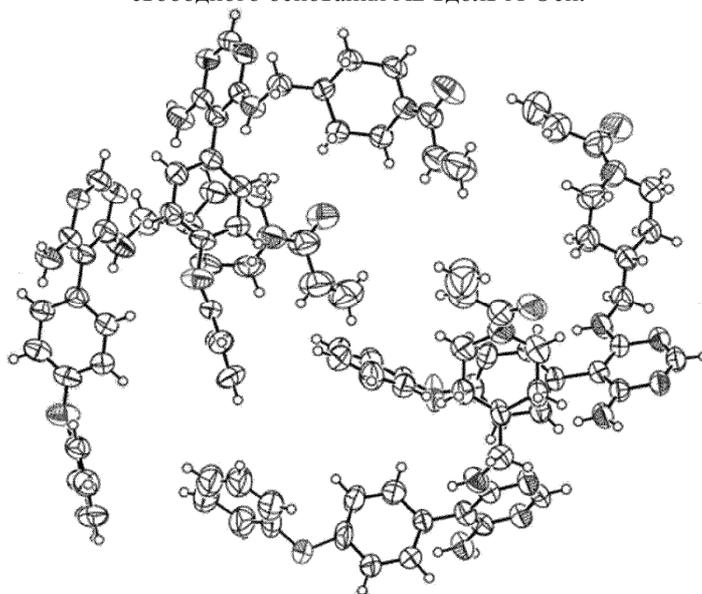
4. Применение твердой формы соединения 1 по п.1 или 2 для лечения заболевания, опосредованного тирозинкиназой бруттона (ВТК) у пациента, который в нем нуждается, где указанное заболевание, опосредованное ВТК представляет собой системную красную волчанку (SLE), рассеянный склероз или ревматоидный артрит.

Порошковая рентгеновская дифрактограмма формы А2.



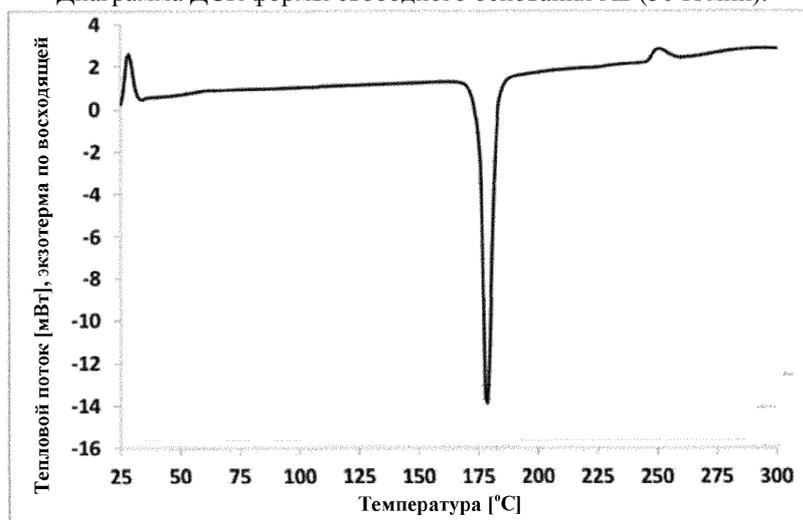
Фиг. 1

Приблизительный вид отдельной кристаллической структуры формы свободного основания А2 вдоль А-Оси.



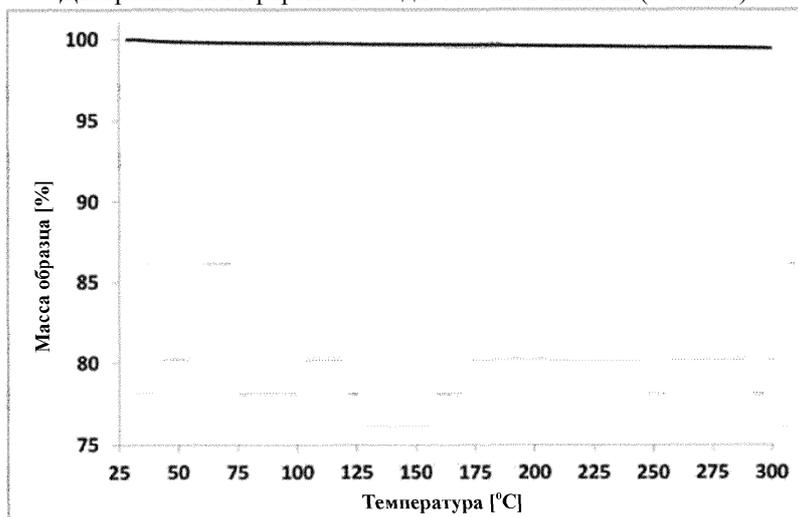
Фиг. 2

Диаграмма ДСК формы свободного основания А2 (50 К/мин).



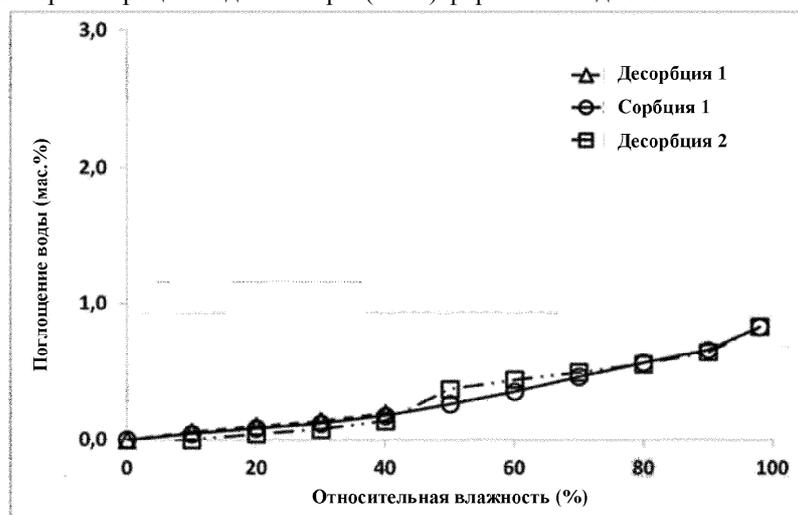
Фиг. 3

Диаграмма ТГА формы свободного основания А2 (5 К/мин).



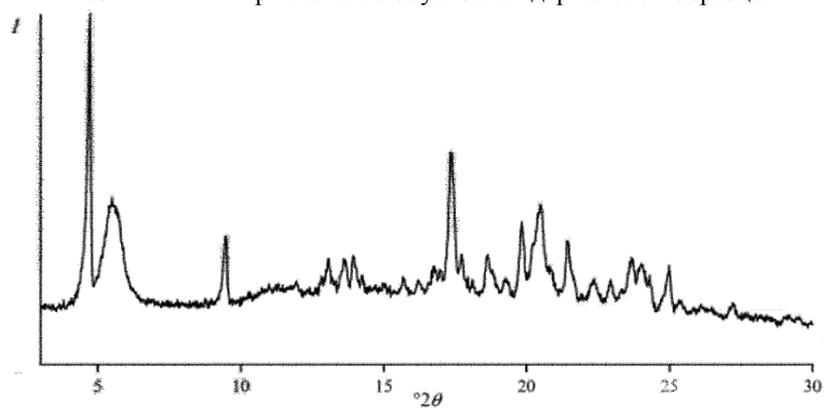
Фиг. 4

Изотерма сорбции водяной пары (25°C) формы свободного основания А2.



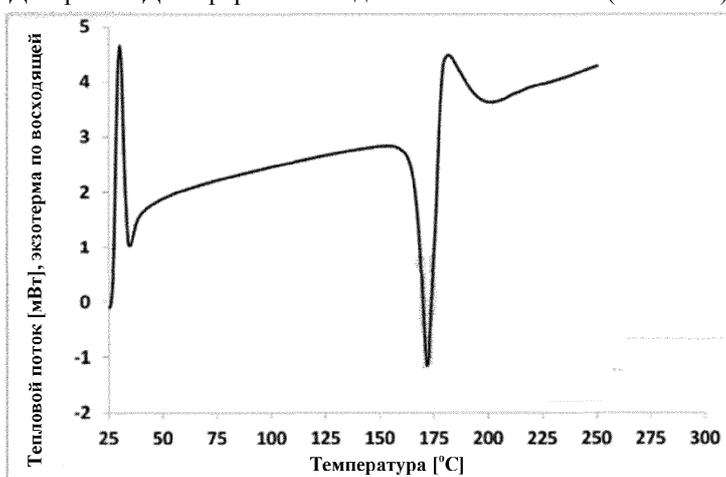
Фиг. 5

Порошковая рентгеновская дифрактограмма формы свободного основания NF4.
Размытый пик при $5.5^\circ 2\theta$ обусловлен держателем образца.



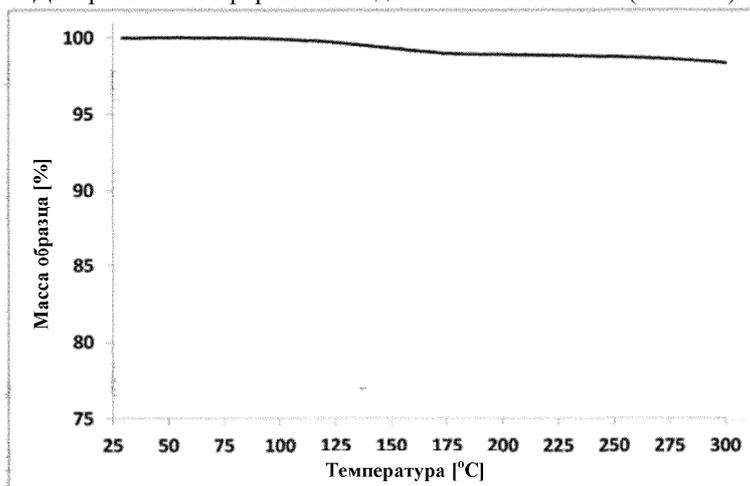
Фиг. 6

Диаграмма ДСК формы свободного основания NF4 (50 К/мин).



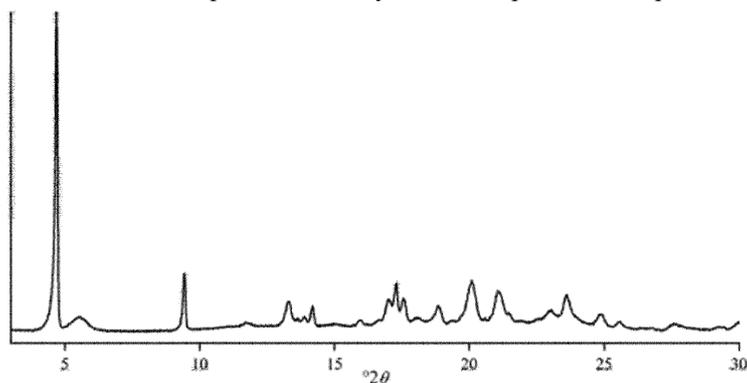
Фиг. 7

Диаграмма ТГА формы свободного основания NF4 (5 К/мин).



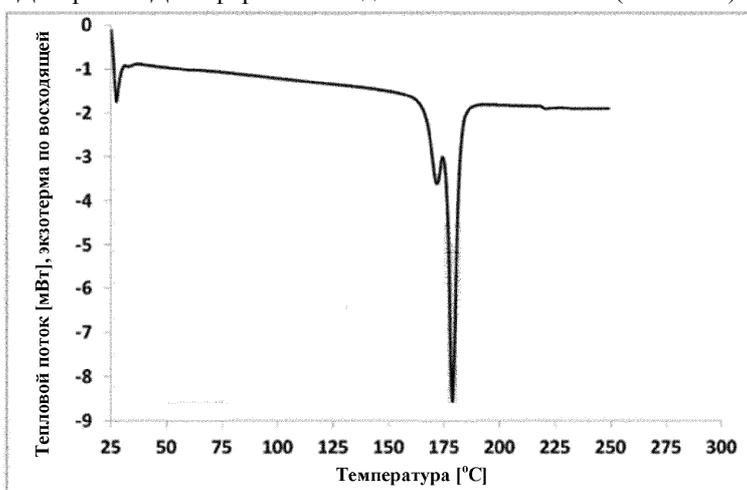
Фиг. 8

Порошковая рентгеновская дифрактограмма формы свободного основания NF5.
Размытый пик при $5.5^\circ 2\theta$ обусловлен держателем образца.



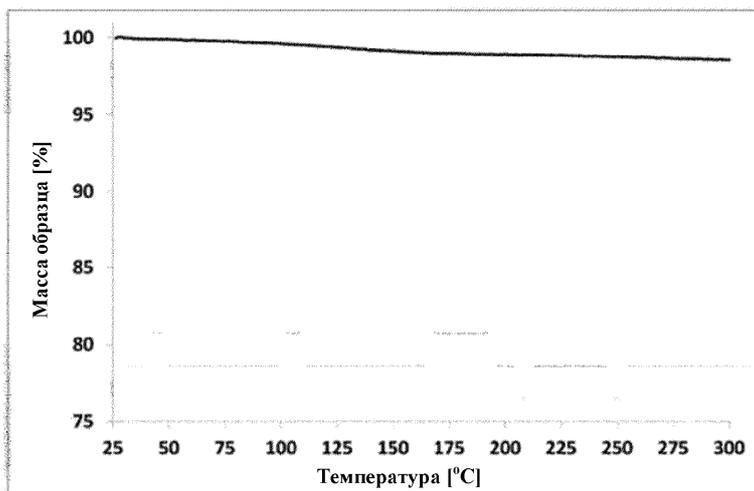
Фиг. 9

Диаграмма ДСК формы свободного основания NF5 (50 К/мин).



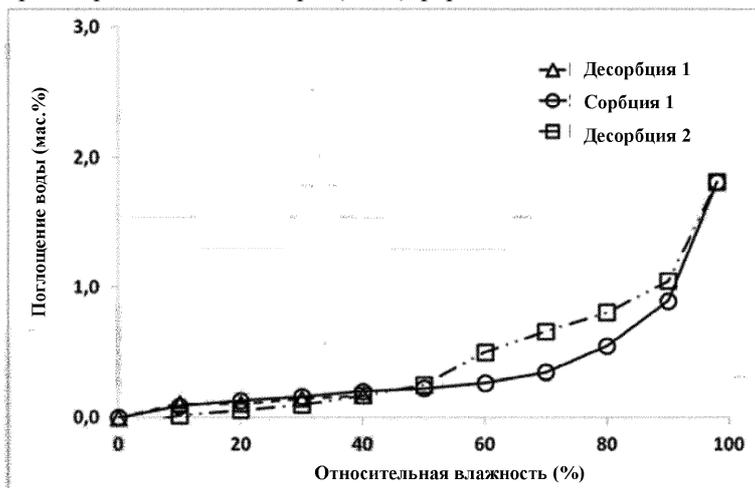
Фиг. 10

Диаграмма ТГА формы свободного основания NF5 (5 К/мин).



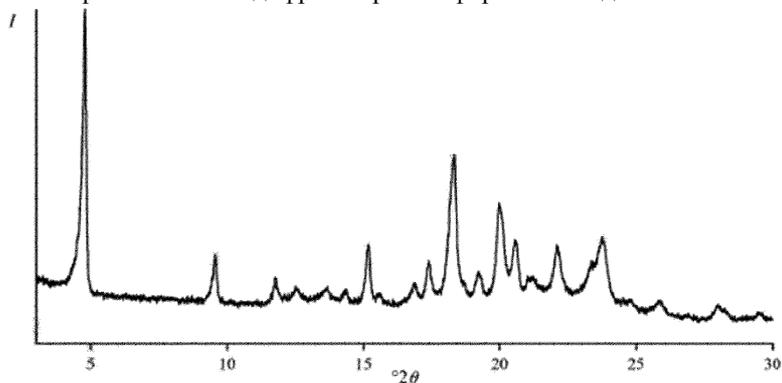
Фиг. 11

Изотерма сорбции водяной пары (25°C) формы свободного основания NF5.



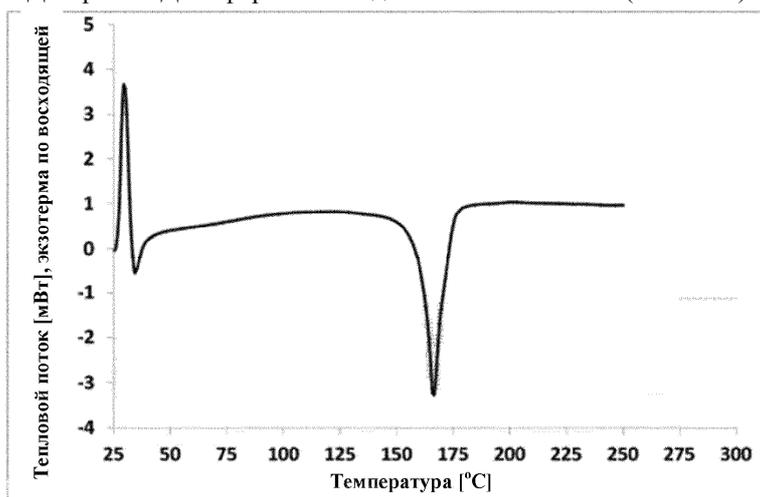
Фиг. 12

Порошковая рентгеновская дифрактограмма формы свободного основания NF6.



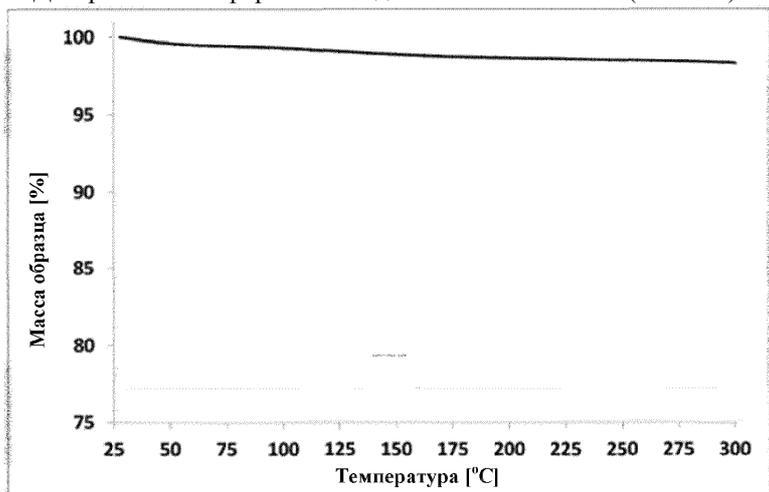
Фиг. 13

Диаграмма ДСК формы свободного основания NF6 (50 К/мин).



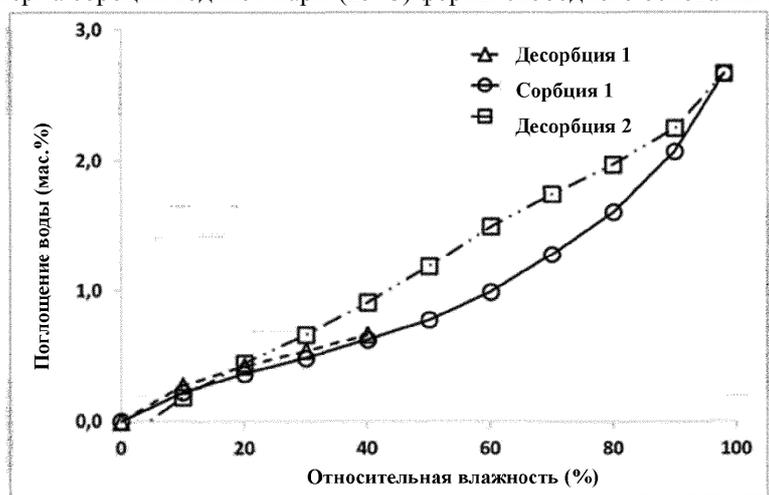
Фиг. 14

Диаграмма ТГА формы свободного основания NF6 (5 К/мин).



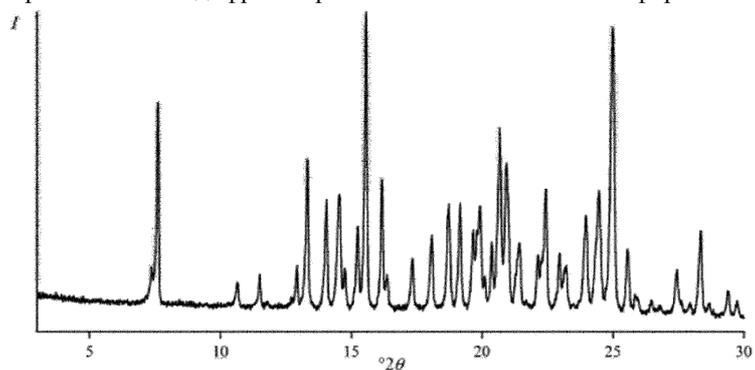
Фиг. 15

Изотерма сорбции водяной пары (25°C) формы свободного основания NF6.



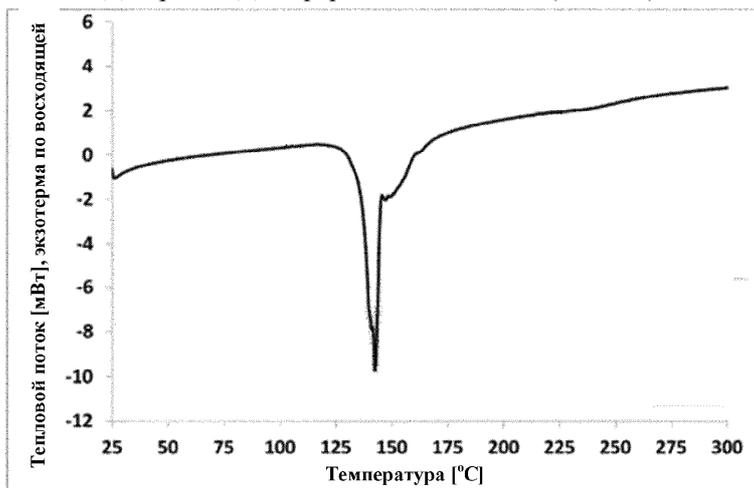
Фиг. 16

Порошковая рентгеновская дифрактограмма малонатной солевой формы Малонат-NF1.



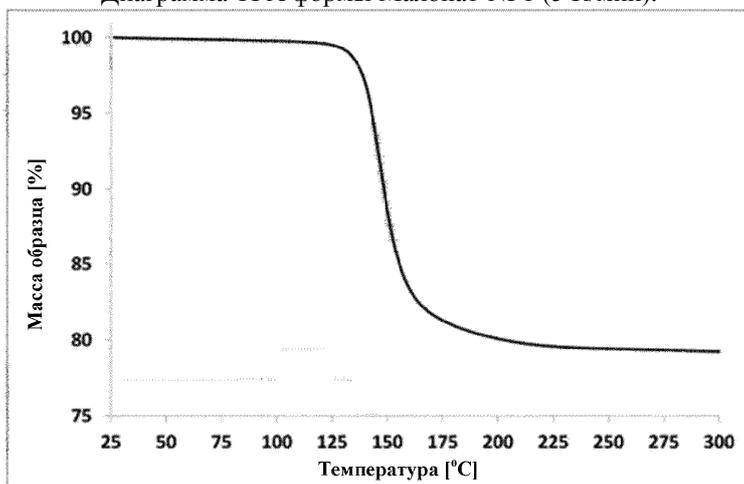
Фиг. 17

Диаграмма ДСК формы Малонат-NF1 (5 К/мин).



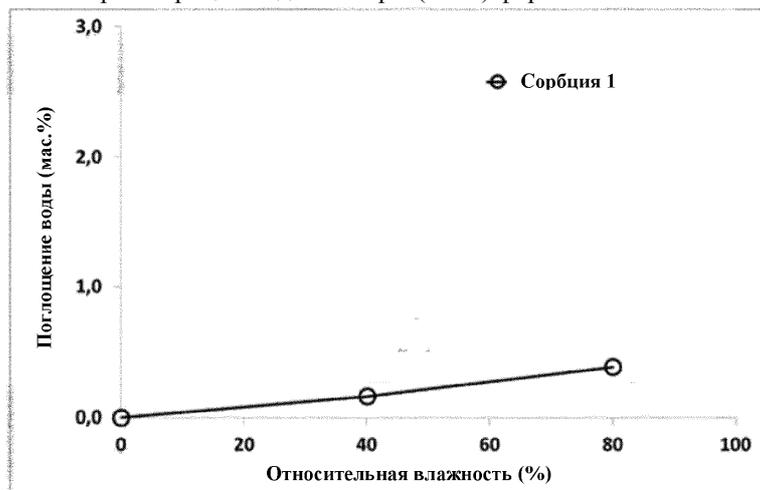
Фиг. 18

Диаграмма ТГА формы Малонат-NF1 (5 К/мин).



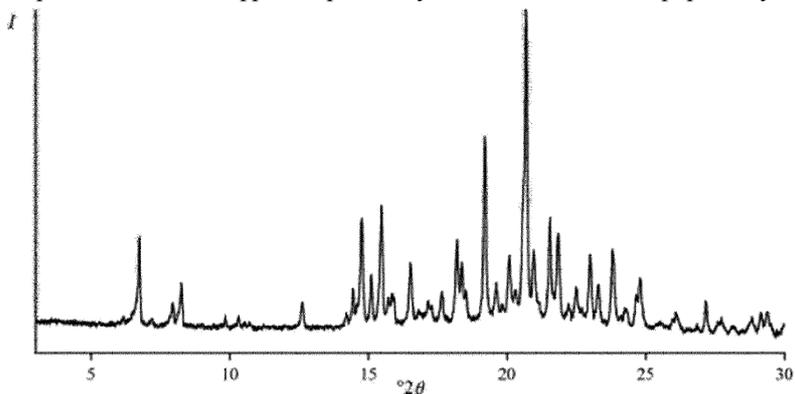
Фиг. 19

Изотерма сорбции водяной пары (25°C) формы Малонат-NF1.



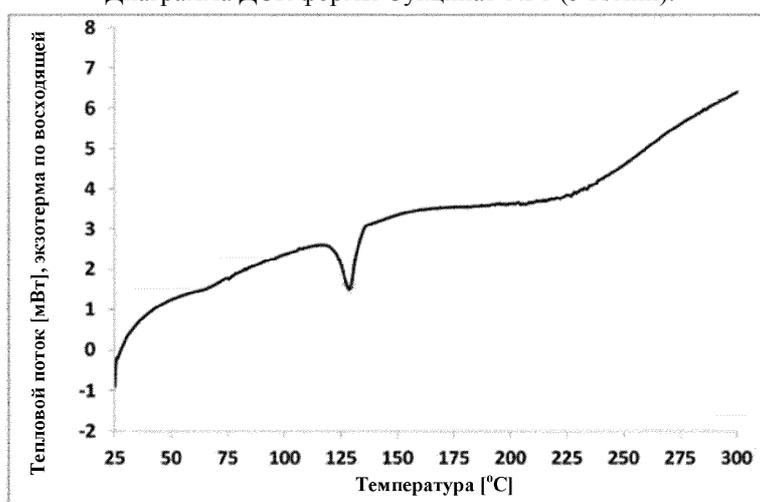
Фиг. 20

Порошковая рентгеновская дифрактограмма сукцинатной солевой формы Сукцинат-NF1.



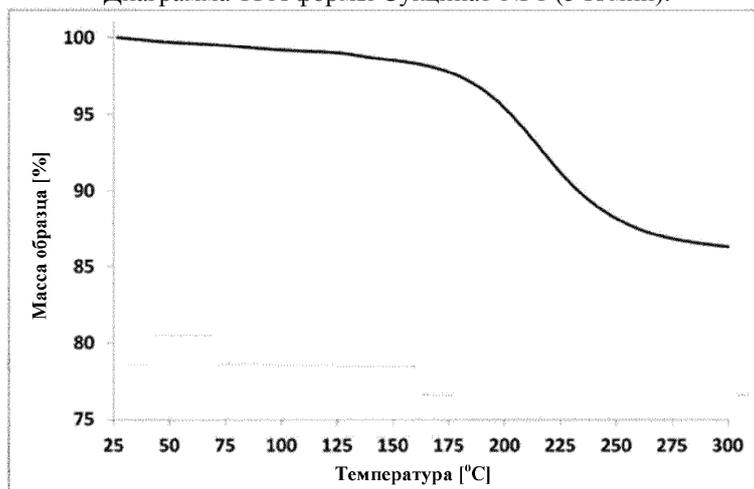
Фиг. 21

Диаграмма ДСК формы Сукцинат-NF1 (5 К/мин).



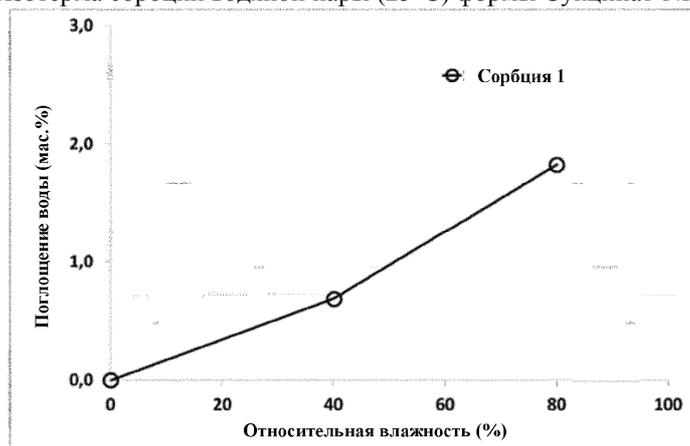
Фиг. 22

Диаграмма ТГА формы Сукцинат-NF1 (5 К/мин).



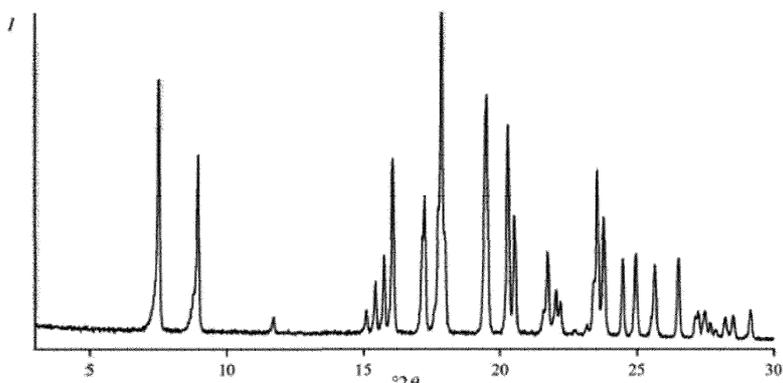
Фиг. 23

Изотерма сорбции водяной пары (25°C) формы Сукцинат-NF1.



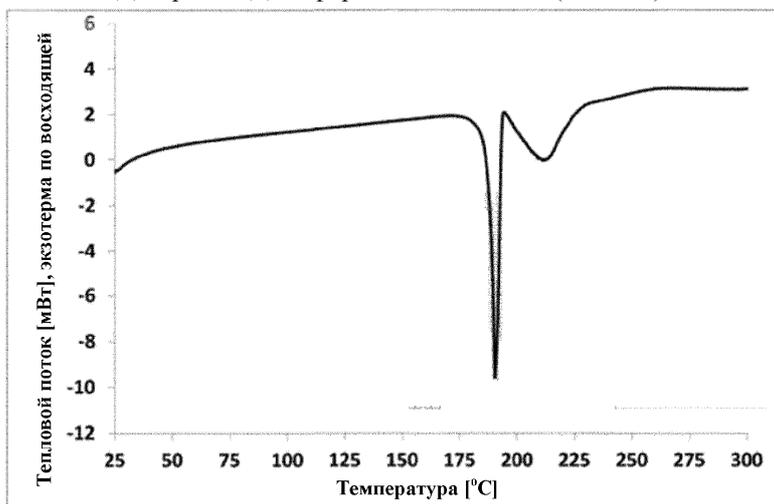
Фиг. 24

Порошковая рентгеновская дифрактограмма оксалатной солевой формы Оксалат-NF1.



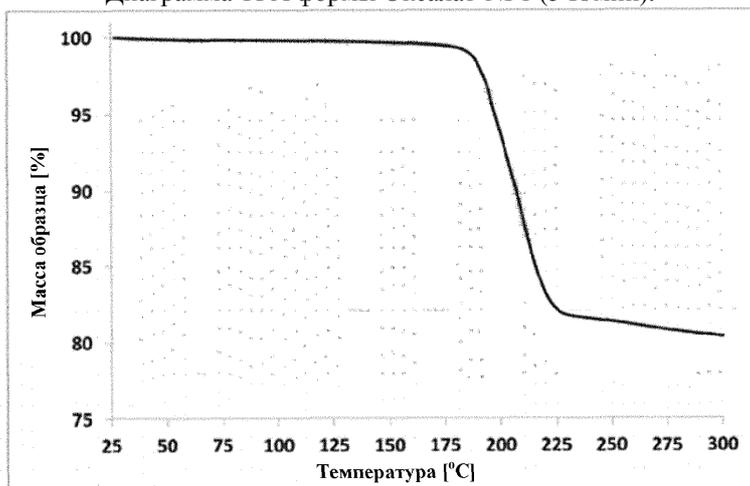
Фиг. 25

Диаграмма ДСК формы Оксалат-NF1 (5 К/мин).



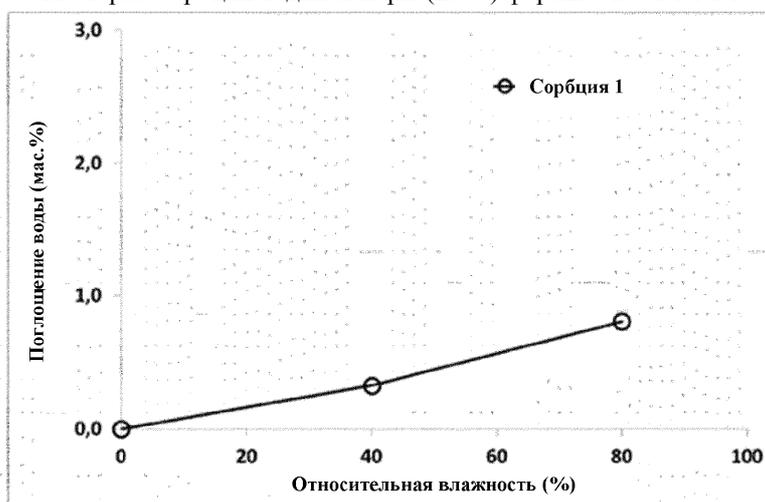
Фиг. 26

Диаграмма ТГА формы Оксалат-NF1 (5 К/мин).



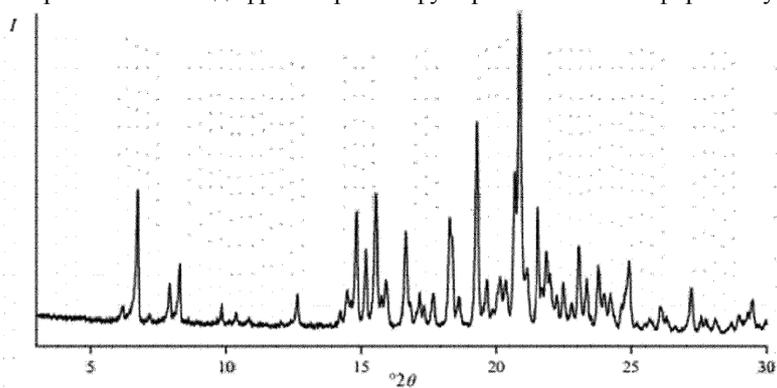
Фиг. 27

Изотерма сорбции водяной пары (25°C) формы Оксалат-NF1.



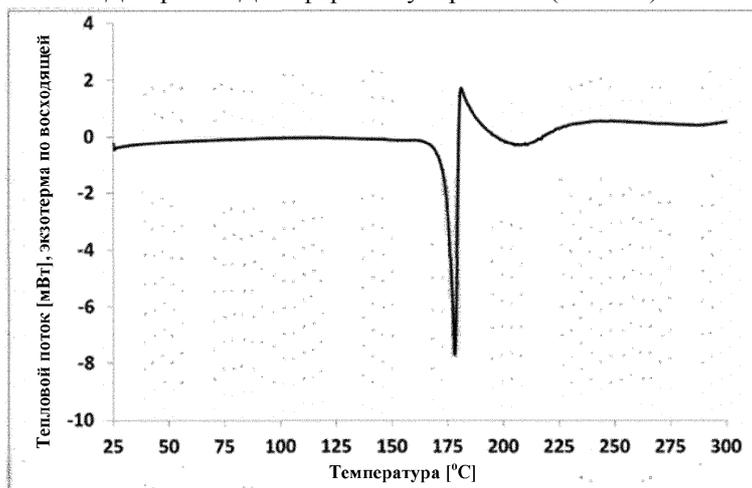
Фиг. 28

Порошковая рентгеновская дифрактограмма фумаратной солевой формы Фумарат-NF1.



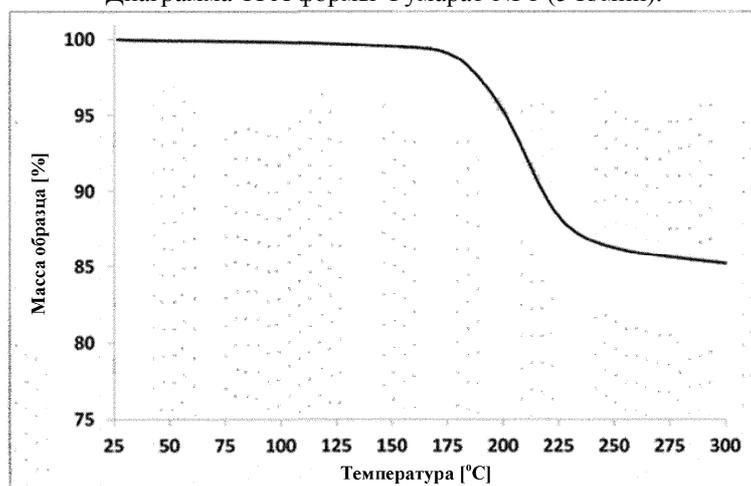
Фиг. 29

Диаграмма ДСК формы Фумарат-NF1 (5 К/мин).



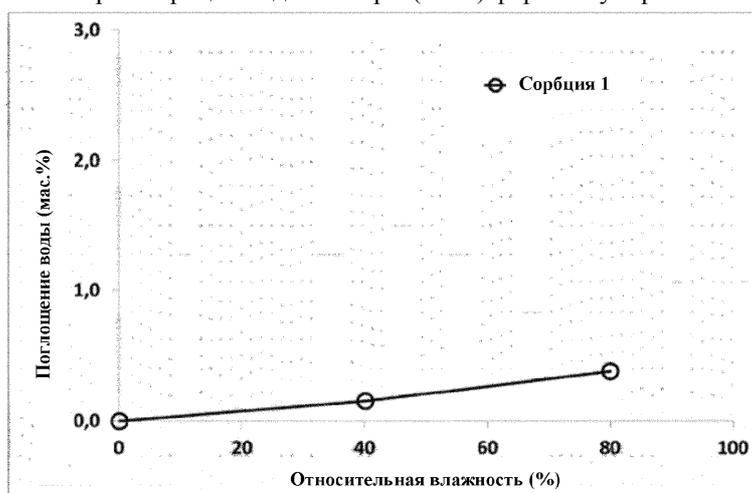
Фиг. 30

Диаграмма ТГА формы Фумарат-NF1 (5 К/мин).



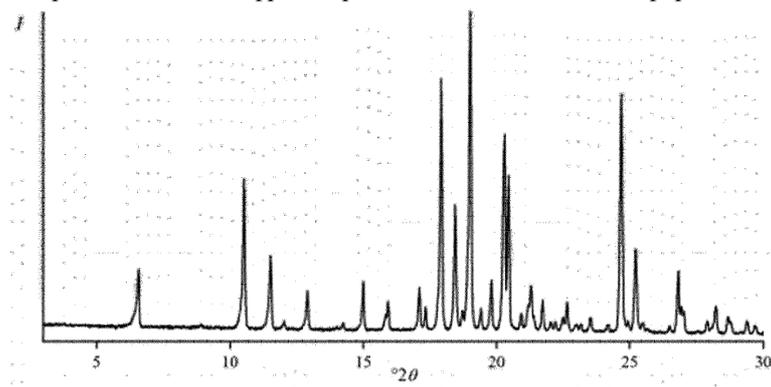
Фиг. 31

Изотерма сорбции водяной пары (25°C) формы Фумарат-NF1.



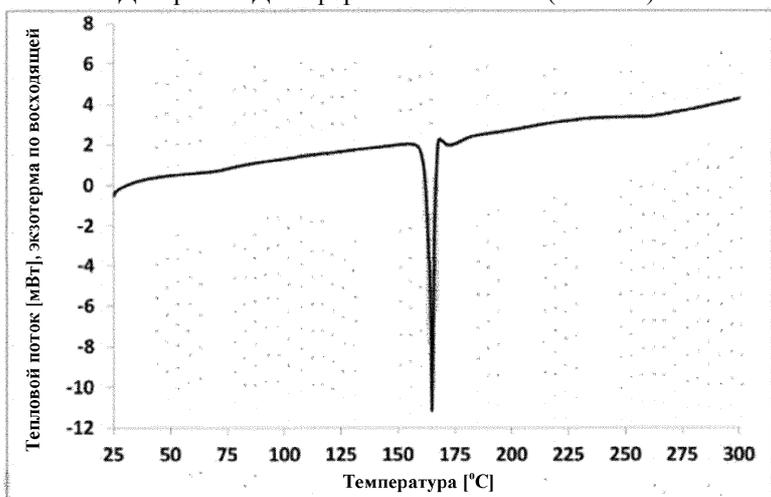
Фиг. 32

Порошковая рентгеновская дифрактограмма малеатной солевой формы Малеат-NF1.



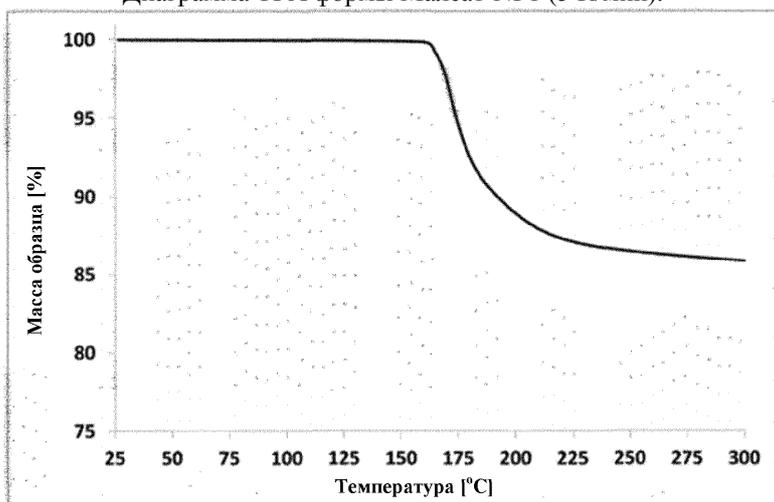
Фиг. 33

Диаграмма ДСК формы Малеат-NF1 (5 К/мин).



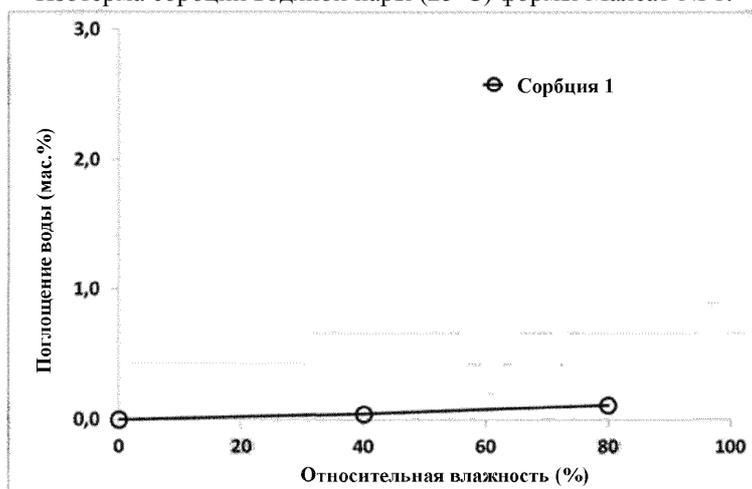
Фиг. 34

Диаграмма ТГА формы Малеат-NF1 (5 К/мин).



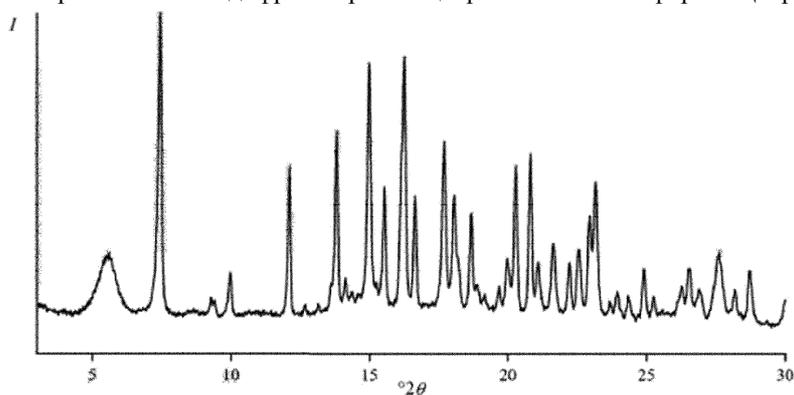
Фиг. 35

Изотерма сорбции водяной пары (25°C) формы Малеат-NF1.



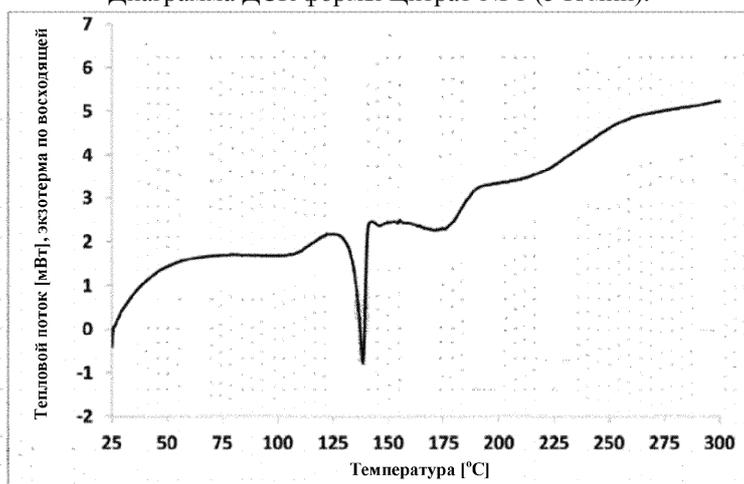
Фиг. 36

Порошковая рентгеновская дифрактограмма цитратной солевой формы Цитрат-NF1.



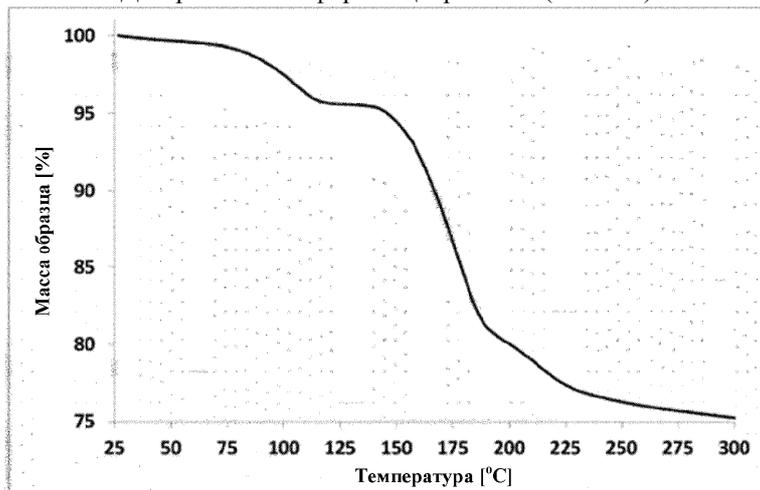
Фиг. 37

Диаграмма ДСК формы Цитрат-NF1 (5 К/мин).



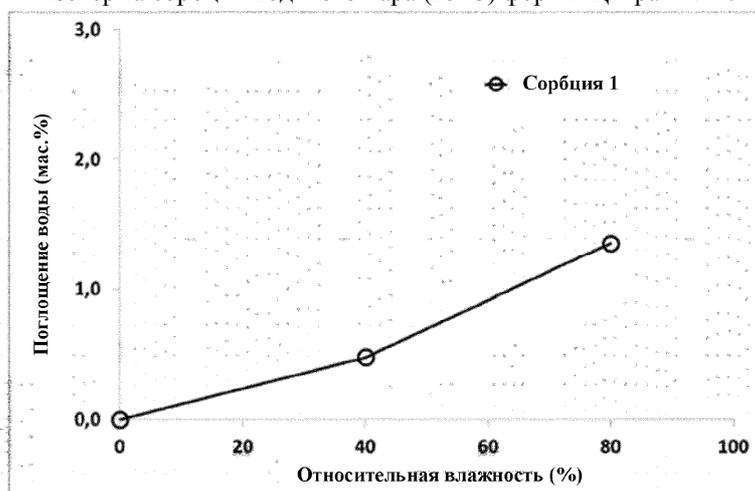
Фиг. 38

Диаграмма ТГА формы Цитрат-NF1 (5 К/мин).



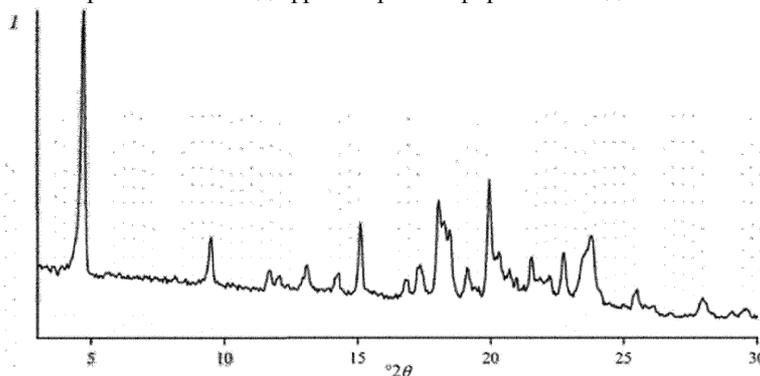
Фиг. 39

Изотерма сорбции водяного пара (25°C) формы Цитрат-NF1.



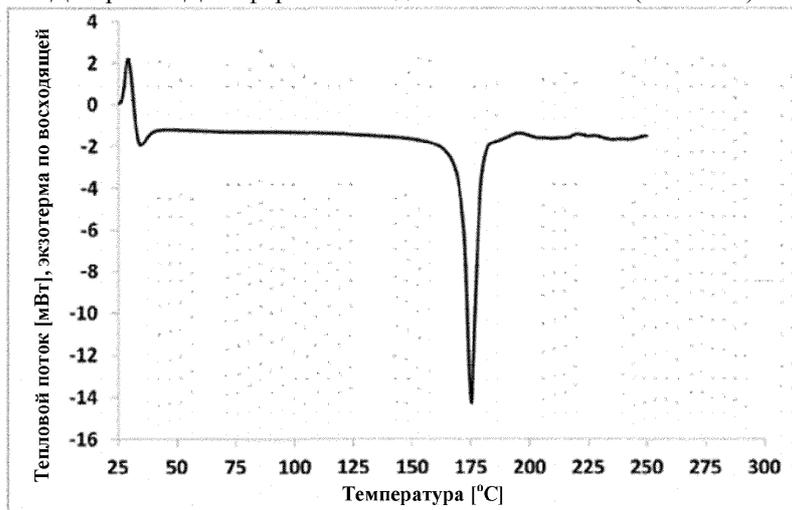
Фиг. 40

Порошковая рентгеновская дифрактограмма формы свободного основания А1.



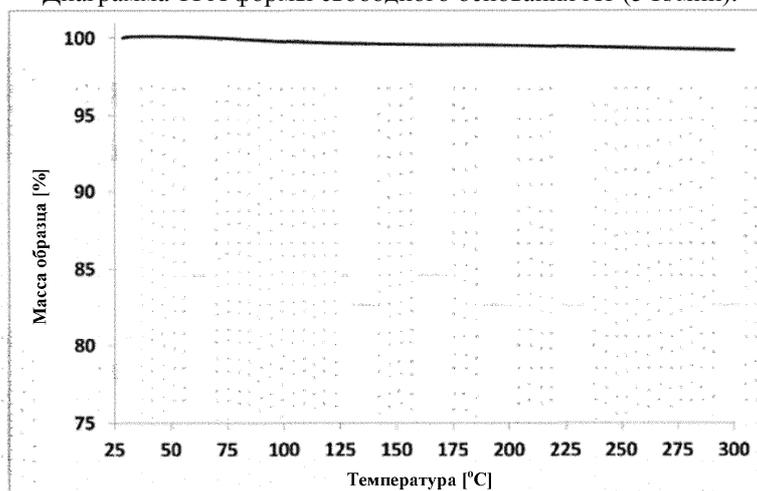
Фиг. 41

Диаграмма ДСК формы свободного основания А1 (50 К/мин).



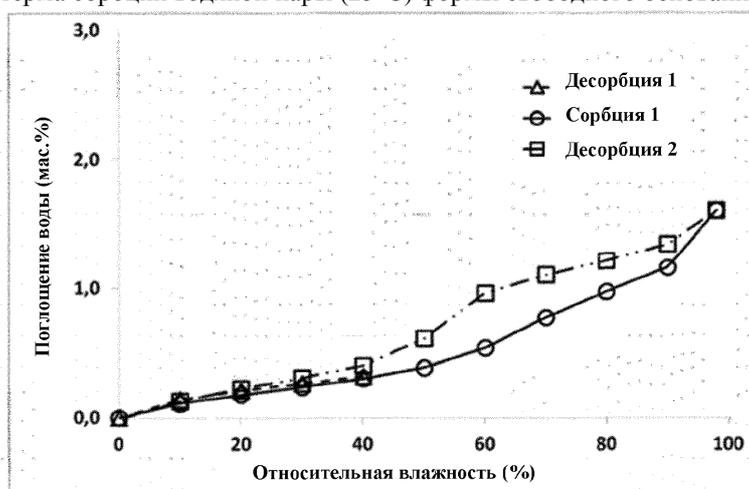
Фиг. 42

Диаграмма ТГА формы свободного основания А1 (5 К/мин).



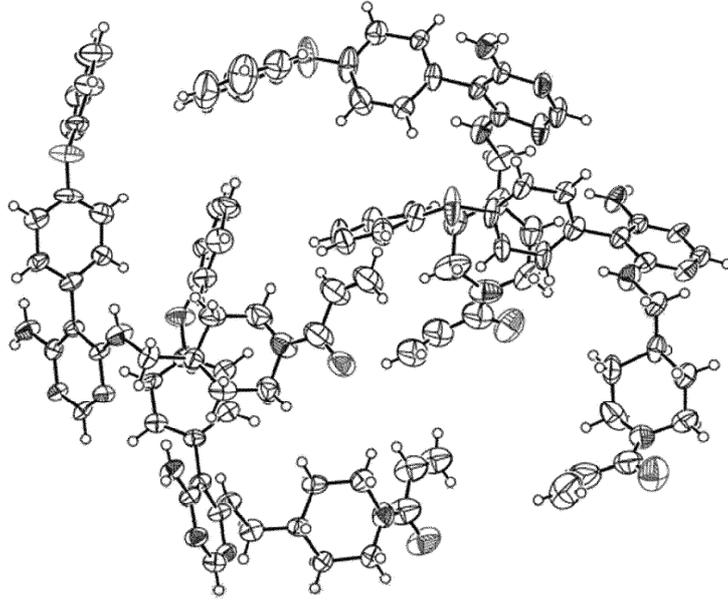
Фиг. 43

Изотерма сорбции водяной пары (25°C) формы свободного основания А1.



Фиг. 44

Приблизительный вид отдельной кристаллической структуры формы свободного основания А1 вдоль b-оси.



Фиг. 45

