

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 041689

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.11.23

(21) Номер заявки
201992768

(22) Дата подачи заявки
2018.06.29

(51) Int. Cl. A61K 31/495 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
C07D 487/14 (2006.01)

(54) МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ФОРМЫ G1T38 И СПОСОБЫ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ

(31) 62/526,937

(32) 2017.06.29

(33) US

(43) 2020.05.19

(86) PCT/US2018/040435

(87) WO 2019/006393 2019.01.03

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
Г1 ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Смит Александр, Уайт Ханна С.,
Андрес Патрисия, Сунь Сюйфэн, Чжу
Лэй, Влахова Петинка И. (US)

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

(56) US-A1-20170119774
US-A1-20140275067
US-A1-20150299212
US-A1-20140274896
US-A1-20170246171
WO-A1-2018156812

(57) Данное изобретение обеспечивает неожиданно стабильную, высокочистую форму 2'-((5-(4-изопропилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-7',8'-дигидро-6'H-спиро[циклогексан-1,9'-пиразино[1',2':1,5]пирроло[2,3-d]пиримидин]-6'-она ди-НСI соли для полезной терапевтической эффективности фармацевтических препаратов и стабильности дозированной формы.

B1

041689

041689

B1

Перекрестная ссылка на родственные заявки

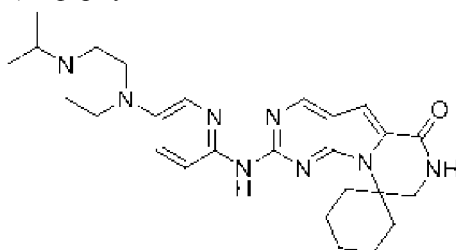
По настоящей заявке испрашивается приоритет по предварительной заявке США 62/526937, поданной 29 июня 2017 г. Эта заявка во всей полноте включена в настоящее описание посредством ссылки для всех целей.

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к полезной выделенной морфологической форме ди-НCl соли G1T38, который представляет собой 2'-((5-(4-изопропилпиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил)амино)-7',8'-дигидро-6'H-спиро[циклогексан-1,9'-пиазино[1',2':1,5]пирроло[2,3-d]пиримидин]-6'-он).

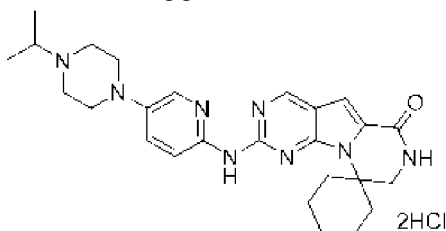
Уровень техники

Патенты США №№ 8822683; 8598197; 8829102 и 9102683 и соответствующая заявка WO 2012/061156, принадлежащие G1 Therapeutics, Inc., описывают класс N-(гетероарил)-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-аминовых циклинзависимых ингибиторов киназ, включая 2'-((5-(4-изопропилпиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил)амино)-7',8'-дигидро-6'H-спиро[циклогексан-1,9'-пиазино[1',2':1,5]пирроло[2,3-d]пиримидин]-6'-он (соединение 1) с формулой



Соединение 1

Это соединение в настоящее время обозначают "G1T38". Ди-НCl соль G1T38 (соединение 2) в настоящее время проходит клинические испытания на людях фазы Ib/2a в Соединенных Штатах совместно с Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США для лечения эстроген-положительного, HER2-отрицательного рака молочной железы после неудачной эндокринной терапии. G1T38 также был положительно оценен в исследовании на токсичность фазы 1a у 75 женщин и признан хорошо переносимым без каких-либо значительных побочных эффектов.



Соединение 2

G1T38 индуцирует ингибирование пролиферации клеток в различных CDK4/6-зависимых онкогенных клеточных линиях, включая клетки молочной железы, меланомы, лейкоза и лимфомы, и ингибирует фосфорилирование RB *in vitro* и *in vivo*. Дополнительные благоприятные терапевтические свойства G1T38, включая селективность в отношении опухолей по сравнению с плазмой в ксенотрансплантатных опухолях мышей, отмечены в статье, недавно опубликованной в рецензируемом журнале (Bisi, et al., Pre-clinical development of G1T38: "A novel, potent and selective inhibitor of cyclin dependent kinases 4/6 for use as an oral antineoplastic in patients with CDK 4/6 sensitive tumors", Oncotarget, March 15, 2017). См. также патент США № 9527857.

Другие публикации, в которых описываются соединения этого общего класса, включают следующие. В WO 2014/144326, поданной Strum et al. и принадлежащей G1 Therapeutics, описываются соединения и способы защиты нормальных клеток во время химиотерапии с применением ингибиторов CDK4/6 на основе пиримидина. В WO 2014/144596, поданной Strum et al. и принадлежащей G1 Therapeutics, описываются соединения и способы защиты гемопоэтических стволовых и прогениторных клеток от ионизирующего излучения с применением ингибиторов CDK4/6 на основе пиримидина. В WO 2014/144847, поданной Strum et al. и принадлежащей G1 Therapeutics, описываются HSPC-щадящие способы лечения аномальной клеточной пролиферации с применением ингибиторов CDK4/6 на основе пиримидина. В WO 2014/144740, поданной Strum et al. и принадлежащей G1 Therapeutics, описываются высокоактивные антинеопластические и антипролиферативные ингибиторы CDK 4/6 на основе пиримидина. В WO 2015/161285, поданной Strum et al. и принадлежащей G1 Therapeutics, описываются ингибиторы CDK на основе трициклического пиримидина для применения в радиозащите. В WO 2015/161287, поданной Strum et al. и принадлежащей G1 Therapeutics, описываются аналогичные ингибиторы CDK на основе

трициклического пиримидина для защиты клеток во время химиотерапии. В WO 2015/161283, поданной Strum et al. и принадлежащей G1 Therapeutics, описываются аналогичные ингибиторы CDK на основе трициклического пиримидина для применения в HSPC-щадящих способах лечения RB-положительной аномальной клеточной пролиферации. В WO 2015/161288, поданной Strum et al. и принадлежащей G1 Therapeutics, описываются аналогичные ингибиторы CDK на основе трициклического пиримидина для применения в качестве антинеопластических и антипролиферативных агентов. В WO 2016/040858, поданной Strum et al. и принадлежащей G1 Therapeutics, описывается применение комбинаций ингибиторов CDK4/6 на основе пиримидина с другими противоопухолевыми агентами. В WO 2016/040848, поданной Strum et al. и принадлежащей G1 Therapeutics, описываются соединения и способы лечения некоторых Rb-отрицательных видов рака ингибиторами CDK4/6 и ингибиторами топоизомеразы.

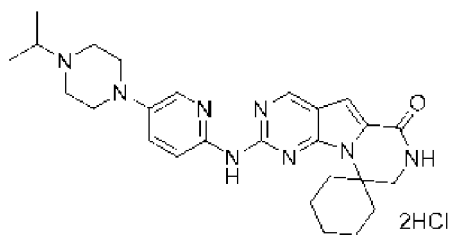
Другие биологически активные конденсированные спиролактамы и их синтезы описаны, например, в следующих публикациях. В Griffith, D. A., et al. (2013). "Spirolactam-Based Acetyl-CoA Carboxylase Inhibitors: Toward Improved Metabolic Stability of a Chromanone Lead Structure." *Journal of Medicinal Chemistry* 56(17): 7110-7119 описываются метаболически стабильные спиролактамы, в которых лактам находится в конденсированном кольце для ингибирования ацетил-CoA-карбоксилазы. В WO 2013/169574, поданной Bell et al., описываются алифатические спиролактамы в качестве антагонистов рецептора CGRP, в которых лактам находится в спиро кольце. В WO 2007/061677, поданной Bell et al., описываются арил-спиролактамы в качестве антагонистов рецептора CGRP, в которых лактам находится в спиро кольце. В WO 2008/073251, поданной Bell et al., описываются пространственно ограниченные соединения спиролактама, в которых лактам находится в спиро кольце, в качестве антагонистов рецептора CGRP. В WO 2006/031606, поданной Bell et al., описываются карбоксамидные Соединения спиролактама, в которых спиролактама находится в спиро кольце, в качестве антагонистов рецептора CGRP. В WO 2006/031610, WO 2006/031491 и WO 2006/029153, поданных Bell et al., описываются анилидные соединения спиролактама, в которых спиролактама находится в спиро кольце. В WO 2008/109464, поданной Bhunai et al., описываются соединения спиролактама, в которых лактам находится в спиро кольце, которое необязательно дополнительно конденсировано.

Учитывая терапевтическую важность G1T38 для пациентов, страдающих от пролиферативного расстройства, такого как опухоль или рак, было бы полезно обеспечить выгодное средство для доставки, которое может увеличить терапевтическую активность и/или стабильность.

Сущность изобретения

Было обнаружено, что соединение 2, ди-HCl соль G1T38 (2'-(5-(4-изопропилпиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил)амино)-7',8'-дигидро-6'H-спиро[циклогексан-1,9'-пиазино[1',2':1,5]пирроло[2,3-d]пиримидин]-6'-она), может быть получено в высокоочищенной полезной морфологической форме, упоминаемой в настоящем документе как форма В.

Форма В соединения 2 представляет собой неожиданную, высокостабильную, высококристаллическую форму твердого соединения 2, которая имеет преимущества в терапевтической эффективности и изготовлении фармацевтических составов. Как обсуждалось в примере 4, форма В стабильна при тепловой нагрузке 60°C в течение 7 дней. Кроме того, долгосрочное исследование стабильности при 25°C и относительной влажности 60% показало, что выделенное соединение 2 формы В стабильно в течение по меньшей мере 1 года (пример 7). В одном варианте выполнения изобретения выделенная форма В соединения 2 является стабильной в течение по меньшей мере около 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 16, 18, 20, 22 или 24 месяцев.



Соединение 2

Был проведен ряд экспериментов по кристаллизации и суспендированию (пример 2, табл. 1-4) путем изменения температуры, процедуры охлаждения и процедуры выделения. В этих экспериментах были обнаружены одиннадцать уникальных форм соединения 2, но только форма А, форма В и форма D были подходящими для оценки. Другие формы приводили к слабым кристаллическим формам, сольватам, нестабильным гидратам или ангидратам. Было обнаружено, что из трех твердых форм форма В является неожиданно превосходным высококристаллическим стабильным материалом для терапевтических дозированных форм. В эксперименте динамической сорбции пара соединение 2 оставалось в форме В после воздействия относительной влажности 90% (пример 3).

Форма В обладает преимущественными свойствами для использования в качестве активного фар-

мацевтического ингредиента в твердой лекарственной форме и может иметь повышенную эффективность в таком составе. В одном варианте выполнения изобретения форму В получают путем перекристаллизации из HCl и ацетона, как более подробно описано ниже. В одном варианте выполнения изобретения форма В характеризуется рентгенограммой XRPD, по существу подобной той, которая представлена на фиг. 7. В одном варианте выполнения изобретения форма В характеризуется рентгенограммой XRPD, содержащей по меньшей мере три значения 2-тета, выбранные из $6,5^{\circ}\pm 0,2$, $9,5^{\circ}\pm 0,2$, $14,0^{\circ}\pm 0,2$, $14,4^{\circ}\pm 0,2$, $18,1^{\circ}\pm 0,2$, $19,7^{\circ}\pm 0,2$ и $22,4^{\circ}\pm 0,2$. В одном варианте выполнения изобретения форма В характеризуется рентгенограммой XRPD, содержащей по меньшей мере значения 2-тета $9,5^{\circ}\pm 0,2$. В некоторых вариантах выполнения изобретения выделенная форма В соединения 2 характеризуется отсутствием по меньшей мере одного из пиков при $4,6^{\circ}\pm 0,2$ 2-тета. В некоторых вариантах выполнения изобретения выделенная форма В соединения 2 характеризуется отсутствием пика при $5,0^{\circ}\pm 0,2$ 2-тета. В одном варианте выполнения изобретения выделенная форма В характеризуется потерей массы 7,5% при температуре от 31 до 120°C в термогравиметрическом инфракрасном (TG-IR) анализе. В одном варианте выполнения изобретения выделенная форма В характеризуется тем, что имеет эндотермы начала дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) при температуре около $105\pm 20^{\circ}\text{C}$, около $220\pm 20^{\circ}\text{C}$ и около $350\pm 20^{\circ}\text{C}$, например, при 105°C , 220°C и 350°C или 92°C , 219°C , и 341°C .

Таким образом, настоящее изобретение, в целом, относится к выделенной морфологической форме В соединения 2, фармацевтическим композициям, содержащим такую морфологическую форму, способам ингибирования или снижения активности CDK4 или CDK6 в хозяине с применением указанной выделенной морфологической формы и лечению хозяина, имеющего pRb-положительный рак, такой как, например, рак молочной железы, положительный по рецептору эстрогена (ER+), немелкоклеточный рак легкого (NSCLC) или рак предстательной железы, с применением описанной в настоящем документе морфологической формы и способов получения такой морфологической формы.

Форма В соединения 2 может быть получена, например, перекристаллизацией соединения 1 в концентрированной HCl и ацетоне. В одном варианте выполнения изобретения соединение 1 растворяют в концентрированной HCl и нагревают. Затем следует добавление ацетона и выделение продукта путем охлаждения и фильтрации.

В одном варианте выполнения изобретения форму В соединения 2 получают путем перекристаллизации формы D соединения 2. В альтернативном варианте выполнения изобретения форму В соединения 2 получают путем повторных перекристаллизаций. В одном варианте выполнения изобретения чистая форма В соединения 2 очищается от неочищенной формы В соединения 2 с помощью суспензии вода:ацетон (1:2) (об./об.) с последующей вакуумной сушкой.

Форма А соединения 2 имеет меньшую стабильность, чем форма В. Форма А была получена, когда MeOH, EtOH и 1-BuOH были использованы в качестве растворителей при кристаллизации с одним растворителем, и она также была получена при кристаллизациях с бинарным растворителем с использованием воды и MeOH в качестве первичного растворителя. Эксперименты по суспендированию с применением н-гептана и с-гексана также привели к форме А.

Форма D соединения 2 имеет меньшую стабильность, чем форма В. В одном варианте выполнения изобретения форму D получают путем перемешивания суспензии соединения 2 в ацетонитриле при комнатной температуре. В другом варианте выполнения изобретения форму D получают путем растворения соединения 1 в концентрированной HCl перед нагреванием. Затем раствору дают остыть и добавляют ацетон только после того, как кристаллизация начинает доводить осаждение до конца. Затем осадок выделяют фильтрацией. В альтернативном варианте выполнения изобретения форму D получают путем растворения соединения 1 в концентрированной HCl перед нагреванием. Затем раствору дают остыть и добавляют ацетон только после того, как произошла кристаллизация, и все твердые вещества собираются фильтрованием.

В альтернативных вариантах выполнения изобретение относится к комбинации двух или более форм соединения 2, таких как формы В и D; формы В и А; или формы А и D. В альтернативном варианте выполнения изобретение относится к выделенной комбинации трех форм, например форм А, В и D.

В одном варианте выполнения изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая выделенную морфологическую форму В соединения 2 и фармацевтически приемлемый наполнитель. В другом варианте выполнения изобретения фармацевтическая композиция дополнительно содержит один или несколько дополнительных терапевтических агентов, например, но не ограничиваясь ими, антиэстроген, антиандроген, противоопухолевый агент, ингибитор ароматазы, ингибитор тирозинкиназы Брутона (BTK), ингибитор CYP17, ингибитор регулируемой внеклеточными сигналами киназы (ERK), суперагонист высвобождающего гонадотропин гормона (агонист GnRH), агонист гормона, высвобождающего лютеинизирующий гормон (LH-RH), антагонист гормона, высвобождающего лютеинизирующий гормон (LH-RH), механическая мишень ингибитора рапамицина (mTOR), ингибитор активируемой митогеном протеинкиназы (MEK), нуклеозидный или нуклеотидный аналог или пролекарство, ингибитор пути фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), ингибитор киназы быстро распространяющейся фибросаркомы (RAF), ингибитор ренин-ангиотензиновой системы (RAS), селективный деструктор рецептора

эстрогена (SERD), селективный модулятор рецептора эстрогена (SERM), ингибитор серин-треонин-протеинкиназы В (Akt) или ингибитор топоизомеразы. В одном варианте выполнения изобретения один или несколько дополнительных терапевтических агентов выбирают из летразола, анастрозола, фулвестранта, тамоксифена, этопозиды, энзалутамида, пиктилизоба, экземестана или их комбинации.

В другом варианте выполнения изобретения морфологическая форма В соединения 2 используется в комбинации с SERD, описанным в WO 2017/100712, WO 2017/100715, US 2017/0166550 или US 2017/0166551. В еще одном варианте выполнения изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая выделенную морфологическую форму В соединения 2, фармацевтически приемлемый наполнитель и SERD, описанный в WO 2017/100712, WO 2017/100715, US 2017/0166550 или US 2017/0166551.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения CDK4/6-зависимого расстройства клеточной пролиферации, включающему введение хозяину, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества выделенной формы В соединения 2.

Также изобретение относится к выделенной морфологической форме В для производства лекарственного средства для лечения pRb-положительного рака, такого как рак молочной железы, положительный по рецептору эстрогена (ER+), немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), рак предстательной железы или другая аномальная клеточная пролиферация у хозяина.

Краткое описание чертежей

На фиг. 1 представлено сравнение рентгенограмм XRPD формы А, формы В и формы С. Эти три формы были получены в экспериментах по кристаллизации и суспендированию, как описано в примере 2 и показано в табл. 1-4. Ось х представляет собой 2-тета, измеренный в градусах, а ось у - интенсивность, измеренную в импульсах.

На фиг. 2 представлено сравнение рентгенограмм XRPD формы D, формы E и формы F. Эти три формы были получены в экспериментах по кристаллизации и суспендированию, как описано в примере 2 и показано в табл. 1-4. Ось х представляет собой 2-тета, измеренный в градусах, а ось у - интенсивность, измеренную в импульсах.

На фиг. 3 представлено сравнение рентгенограмм XRPD формы G и формы H. Эти две формы были получены в экспериментах по кристаллизации и суспендированию, как описано в примере 2 и показано в табл. 1-4. Форма G представляет собой ангидрат, а форма H представляет собой сольват n-PrOH. Ось х представляет собой 2-тета, измеренный в градусах, а ось у - интенсивность, измеренную в импульсах.

На фиг. 4А представлен динамический анализ сорбции пара, показывающий результаты эксперимента по сорбции влаги формой А (пример 3). Материал был признан нестабильным, и анализ XRPD высушенного образца в конце эксперимента выявил новую форму, форму К. Форма А адсорбировала 14,9 мас.% при относительной влажности 60% и 15,8 мас.% при относительной влажности 90%. Ось х представляет собой относительную влажность, измеренную в процентах, а ось у - массу воды в материале, измеренную в процентах.

На фиг. 4В представлен динамический анализ сорбции пара, показывающий результаты эксперимента по сорбции влаги формой D (пример 3). Материал оказался нестабильным, и анализ XRPD высушенного образца в конце эксперимента выявил новую форму, форму К. Форма D адсорбировала 4,4 мас.% при относительной влажности 60% и 4,4 мас.% при относительной влажности 90%. Ось х представляет собой относительную влажность, измеренную в процентах, а ось у - массу воды в материале, измеренную в процентах.

На фиг. 4С представлен динамический анализ сорбции пара, показывающий результаты эксперимента по сорбции влаги формой В (пример 3). Материал является стабильным, и анализ XRPD высушенного образца в конце эксперимента подтвердил форму В. Форма В адсорбировала 5,8 мас.% при относительной влажности 60% и 5,9 мас.% при относительной влажности 90%. Ось х - относительная влажность, измеренная в процентах, а ось у - масса воды материала, измеренная в процентах.

На фиг. 5А представлено сравнение рентгенограмм XRPD формы А до эксперимента по сорбции влаги (вверху) и после эксперимента по сорбции влаги (внизу). После эксперимента по сорбции влаги анализ XRPD показал, что форма А нестабильна и превращалась в новую форму, форму К (пример 3). Ось х - 2-тета, измеренный в градусах, а ось у - интенсивность, измеренная в импульсах.

На фиг. 5В представлено сравнение рентгенограмм XRPD формы D до эксперимента по сорбции влаги (вверху) и после эксперимента по сорбции влаги (внизу). После эксперимента по сорбции влаги анализ XRPD показал, что форма D нестабильна и превращалась в новую форму, форму К (пример 3). Ось х - 2-тета, измеренный в градусах, а ось у - интенсивность, измеренная в импульсах.

На фиг. 6 представлено сравнение рентгенограмм XRPD формы А, формы В и формы С после исследования стабильности (пример 4) с референтными формой А, формой В и формой С. Верхние образцы представляют собой эталонные формы формы А, формы В и формы С. После семидневного исследования стабильности форма А превратилась в новую форму (форма А после исследования), но после достижения равновесия при комнатной температуре в течение 3 дней новая форма превратилась обратно в форму А (форма А после 3 дней). Форма В и форма С оставались неизменными во время исследования стабильности. Ось х - 2-тета, измеренный в градусах, а ось у - интенсивность, измеренная в импульсах.

На фиг. 7 представлена рентгенограмма XRPD для чистой формы В. Пики, отмеченные столбцами, перечислены в примере 6. Ось x - 2-тета, измеренный в градусах, а ось y - интенсивность, измеренная в импульсах.

На фиг. 8 представлено сравнение рентгенограмм XRPD неочищенного материала формы В и чистого материала формы В, как описано в примере 6. Неочищенный материал Формы В имеет два пика приблизительно при 4,0 и 5,6 градусах, которые отсутствуют в чистом материале формы В. Ось x - 2-тета, измеренный в градусах, а ось y - относительная интенсивность в качестве средства для сравнения двух материалов формы В.

На фиг. 9 представлено сравнение неочищенной формы В, образцов 1 и 4 из эксперимента по суспендированию, описанного в примере 8, и чистой формы В. Чистая форма В представляет собой форму В, охарактеризованную в примере 6. Был проведен ряд экспериментов по преобразованию неочищенной формы В в чистый материал Формы В, включая эксперимент с суспензией с 1:1 (об./об.) 0,1 М HCl:ацетон (образец 1) и 1:2 (об./об.) 0,5 М HCl:ацетон (образец 4). Кислые водные смеси ацетона не смогли превратить неочищенное вещество в чистый материал. Рентгенограммы XRPD образцов 1 и 4 не соответствовали рентгенограмме XRPD чистой формы В, так как пик приблизительно при 4,0 градусах все еще присутствовал. Ось x - относительная влажность, измеренная в процентах, а ось y - масса воды материала, измеренная в процентах.

На фиг. 10 представлено сравнение неочищенных образцов формы В, образцов 3 и 5 из эксперимента по суспендированию, описанного в примере 8, и чистой формы В. Был проведен ряд экспериментов по превращению неочищенной формы В в чистый материал Формы В, включая эксперимент с суспензией с 75:25 (об./об.) 0,1 М HCl:ацетон (образец 3) и 50:50 (об./об.) 0,5 М HCl:ацетон (образец 5). Кислые водные смеси ацетона не смогли превратить неочищенное вещество в чистый материал. Чистая форма В является формой В, охарактеризованной в примере 6. Неочищенная форма В представляет собой материал, используемый в качестве исходного материала в экспериментах с суспензией, а неочищенная форма В образца 2 является второй неочищенной формой, используемой в качестве эталона. Ось x - относительная влажность, измеренная в процентах, а ось y - масса воды материала, измеренная в процентах.

На фиг. 11 представлено сравнение неочищенной формы В, образцов 6, 7 и 11 из эксперимента с суспензией, описанного в примере 8, и чистой формы В. Был проведен ряд экспериментов для превращения неочищенной формы В в чистый материал формы В, включая эксперименты с суспензией с 1:2 (об./об.) вода:ацетон, которую перемешивали при комнатной температуре. Образцы 6, 7 и 11 различались по концентрации неочищенной формы В и продолжительности времени перемешивания образцов (подробности приведены в табл. 12). Все три условия превращали неочищенную форму В в чистую форму В, поскольку рентгенограммы XRPD образцов 6, 7 и 11 соответствовали рентгенограмме XRPD чистой формы В. Чистая форма В представляет собой форму В, охарактеризованную в примере 6, а неочищенная форма В представляет собой материал, используемый в качестве исходного материала в экспериментах с суспензией. Ось x - относительная влажность, измеренная в процентах, а ось y - масса воды материала, измеренная в процентах.

На фиг. 12 представлено сравнение неочищенной формы В, образцов 12 и 14 из эксперимента с суспензией, описанного в примере 8, и чистой формы В. Эксперименты с суспензией с 1:3 (об./об.) вода:ацетон (образец 14) и 1:2 вода:ацетон с последующим дополнительным ацетоном (образец 12) проводили для улучшения выхода процесса перекристаллизации. Рентгенограммы XRPD образцов 12 и 14 не соответствовали рентгенограмме XRPD формы В, так как пик приблизительно при 4,0 градусах все еще присутствовал. Чистая форма В представляет собой форму В, охарактеризованную в примере 6, а неочищенная форма В представляет собой материал, используемый в качестве исходного материала в экспериментах с суспензией. Ось x - относительная влажность, измеренная в процентах, а ось y - масса воды материала, измеренная в процентах.

На фиг. 13 представлен график из эксперимента TG-IR для чистой формы В, образец 11 (пример 8). Данные TG показали потерю массы 6,4 мас.% при 33-137°C. Ось x - температура, измеренная в градусах Цельсия, а ось y - масса материала, измеренная в процентах.

На фиг. 14 представлены данные из эксперимента TG-IR для чистой формы В, образец 11 (пример 8). Ось x - волновое число, измеренное в см^{-1} , и время, измеренное в минутах. Ось y - коэффициент поглощения.

На фиг. 15 представлено сравнение ИК-спектров чистой формы В, образца 11, полученных при 2,691 мин и 5,382 мин в эксперименте TG-IR, с ИК-спектрами воды и хлороводорода. Во время эксперимента TG-IR в качестве летучего вещества выделялась только вода без хлороводорода. Ось x - волновое число, измеренное в см^{-1} , а ось y - оптическая плотность.

На фиг. 16 представлено сравнение образца 8, высушенного в вакуумной печи в течение 15 ч при приблизительно 40°C (пример 8, табл. 15). XRPD после вакуумной процедуры не коррелировал с рентгенограммой XRPD чистой формы В. Сухой образец 8 представляет собой новую кристаллическую форму. Ось x - 2-тета, измеренный в градусах, а ось y - интенсивность, измеренная в импульсах.

На фиг. 17 представлены рентгенограммы XRPD образца 11 и образца 23, которые оба были высушены в вакуумной печи, но при других условиях (пример 8, табл. 15) по сравнению с рентгенограммой

ХРРД чистой формы В. Оба образца 11 и 23 демонстрировали рентгенограммы ХРРД формы В. Ось x - 2-тета, измеренный в градусах, а ось y - интенсивность, измеренная в импульсах.

На фиг. 18 представлено сравнение рентгенограмм ХРРД от неочищенной формы В, чистой формы В и материала, который был получен из неочищенной формы В, как описано в примере 8. Образец ХРРД полученного материала выровнен с чистым материалом формы В. Чистая форма В представляет собой форму В, охарактеризованную в примере 6, а неочищенная форма В представляет собой материал, используемый в качестве исходного материала в процедуре превращения. Ось x - 2-тета, измеренный в градусах, а ось y - интенсивность, измеренная в импульсах.

На фиг. 19 представлены данные TGA для партии, превращенной в чистый материал формы В из неочищенной формы В, как описано в примере 8. Данные TGA показали потерю массы на 7,6% при температуре 31-120°C, а также потерю массы приблизительно на 20% при 120-350°C. Ось x - температура, измеренная в градусах Цельсия, а ось y - масса материала, измеренная в процентах.

На фиг. 20 представлены рентгенограммы ХРРД формы I и формы J. Ось x - 2-тета, измеренный в градусах, а ось y - интенсивность, измеренная в импульсах.

На фиг. 21 представлены данные DSC для типичной партии материала формы В. Данные DSC собирали путем повышения температуры образца (3,9 мг) от 25 до 400°C со скоростью 10°C/мин. Эндотермы наблюдали при 113°C (1), 231°C (2), 262°C (3) и 348°C (4). Эндотерма 1 (интегральная=-237 мДж; нормализованная=-60 Дж/г) показала начало при 113°C и окончание при 140°C. Эндотерма 2 (интегральная=-182 мДж; нормализованная=-46 Дж/г) показала начало при 219°C и окончание при 239°C. Эндотерма 3 (интегральная =177 мДж; нормализованная=45 Дж/г) показала начало при 250°C и окончание при 271°C. Эндотерма 4 (интегральная=-728 мДж; нормализованная=-186 Дж/г) показала начало при 341°C и окончание при 350°C. Ось x - температура, измеренная в градусах Цельсия, а ось y - тепловой поток, измеренный в милливаттах (мВт).

На фиг. 22 представлены данные DSC для типичной партии формы А. Данные DSC собирали путем повышения температуры образца (4,4 мг) от 30 до 350°C со скоростью 10°C/мин. Эндотермы наблюдались при 110°C (1), 275°C (2) и 344°C (3). Эндотерма 1 (интегральная=-670 мДж; нормализованная=-151 Дж/г) показала начало при 84°C. Эндотерма 2 (интегральная=-480 мДж; нормализованная=-108 Дж/г) показала начало при 242°C. Эндотерма 3 показала начало при 344°C. Ось x - температура, измеренная в градусах Цельсия, а ось y - тепловой поток, измеренный в милливаттах (мВт).

На фиг. 23 представлены данные DSC для типичной партии формы В. Данные DSC собирали путем повышения температуры образца (2,6 мг) от 30 до 350°C со скоростью 10°C/мин. Эндотермы наблюдали при 95°C (1), 225°C (2), 254°C (3) и 348°C (4). Эндотерма 1 (интегральная=-256 мДж; нормализованная=-97 Дж/г) показала начало при 75°C. Эндотерма 2 (интегральная=-265 мДж; нормализованная=-101 Дж/г) показала начало при 199°C. Эндотерма 3 (интегральная=-140 мДж; нормализованная=-53 Дж/г) показала начало при 239°C. Эндотерма 4 (интегральная=-94 мДж; нормализованная=-36 Дж/г) показала начало при 344°C. Ось x - температура, измеренная в градусах Цельсия, а ось y - тепловой поток, измеренный в милливаттах (мВт).

На фиг. 24 представлены данные DSC для типичной партии формы С. Данные DSC собирали путем повышения температуры образца (2,5 мг) от 30 до 350°C со скоростью 10°C/мин. Эндотермы наблюдали при 95°C (1), 235°C (2), 257°C (3) и 344°C (4). Эндотерма 1 (интегральная=-88 мДж; нормализованная=-36 Дж/г) показала начало при 77°C. Эндотерма 2 (интегральная=-58 мДж; нормализованная=-23 Дж/г) показала начало при 216°C. Эндотерма 3 (интегральная=-31 мДж; нормализованная=-12 Дж/г) показала начало при 247°C. Эндотерма 4 (интегральная=-379 мДж; нормализованная=-154 Дж/г) показала начало при 338°C. Ось x - температура, измеренная в градусах Цельсия, а ось y - тепловой поток, измеренный в милливаттах (мВт).

На фиг. 25 представлены данные DSC для типичной партии формы D. Данные DSC собирали путем повышения температуры образца (2,5 мг) от 30 до 350°C со скоростью 10°C/мин. Эндотермы наблюдались при 103°C (1), 260°C (2) и 345°C (3). Эндотерма 1 (интегральная=-370 мДж; нормализованная=-149 Дж/г) показала начало при 73°C. Эндотерма 2 (интегральная=-271 мДж; нормализованная=-109 Дж/г) показала начало при 228°C. Эндотерма 3 (интегральная=-321 мДж; нормализованная=-129 Дж/г) показала начало при 340°C. Ось x - температура, измеренная в градусах Цельсия, а ось y - тепловой поток, измеренный в милливаттах (мВт).

На фиг. 26 представлены данные DSC для типичной партии формы Е. Данные DSC собирали путем повышения температуры образца (2,5 мг) от 30 до 350°C со скоростью 10°C/мин. Эндотермы наблюдали при 70°C (1), 219°C (2), 275°C (3) и 345°C (4). Эндотерма 1 (интегральная=-495 мДж; нормализованная=-194 Дж/г) показала начало при 38°C. Эндотерма 2 (интегральная=25 мДж; нормализованная =10 Дж/г) показала начало при 209°C. Эндотерма 3 (интегральная=-208 мДж; нормализованная=-81 Дж/г) показала начало при 242°C. Эндотерма 4 (интегральная=-339 мДж; нормализованная=-133 Дж/г) показала начало при 340°C. Ось x - температура, измеренная в градусах Цельсия, а ось y - тепловой поток, измеренный в милливаттах (мВт).

На фиг. 27 представлены данные DSC для типичной партии формы F. Данные DSC собирали путем повышения температуры образца (3,0 мг) от 30 до 350°C со скоростью 10°C/мин. Эндотермы наблюдали

при 73°C (1), 214°C (2), 277°C (3), 303°C (4) и 329°C (5). Эндотерма 1 (интегральная=-991 мДж; нормализованная=-323 Дж/г) показала начало при 43°C. Эндотерма 2 (интегральная=-121 мДж; нормализованная=-39 Дж/г) показала начало при 205°C. Эндотерма 3 (интегральная=98 мДж; нормализованная=32 Дж/г) показала начало при 265°C. Эндотерма 4 (интегральная=-15 мДж; нормализованная=-5 Дж/г) показала начало при 297°C. Эндотерм 5 (интегральная=-283 мДж; нормализованная=-92 Дж/г) показала начало при 318°C. Ось x - температура, измеренная в градусах Цельсия, а ось y - тепловой поток, измеренный в милливаттах (мВт).

На фиг. 28 представлены данные DSC для типичной партии формы G. Данные DSC собирали путем повышения температуры образца (2,8 мг) от 30 до 350°C со скоростью 10°C/мин. Эндотермы наблюдали при 81°C (1), 120°C (2), 260°C (3) и 347°C (4). Эндотерма 1 (интегральная=-167 мДж; нормализованная=-59 Дж/г) показала начало при 56°C. Эндотерма 2 (интегральная=-183 мДж; нормализованная=-65 Дж/г) показала начало при 103°C. Эндотерма 3 (интегральная=-251 мДж; нормализованная=-89 Дж/г) показала начало при 235°C. Эндотерма 4 (интегральная=-164 мДж; нормализованная=-58 Дж/г) показала начало при 344°C. Ось x - температура, измеренная в градусах Цельсия, а ось y - тепловой поток, измеренный в милливаттах (мВт).

На фиг. 29 представлены данные DSC для типичной партии формы H. Данные DSC собирали путем повышения температуры образца (2,7 мг) от 30 до 350°C со скоростью 10°C/мин. Эндотермы наблюдали при 110°C (1), 225°C (2), 274°C (3) и 346°C (4). Эндотерма 1 (интегральная=-300 мДж; нормализованная=-110 Дж/г) показала начало при 109°C. Эндотерма 2 (интегральная=-41 мДж; нормализованная=-15 Дж/г) показала начало при 210°C. Эндотерма 3 (интегральная=-138 мДж; нормализованная=-50 Дж/г) показала начало при 242°C. Эндотерма 4 (интегральная=-301 мДж; нормализованная=-110 Дж/г) показала начало при 346°C. Ось x - температура, измеренная в градусах Цельсия, а ось y - тепловой поток, измеренный в милливаттах (мВт).

На фиг. 30 представлены данные DSC для типичной партии формы A. Данные DSC собирали путем повышения температуры образца (6,0 мг) от 30 до 350°C со скоростью 10°C/мин. Эндотермы наблюдали при 121°C (1), 242°C (2), 290°C (3) и 348°C (4). Эндотерма 1 (интегральная=-541 мДж; нормализованная=-90 Дж/г) показала начало при 93°C. Эндотерма 2 (интегральная =133 мДж; нормализованная=22 Дж/г) показала начало при 233°C. Эндотерма 3 (интегральная=-272 мДж; нормализованная=-45 Дж/г) показала начало при 268°C. Эндотерма 4 (интегральная=-1131 мДж; нормализованная=-198 Дж/г) показала начало при 344°C. Ось x - температура, измеренная в градусах Цельсия, а ось y - тепловой поток, измеренный в милливаттах (мВт).

На фиг. 31 представлены рентгенограмма XRPD для формы I и формы J. Ось x - 2-Тета, измеренный в градусах, а ось y - интенсивность, измеренная в импульсах.

Подробное описание изобретения

Невозможно заранее предсказать, существует ли соединение в более чем одной твердой форме или какими могут быть различные свойства любой твердой формы, если одна или несколько существуют, или же являются ли свойства подходящими для терапевтической лекарственной формы. В качестве одного примера препарат ритонавир активен в одной полиморфной форме и неактивен в другой форме, и неактивная форма является более стабильной.

Твердые формы соединений могут быть охарактеризованы аналитическими способами, такими как рентгеновская порошковая дифрактограмма (XRPD), термогравиметрический анализ (TGA), TGA с ИК-анализом отходящих газов, дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC), температура плавления, FT-Рамановская спектроскопия, динамическая сорбция пара (DVS), поляризованная световая микроскопия (PLM) или другими методиками, известными в данной области.

Одиннадцать форм соединения 2 были обнаружены в экспериментах по суспендированию и кристаллизации. Было обнаружено, что из этих одиннадцати форм форма A, форма B и форма D обладают свойствами, подходящими для дальнейшей разработки. Эксперименты по сорбции влаги показали, что форма B является неожиданно превосходным кристаллическим стабильным твердым веществом.

Морфологическая форма B.

Настоящее изобретение относится к выделенной морфологической форме B соединения 2.

В одном варианте выполнения изобретения форма B характеризуется рентгенограммой XRPD или, по существу, подобной той, которая представлена на фиг. 7. В одном варианте выполнения изобретения форма B характеризуется рентгенограммой XRPD, содержащей по меньшей мере три 2-тета значения, выбранных из $6,5 \pm 0,2^\circ$, $9,5 \pm 0,2^\circ$, $14,0 \pm 0,2^\circ$, $14,4 \pm 0,2^\circ$, $18,1 \pm 0,2^\circ$, $19,7 \pm 0,2^\circ$ и $22,4 \pm 0,2^\circ$. В одном варианте выполнения изобретения форма B характеризуется рентгенограммой XRPD, содержащей пик со значением 2-тета $9,5 \pm 0,4^\circ$.

В одном варианте выполнения изобретения форма B характеризуется потерей массы на 7,5% между 31 и 120°C в термогравиметрическом инфракрасном (TG-IR) анализе.

В одном варианте выполнения изобретения выделенная форма B соединения 2 не имеет пика при одном или обоих значениях 2-тета $4,0 \pm 0,2^\circ$ и $5,6 \pm 0,2^\circ$, или пик при одном или обоих значениях 2-тета $4,0 \pm 0,2^\circ$ и $5,6 \pm 0,2^\circ$ составляет не более чем 200, 150, 100 или 75 импульсов в секунду (CPS).

Форма В может быть приготовлена с использованием селективной кристаллизации. Способ может быть осуществлен путем обработки раствора, содержащего подходящий растворитель(и) и соединение 2, необязательно, в присутствии одной или нескольких затравок, содержащих форму В, до условий, которые обеспечивают кристаллизацию формы В. Селективная кристаллизация может быть проведена в любом подходящем растворителе. Например, ее можно проводить в апротонном растворителе или их смеси. Селективная кристаллизация может быть проведена, например, при температуре в диапазоне от около 40°C до около 65°C. В другом варианте выполнения изобретения селективную кристаллизацию можно проводить, например, при температуре в диапазоне от около 45°C до около 60°C или от около 45°C до около 55°C.

В одном варианте выполнения изобретения форму В соединения 2 получают путем перекристаллизации в растворе соляной кислоты. Соединение 1 растворяют в водной HCl и нагревают по меньшей мере до 55±10°C. Раствор перемешивают в течение приблизительно 45 мин и фильтруют через встроенный фильтр. Ацетон медленно добавляют к горячему раствору для того, чтобы вызвать кристаллизацию. Затем температуру раствора понижают до 25±5°C или ниже и перемешивают в течение по меньшей мере 2 ч. Полученные твердые вещества собирают фильтрованием, получая форму В.

В альтернативном варианте выполнения изобретения форму В соединения 2 перекристаллизуют из формы D соединения 2. Форму D соединения 2 сначала получают путем растворения соединения 1 в водной HCl и нагревания раствора до около 55±10°C. Раствор перемешивают в течение приблизительно 45 мин и полученный раствор фильтруют через встроенный фильтр. Затем температуру раствора снижают до около 25±5°C и раствор перемешивают в течение по меньшей мере 2 ч. Ацетон добавляют при температуре около 25±5°C в течение около одного часа после того, как кристаллизация начала доводить кристаллизацию до завершения. Раствор перемешивают в течение еще около 2 ч, и полученные твердые вещества собирают фильтрованием, получая форму D соединения 2. Затем форму D растворяют в концентрированной HCl и раствор нагревают. В горячий раствор добавляют ацетон перед образованием каких-либо твердых веществ. Когда раствор остывает, твердые вещества собирают фильтрацией, получая форму В.

В одном варианте выполнения изобретения неочищенная форма В соединения 2 превращается в чистую форму В в суспензии вода:ацетон (1:2) (об./об.) при 30°C. Затем следует медленная фильтрация, в результате чего получается влажный осадок. Влажный осадок сушат в условиях окружающей среды в течение около 3,5 ч, после чего сушат в вакууме при температуре окружающей среды.

В определенных вариантах выполнения изобретения форма В характеризуется рентгенограммой XRPD, включающей все или по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 значений 2-тета, выбранных из

а) 6,5, 8,1, 9,4, 9,6, 10,2, 10,6, 11,2, 12,2, 12,9, 13,0, 13,3, 13,4, 14,0, 14,4, 14,6, 15,0, 15,9, 16,2, 16,4, 16,5, 16,8, 18,1, 18,4, 18,5, 18,6, 18,6, 18,9, 19,1, 19,2, 19,3, 19,4, 19,5, 19,6, 19,7, 19,8, 19,9, 20,4, 20,6, 21,3, 21,4, 21,8, 22,0, 22,2, 22,3, 22,4, 22,5, 22,8, 23,0, 23,1, 23,4, 23,8, 24,1, 24,2, 24,3, 24,4, 24,5, 24,6, 25,4, 25,6, 25,7, 25,9, 26,0, 26,1, 26,3, 26,4, 26,5, 26,6, 26,7, 26,8, 26,9, 27,2, 27,3, 27,5, 27,6, 27,7, 27,9, 28,3, 28,4, 28,5, 28,7, 28,9, 29,0, 29,1, 29,3, 29,4, 29,5, 29,6, 29,7, 29,8, 29,9, 30,0, 30,3, 30,4, 30,5, 30,6, 30,7, 30,9, 31,2, 31,5, 31,6, 31,7, 31,8, 31,9, 32,0, 32,2, 32,3, 32,4, 32,5, 32,6, 32,7, 32,8, 33,1, 33,2, 33,3, 33,6, 33,7, 33,8, 34,0, 34,1, 34,2, 34,3, 34,6, 34,7, 34,8, 35,0, 35,2, 35,3, 35,5, 35,6, 35,9, 36,0, 36,2, 36,5, 36,6, 36,7, 36,8, 36,9, 37,1, 37,2, 37,3, 37,4, 37,5, 37,6, 37,7, 37,8, 37,9, 38,2, 38,3, 38,4, 38,5, 38,6, 38,7, 38,8, 38,9, 39,0, 39,1, 39,2, 39,3, 39,4, 39,5, 39,6, 39,7, 39,8, 39,9 и 40,0 °2θ; или

б) 6,5, 9,4, 9,5, 9,6, 10,2, 10,6, 13,3, 13,4, 14,0, 14,4, 14,6, 15,0, 16,2, 16,4, 16,5, 16,8, 18,1, 18,4, 18,5, 18,6, 18,9, 19,1, 19,2, 19,3, 19,4, 19,5, 19,6, 19,7, 19,8, 19,9, 20,4, 22,3, 22,4, 22,5, 22,8, 23,0, 23,1, 23,4, 23,8, 26,3, 26,4, 26,5, 26,6, 26,7, 26,8, 26,9, 27,2, 27,3, 27,5, 27,6, 27,7, 27,9, 28,3, 28,4, 28,5, 28,7, 28,9, 29,0, 29,1, 29,3, 29,4, 29,5, 29,6, 29,7, 29,8, 29,9 и 30,0 °2θ; или

в) 6,5, 9,4, 9,5, 9,6, 10,2, 10,6, 13,3, 13,4, 14,0, 14,4, 14,6, 15,0, 16,2, 16,4, 16,5, 16,8, 18,1, 18,4, 18,5, 18,6, 18,9, 19,1, 19,2, 19,3, 19,4, 19,5, 19,6, 19,7, 19,8, 19,9, 20,4, 22,3, 22,4, 22,5, 22,8, 26,3, 26,4, 26,5, 26,6, 26,7, 26,8, 26,9, 27,7, 27,9, 27,9, 29,0, 29,1, 29,3, 29,4, 29,5, 29,6, 29,7, 29,8, 29,9 и 30,0 °2θ; или

г) 6,5, 9,4, 9,5, 9,6, 10,2, 10,6, 13,3, 13,4, 14,0, 14,4, 14,6, 15,0, 16,2, 16,4, 16,5, 16,8, 18,1, 18,4, 18,5, 18,6, 18,9, 19,1, 19,2, 19,3, 19,4, 19,5, 19,6, 19,7, 19,8, 19,9, 20,4, 22,3, 22,4, 22,5, 22,8, 26,3, 26,4, 26,5, 26,6, 26,7, 26,8, 26,9, 27,7, 27,9 и 27,9 °2θ; или

д) 6,5, 9,4, 9,5, 9,6, 10,2, 10,6, 14,0, 14,4, 14,6, 15,0, 16,2, 16,4, 16,5, 18,1, 18,4, 18,5, 18,6, 18,9, 19,1, 19,2, 19,3, 19,4, 19,5, 19,6, 19,7, 19,8, 19,9, 20,4, 22,3, 22,4, 22,5, 22,8, 26,3, 26,4, 26,5, 26,6, 26,7, 26,8, 26,9, 27,7, 27,9 и 27,9 °2θ; или

е) 6,5, 9,5, 14,0, 14,4, 14,6, 18,1, 18,4, 18,5, 18,6, 18,9, 19,1, 19,2, 19,3, 19,4, 19,5, 19,6, 19,7, 19,8, 19,9, 20,4, 22,3, 22,4, 22,5, 22,8, 26,3, 26,4, 26,5, 26,6, 26,7, 26,8, 26,9, 27,7, 27,9 и 27,9 °2θ; или

ж) 9,5, 14,6, 18,1, 18,4, 18,5, 18,6, 18,9, 19,1, 19,2, 19,3, 19,4, 19,5, 19,6, 19,7, 19,8, 19,9, 20,4, 22,3, 22,4, 22,5, 22,8, 26,3, 26,4, 26,5, 26,6, 26,7, 26,8, 26,9, 27,7, 27,9 и 27,9 °2θ; или

з) 9,5, 14,6, 18,1, 18,4, 18,5, 18,6, 18,9, 19,2, 19,3, 19,4, 19,5, 19,6, 19,7, 20,4, 22,3, 22,4, 22,5, 22,8, 26,3, 26,4, 26,5, 26,6, 26,7, 26,8, 26,9, 27,7, 27,9 и 27,9 °2θ; или

- i) 9,5, 14,6, 18,1, 18,4, 18,5, 18,6, 18,9, 19,2, 19,3, 19,4, 19,5, 19,6, 19,7, 22,3, 22,4, 22,5, 26,3, 26,4, 26,5, 26,6, 26,7, 26,8, 26,9, 27,7, 27,9 и 27,9 °2θ; или
- j) 9,5, 18,1, 18,4, 19,2, 19,3, 19,4, 19,5, 19,6, 19,7, 22,3, 22,4, 22,5, 26,3, 26,4, 26,5, 26,6, 26,7, 26,8, 26,9, 27,7, 27,9 и 27,9 °2θ; или
- к) 9,5, 18,1, 18,4, 19,3, 19,7, 22,3, 22,4, 22,5, 26,3, 26,4, 26,5, 26,6, 26,7, 26,8, 26,9, 27,7, 27,9 и 27,9 °2θ; или
- l) 9,5, 18,1, 18,4, 19,3, 19,7, 22,4, 26,3, 26,4, 26,5, 26,6, 26,7, 26,8, 26,9, 27,7, 27,9 и 27,9 °2θ; или
- m) 9,5, 18,1, 18,4, 19,3, 19,7, 22,4, 26,6, 27,7, 27,9 и 27,9 °2θ; или
- n) 9,5, 18,1, 18,4, 19,3, 19,7, 22,4, 26,6 и 27,7, °2θ; или
- o) 9,5, 18,1, 19,3, 19,7, 22,4, 26,6 и 27,7, °2θ; или
- p) 9,5, 18,1, 19,3, 22,4, 26,6 и 27,7, °2θ; или
- q) любой из приведенных выше списков пиков, где °2θ составляет ±0,1; или
- г) любой из приведенных выше списков пиков, где °2θ составляет ±0,2;
- с) любой из приведенных выше списков пиков, где °2θ составляет ±0,3;
- т) любой из приведенных выше списков пиков, где °2θ составляет ±0,4;
- у) любой из приведенных выше списков пиков, где °2θ пика составляет 9,5±0,4;
- в) любой из приведенных выше списков пиков, где °2θ пика составляет 9,5±0,4, а остальные пики составляют ±0,1 °2θ;
- w) любой из приведенных выше списков пиков, где °2θ пика составляет 9,5±0,4, а остальные пики составляют ±0,2 °2θ.

В одном варианте выполнения изобретения форма В характеризуется описанной выше рентгенограммой XRPD и дополнительно характеризуется отсутствием пиков, превышающих 200 CPS в интервале от 4 до 6 °2θ. В одном варианте выполнения изобретения форма В характеризуется описанной выше рентгенограммой XRPD и дополнительно характеризуется отсутствием пиков, превышающих 150 CPS в интервале от 4 до 6 °2θ. В одном варианте выполнения изобретения форма В характеризуется описанной выше рентгенограммой XRPD и дополнительно характеризуется отсутствием пиков, превышающих 100 CPS в интервале от 4 до 6 °2θ. В одном варианте выполнения изобретения форма В характеризуется описанной выше рентгенограммой XRPD и дополнительно характеризуется отсутствием пиков, превышающих 75 CPS в интервале от 4 до 6 °2θ.

В одном варианте выполнения изобретения форма В характеризуется рентгенограммой XRPD, описанной выше, и дополнительно характеризуется отсутствием пика около 4,0 °2θ, превышающего 150 CPS. В одном варианте выполнения изобретения форма В характеризуется рентгенограммой XRPD, описанной выше, и дополнительно характеризуется отсутствием пика около 4,0 °2θ, превышающего 100 CPS. В одном варианте выполнения изобретения форма В характеризуется рентгенограммой XRPD, описанной выше, и дополнительно характеризуется отсутствием пика около 4,0 °2θ, превышающего 75 CPS.

В одном варианте выполнения изобретения форма В характеризуется рентгенограммой XRPD, описанной выше, и дополнительно характеризуется отсутствием пика около 5,6 °2θ, превышающего 150 CPS. В одном варианте выполнения изобретения форма В характеризуется рентгенограммой XRPD, описанной выше, и дополнительно характеризуется отсутствием пика около 5,6 °2θ, превышающего 100 CPS. В одном варианте выполнения изобретения форма В характеризуется рентгенограммой XRPD, описанной выше, и дополнительно характеризуется отсутствием пика около 5,6 °2θ, превышающего 75 CPS в интервале от 4 до 6 °2θ.

В одном варианте выполнения изобретения форма В характеризуется рентгенограммой XRPD, описанной выше, и дополнительно характеризуется отсутствием пика около 5,3 °2θ, превышающего 150 CPS. В одном варианте выполнения изобретения форма В характеризуется рентгенограммой XRPD, описанной выше, и дополнительно характеризуется отсутствием пика около 5,3 °2θ, превышающего 100 CPS. В одном варианте выполнения изобретения форма В характеризуется рентгенограммой XRPD, описанной выше, и дополнительно характеризуется отсутствием пика около 5,3 °2θ, превышающего 75 CPS в интервале от 4 до 6 °2θ.

В дополнительном варианте выполнения изобретения приведенные выше значения CPS скорректированы по базовой линии.

Способы, используемые при получении формы В, дополнительно описаны в примере 2 и примере 8 ниже.

Морфологическая форма D.

В одном варианте выполнения изобретения форма D характеризуется эндотермами начала DSC при около 100±20°C, около 270±20°C и около 347±20°C, например, при 108,3°C, 266,1°C и 347,0°C или 95°C, 257°C, и 344°C.

Форма D может быть получена с использованием селективной кристаллизации. Способ может быть

осуществлен путем обработки раствора, содержащего подходящий растворитель(и) и соединение 2, не обязательно, в присутствии одной или нескольких затравок, содержащих форму D, до условий, которые обеспечивают кристаллизацию формы D. Селективная кристаллизация может быть проведена в любом подходящем растворителе. Например, ее можно проводить в апротонном растворителе или их смеси. В одном варианте выполнения изобретения органический растворитель представляет собой ацетонитрил. Селективная кристаллизация может быть проведена, например, при температуре в диапазоне от около 5°C до около 55°C.

В одном варианте выполнения изобретения форму D соединения 2 получают путем растворения соединения 1 в водной 2 М HCl (10 объемов) и нагревания раствора до 55±10°C. Раствор перемешивают в течение приблизительно 45 мин и полученный раствор фильтруют через встроенный фильтр. Затем температуру раствора снижают до 25±5°C и раствор перемешивают в течение по меньшей мере 2 ч. Ацетон (30 объемов) добавляют при температуре 25±5°C в течение часа после того, как кристаллизация начала доводить кристаллизацию до завершения. Раствор перемешивают в течение еще 2 ч и полученные твердые вещества собирают фильтрованием, получая форму D соединения 2.

В альтернативном варианте выполнения изобретения форму D соединения 2 получают путем растворения соединения 1 в водной 2 М HCl (10 объемов) и нагревания раствора до 55±10°C. Раствор перемешивают в течение 45 мин и полученный раствор фильтруют через встроенный фильтр. Раствор охлаждают до 25±5°C и раствор перемешивают по меньшей мере 2 ч. Полученные твердые вещества собирают фильтрованием и добавляют ацетон, получая форму D соединения 2.

В одном варианте выполнения изобретения форму D снова перекристаллизовывают для получения формы V.

Способы, используемые при получении формы D, дополнительно описаны в примере 2 ниже.

Морфологическая форма A.

В одном варианте выполнения изобретения форма A характеризуется пиками XRPD при около 7,4±0,2 и 9,0±0,2 2-тета. В дополнительном варианте выполнения изобретения форма A характеризуется эндотермами начала DSC при температуре около 110±20°C, около 275±20°C и около 350±20°C, например, при 110,3°C, 275,6°C и 344,8°C или 103°C, 260°C и 345°C.

Форма A может быть получена с использованием селективной кристаллизации. Способ может быть осуществлен путем обработки раствора, содержащего подходящий растворитель(и) и соединение 2, не обязательно, в присутствии одной или нескольких затравок, содержащих форму A, до условий, которые обеспечивают кристаллизацию формы D. Селективная кристаллизация может быть проведена в любом подходящем растворителе. Например, ее можно проводить в протонном растворителе или их смеси. В одном варианте выполнения изобретения растворитель представляет собой MeOH, EtOH или 1-BuOH. Селективная кристаллизация может быть проведена, например, при температуре в диапазоне от около 5°C до около 75°C. В одном варианте выполнения изобретения кристаллизацию проводят при температуре около 60°C.

Способы, используемые при получении формы A, далее описаны в примере 2 ниже.

Химическое описание и терминология

Соединения описываются с использованием стандартной номенклатуры. Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в данной области техники, к которой принадлежит это изобретение.

Термины "a" и "an" не означают ограничение количества, а скорее обозначают наличие по меньшей мере одного из описываемого. Термин "или" означает "и/или". Указание диапазонов значений предназначено лишь для использования в качестве сокращенного способа отсылки индивидуально к каждой отдельной величине, попадающей в диапазон, если в настоящем документе не указано иное, и каждая отдельная величина включена в описание, как если бы она была индивидуально указана в настоящем документе. Границы всех диапазонов включены в пределы диапазона и независимо комбинируются.

Все описанные в настоящем документе способы могут быть выполнены в подходящем порядке, если в настоящем документе не указано иное или это явно противоречит контексту. Использование любого и всех примеров или вводного слова перед примером (напр., "такой как") предназначено только для иллюстрации и не налагает ограничения на объем изобретения, если не заявлено иное.

"Активный агент" означает соединение (в том числе соединение, описанное в настоящем документе), элемент или смесь, которое при введении пациенту отдельно или в комбинации с другим соединением, элементом или смесью, приводит прямо или косвенно к физиологическому эффекту на пациента. Косвенный физиологический эффект может иметь место через метаболитный или другой косвенный механизм.

"Дейтерирование" и "дейтерированный" означают, что водород заменяется дейтерием так, что дейтерий существует в избытке и поэтому имеет место "обогащение". Обогащение на 50% означает, что вместо водорода в указанном положении содержание дейтерия составляет 50%. Для ясности подтверждается, что используемый в настоящем документе термин "обогащенный" не означает процент обогащения по сравнению с естественным присутствием. В других вариантах выполнения изобретения в ука-

занном дейтерированном положении или положениях будет присутствовать по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% обогащения дейтерием. В других вариантах выполнения изобретения в указанном дейтерированном положении или указанных положениях будет присутствовать по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% обогащения дейтерием. При отсутствии указания на обратное, обогащение дейтерием в указанном положении соединения, описанного в настоящем документе, составляет по меньшей мере 90%.

"Дозированная форма" означает единицу введения активного агента. Неограничивающие примеры дозированных форм включают таблетки, капсулы, инъекции, суспензии, жидкости, жидкости для внутривенного введения, эмульсии, кремы, мази, суппозитории, ингаляционные формы, трансдермальные формы и тому подобное.

"Фармацевтические композиции" представляют собой композиции, содержащие по меньшей мере один активный агент, такой как соединение или соль одного из раскрытых в настоящем документе активных соединений, и по меньшей мере одно другое вещество, такое как носитель. Фармацевтические композиции необязательно содержат более одного активного агента. "Фармацевтические комбинации" или "комбинированная терапия" относятся к введению по меньшей мере двух активных агентов, и в одном варианте выполнения изобретения трех, четырех или более активных агентов, которые могут быть объединены в одной дозированной форме или предоставлены вместе в отдельных дозированных формах, необязательно с инструкциями о том, что активные агенты должны применяться вместе для лечения расстройства.

"Фармацевтически приемлемые соли" включают производные раскрытых соединений, в которых исходное соединение модифицировано путем получения неорганических и органических подходящих нетоксичных солей присоединения кислоты или основания. Соли соединений по настоящему изобретению могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит основной или кислотный остаток, обычными химическими способами. Как правило, такие соли могут быть получены взаимодействием форм свободной кислоты этих соединений со стехиометрическим количеством соответствующего основания (такого как гидроксид, карбонат, бикарбонат и тому подобное Na, Ca, Mg или K), либо путем реакции форм свободного основания этих соединений со стехиометрическим количеством соответствующей кислоты. Такие реакции обычно проводят в воде, или в органическом растворителе, или в их смеси. Фармацевтически приемлемая соль может быть в форме чистого кристалла или единичной морфологической форме или может использоваться в некристаллической или аморфной, стеклообразной или стекловидной форме или их смеси. В альтернативном варианте выполнения изобретения активное соединение может быть предоставлено в форме сольвата.

Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но без ограничения, соли минеральных или органических кислот основных остатков, таких как амины; щелочные или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты; и тому подобное. Фармацевтически приемлемые соли включают обычные нетоксичные соли и соли четвертичного аммония исходного соединения, образованные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Например, обычные нетоксичные соли кислот включают соли, полученные из неорганических кислот, таких как хлороводородная, бромоводородная, серная, сульфаминоновая, фосфорная, азотная и тому подобных; и соли, полученные из органических кислот, таких как уксусная, пропионовая, янтарная, гликолевая, стеариновая, молочная, яблочная, винная, лимонная, аскорбиновая, памоиновая, малеиновая, гидроксималеиновая, фенилуксусная, глутаминовая, бензойная, салициловая, мезиловая, эзиловая, безиловая, сульфаниловая, 2-ацетоксибензойная, фумаровая, толуолсульфоновая, метансульфоновая, этандисульфоновая, щавелевая, изетионовая, $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$, где n равно 0-4, и тому подобных. Перечни дополнительных подходящих солей можно найти, напр., в Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., p. 1418 (1985).

Термин "носитель" означает разбавитель, эксципиент или носитель, с которым предоставляется активное соединение.

"Фармацевтически приемлемый эксципиент" означает эксципиент, который пригоден для приготовления фармацевтической композиции/комбинации, который, как правило, безопасен, является достаточно нетоксичным и не является ни биологически, ни иным образом нежелательным. "Фармацевтически приемлемый эксципиент", как используется в настоящем документе, включает как один, так и более чем один такой эксципиент.

"Пациент" или "хозяин" представляет собой человека или животное, не относящееся к человеку, включая, но без ограничения, обезьянообразных, пернатых, кошачьих, собачьих, бычьих, лошадиных или свинообразных, нуждающихся в медицинском лечении. Медицинское лечение может включать лечение существующего состояния, такого как заболевание или расстройство, или профилактическое или диагностическое лечение. В конкретном варианте выполнения изобретения пациентом или хозяином является пациент-человек. В альтернативном варианте выполнения изобретения пациента, такого как хозяин, лечат, чтобы предотвратить расстройство или заболевание, описанное в настоящем документе.

Используемый в настоящем документе термин "выделенный" относится к материалу в по существу чистой форме. Выделенное соединение не имеет другого компонента, который существенно влияет на

свойства соединения. В конкретных вариантах выполнения изобретения выделенная форма имеет чистоту по меньшей мере 50, 60, 70, 80, 90, 95, 98 или 99%.

Способы лечения

В одном аспекте предложен способ лечения пролиферативного расстройства у хозяина, включая человека, включающий введение выделенной морфологической формы В соединения 2, как описано в настоящем документе, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе. Неограничивающие примеры расстройств включают опухоли, раковые заболевания, расстройства, связанные с аномальной клеточной пролиферацией, воспалительные расстройства, иммунные расстройства и аутоиммунные расстройства.

Морфологическая форма В соединения 2 пригодна в качестве терапевтического агента в дозированной форме, когда ее вводят в эффективном количестве хозяину, включая человека, для лечения опухоли, рака (солидного, несолидного, диффузного, гематологического и т.д.), аномальной клеточной пролиферации, иммунного расстройства, воспалительного расстройства, расстройства крови, миело- или лимфопролиферативного расстройства, такого как В- или Т-клеточные лимфомы, множественной миеломы, рака молочной железы, рака предстательной железы, AML, ALL, ACL, рака легкого, рака поджелудочной железы, рака толстой кишки, рака кожи, меланомы, макроглобулинемии Вальденстрема, синдрома Вискотта-Олдрича или лимфопролиферативного расстройства после трансплантации; аутоиммунного расстройства, например, Волчанки, Болезни Крона, болезнь Аддисона, Целиакии, дерматомиозита, болезни Грейвса, тиреоидита, рассеянного склероза, пернициозной анемии, реактивного артрита или диабета I типа; заболевания кардиологической неисправности, включая гиперхолестеринемию; инфекционного заболевания, включая вирусную и/или бактериальную инфекцию; воспалительного состояния, включая астму, хронические пептические язвы, туберкулез, ревматоидный артрит, периодонтит, язвенный колит или гепатит.

Типичные пролиферативные расстройства включают, но без ограничения, доброкачественные новообразования, неоплазмы, опухоли, рак (Rb-положительный или Rb-отрицательный), аутоиммунные расстройства, воспалительные расстройства, отторжение трансплантата против хозяина и фиброзные расстройства.

Неограничивающие примеры раковых заболеваний, которые можно лечить в соответствии с настоящим изобретением, включают, но без ограничения, акустическую неврому, аденокарциному, рак надпочечников, анальный рак, ангиосаркому (напр., лимфангиосаркому, лимфангиоэндотелиосаркому, гемангиосаркому), рак аппендикса, доброкачественную моноклональную гаммопатию, рак желчных путей (напр., холангиокарциному), рак мочевого пузыря, рак молочной железы (напр., аденокарциному молочной железы, папиллярную карциному молочной железы, рак молочной железы, медуллярную карциному молочной железы), рак мозга (напр., менингиому; глиому, напр., астроцитому, олигодендроглиому; медуллобластому), рак бронхов, карциноидную опухоль, рак шейки матки (напр., аденокарциному шейки матки), хориокарциному, хордому, краниофарингиому, колоректальный рак (напр., рак толстой кишки, рак прямой кишки, колоректальную аденокарциному), эпителиальную карциному, эпендимому, эндотелиосаркому (напр., саркому Капоши, множественную идиопатическую геморрагическую саркому), рак эндометрия (напр., рак матки, саркому матки), эзофагиальный рак (напр., аденокарциному пищевода, аденокарциному Барретта), саркому Юинга, рак глаза (напр., внутриглазную меланому, ретинобластому), семейную гиперэозинофилию, рак желчного пузыря, рак желудка (напр., аденокарциному желудка), гастроинтестинальную стромальную опухоль (GIST), рак головы и шеи (напр., плоскоклеточную карциному головы и шеи, рак полости рта (напр., плоскоклеточную карциному полости рта (OSCC), рак горла (напр., рак гортани, рак глотки, рак носоглотки, рак ротоглотки), гематопоэтические виды рака (напр., лейкоз, такой как острый лимфоцитарный лейкоз (ALL - также известный как острый лимфобластный лейкоз или острый лимфоцитарный лейкоз (напр., В-клеточный ALL, Т-клеточный ALL), острый миелоцитарный лейкоз (AML) (напр., В-клеточный AML, Т-клеточный AML), хронический миелоцитарный лейкоз (CML) (напр., В-клеточный CML, Т-клеточный CML) и хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL) (напр., В-клеточный CLL, Т-клеточный CLL); лимфому, такую как лимфома Ходжкина (HL) (напр., В-клеточная HL, Т-клеточная HL) и неходжкинская лимфома (NHL) (напр., В-клеточная NHL, такая как диффузная крупноклеточная лимфома (DLCL) (напр., диффузная крупно В-клеточная лимфома (DLBCL)), фолликулярная лимфома, хронический лимфоцитарный лейкоз/мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома (CLL/SLL), лимфома из мантийных клеток (MCL), В-клеточные лимфомы маргинальной зоны (напр., лимфомы лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистой оболочкой (MALT)), узловая В-клеточная лимфома маргинальной зоны, В-клеточная лимфома маргинальной зоны селезенки), первичная медиастинальная В-клеточная лимфома, лимфома Беркитта, лимфоплазмоцитарная лимфома (т.е. "макроглобулинемия Вальденстрема"), крупноклеточный лейкоз лимфоцитов (HCL), иммунобластная крупноклеточная лимфома, предшественник В-лимфобластной лимфомы и первичную лимфому центральной нервной системы (CNS); и Т-клеточные NHL, такие как предшественник Т-лимфобластной лимфомы/лейкоза, периферическая Т-клеточная лимфома (PTCL) (напр., кожная Т-клеточная лимфома (CTCL)) (напр., грибковые микозы, синдром Сезари), ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома, экстра nodальная естественно киллерная Т-клеточная лимфома, Т-клеточная лимфома типа энтеропатии, под-

кожная панникулитоподобная Т-клеточная лимфома, анапластическая крупноклеточная лимфома); сочетание одного или нескольких лейкозов/лимфом, как описано выше; и множественную миелому (ММ)), заболевание тяжелой цепи (напр., заболевание альфа-цепи, заболевание гамма-цепи, заболевание мю-цепи), гемангиобластома, воспалительные миофибробластные опухоли, иммуноцитарный амилоидоз, рак почки (напр., нефробластома а.к.а. опухоль Вильмса, карцинома клеток почки), рак печени (напр., гепатоцеллюлярный рак (HCC), злокачественная гепатома), рак легкого (напр., бронхогенная карцинома, мелкоклеточный рак легкого (SCLC), немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), аденокарцинома легкого), лейомиосаркома (LMS), мастоцитоз (напр., системный мастоцитоз), миелодиспластический синдром (MDS), мезотелиома, миелопролиферативное расстройство (MPD) (напр., Истинную полицитемию (PV), эссенциальный тромбоцитоз (ET), агногенную миелоидную метаплазию (AMM) а.к.а. миелофиброз (MF), хронический идиопатический миелофиброз, хронический миелоцитарный лейкоз (CML), хронический нейтрофильный лейкоз (CNL), гиперэозинофильный синдром (HES)), нейробластома, нейрофиброматоз (напр., нейрофиброматоз (NF) типа 1 или типа 2, шванноматоз), нейроэндокринный рак (напр., гастроэнтеропанкреатическую нейроэндокринную опухоль (GEP-NET), карциноидная опухоль), остеосаркому, рак яичника (напр., цистаденокарцинома, эмбриональная карцинома яичника, аденокарцинома яичника), папиллярную аденокарциному, рак поджелудочной железы (напр., панкреатическую аденокарциному, внутрипротоковую папиллярно-муцинозную опухоль (IPMN), опухоли островковых клеток), рак полового члена (напр., болезнь Педжета полового члена и мошонки), пинеалому, примитивную нейроэктодермальную опухоль (PNT), рак предстательной железы (напр., аденокарциному простаты), рак прямой кишки, рабдомиосаркому, рак слюнной железы, рак кожи (напр., плоскоклеточную карциному (SCC), кератоакантому (KA), меланому, базально-клеточную карциному (BCC), рак тонкой кишки (напр., рак аппендикса), саркому мягких тканей (напр., злокачественную фиброзную гистиоцитому (MFH), липосаркому, злокачественную опухоль оболочек периферических нервов (MPNST), хондросаркому, фибросаркому, миксосаркому), карциному сальных желез, карциному потовых желез, синовиому, рак яичка (напр., семиному, эмбриональную карциному яичка), рак щитовидной железы (напр., папиллярную карциному щитовидной железы, папиллярную тироидную карциному (PTC), медуллярный рак щитовидной железы), рак уретры, рак влагалища и рак вульвы (напр., болезнь Педжета вульвы).

В другом варианте выполнения изобретения расстройство представляет собой миелодиспластический синдром (MDS).

В определенных вариантах выполнения изобретения рак представляет собой гематопоэтический рак. В определенных вариантах выполнения изобретения гематопоэтический рак представляет собой лимфому. В определенных вариантах выполнения изобретения гематопоэтический рак представляет собой лейкоз. В определенных вариантах выполнения изобретения лейкоз представляет собой острый миелоцитарный лейкоз (AML).

В определенных вариантах выполнения изобретения пролиферативное расстройство представляет собой миелопролиферативное новообразование. В определенных вариантах выполнения изобретения миелопролиферативное новообразование (MPN) представляет собой первичный миелофиброз (PMF).

В определенных вариантах выполнения изобретения рак представляет собой солидную опухоль. Силидная опухоль, как используется в настоящем документе, относится к аномальной массе ткани, которая обычно не содержит кист или жидких областей. Различные типы солидных опухолей названы по типу клеток, которые их формируют. Примеры классов солидных опухолей включают, но без ограничения, саркомы, карциномы и лимфомы, как описано выше в настоящем документе. Дополнительные примеры солидных опухолей включают, но без ограничения, плоскоклеточный рак, рак толстой кишки, рак молочной железы, рак предстательной железы, рак легкого, рак печени, рак поджелудочной железы и меланому.

В определенных вариантах выполнения изобретения состояние, которое лечат морфологической формой В соединения 2, представляет собой нарушение, связанное с аномальной клеточной пролиферацией.

Аномальная клеточная пролиферация, особенно гиперпролиферация, может возникать в результате широкого спектра факторов, включая генетическую мутацию, инфекцию, воздействие токсинов, аутоиммунные расстройства и индукцию доброкачественных или злокачественных опухолей.

Существует ряд кожных заболеваний, связанных с клеточной гиперпролиферацией. Псориаз, например, является доброкачественным заболеванием кожи человека, обычно характеризующимся бляшками, покрытыми утолщенными чешуйками. Заболевание вызвано повышенной пролиферацией эпидермальных клеток неизвестной причины. Хроническая экзема также связана со значительной гиперпролиферацией эпидермиса. Другие заболевания, вызванные гиперпролиферацией клеток кожи, включают атопический дерматит, красный плоский лишай, бородавки, пузырчатку обыкновенную, актинический кератоз, базальноклеточную карциному и плоскоклеточную карциному.

Другие гиперпролиферативные клеточные расстройства включают расстройства пролиферации кровеносных сосудов, фиброзные расстройства, аутоиммунные расстройства, отторжение трансплантата-хозяина, опухоли и рак.

Пролиферативные расстройства кровеносных сосудов включают ангиогенные и васкулогенные расстройства. Пролиферация клеток гладких мышц в процессе развития бляшек в сосудистой ткани вызывает, например, рестеноз, ретинопатию и атеросклероз. Как миграция клеток, так и пролиферация клеток

играет роль в формировании атеросклеротических поражений.

Фиброзные расстройства часто связаны с аномальным образованием внеклеточного матрикса. Примеры фиброзных расстройств включают цирроз печени и мезангиальные пролиферативные клеточные расстройства. Цирроз печени характеризуется увеличением компонентов внеклеточного матрикса, что приводит к образованию рубца в печени. Гепатоцирроз может вызывать такие заболевания, как цирроз печени. Увеличение внеклеточного матрикса, приводящее к печеночному рубцу, также может быть вызвано вирусной инфекцией, такой как гепатит. Главную роль в циррозе печени играют, по-видимому, липоциты.

Мезангиальные расстройства вызваны аномальной пролиферацией мезангиальных клеток. Мезангиальные гиперпролиферативные клеточные заболевания включают различные заболевания почек человека, такие как гломерулонефрит, диабетическая нефропатия, злокачественный нефросклероз, синдромы тромботической микроангиопатии, отторжение трансплантата и гломерулопатии.

Другим заболеванием с пролиферативным компонентом является ревматоидный артрит. Ревматоидный артрит обычно считается аутоиммунным заболеванием, которое, как считается, связано с активностью аутореактивных Т-клеток и вызывается аутоантителами, продуцируемыми против коллагена и IgE.

Другие расстройства, которые могут включать аномальный клеточный пролиферативный компонент, включают синдром Бече, синдром острой дыхательной недостаточности (ARDS), ишемическую болезнь сердца, синдром постдиализа, лейкоз, синдром приобретенного иммунодефицита, васкулит, липидный гистиоцитоз, септический шок и воспаление в целом.

В определенных вариантах выполнения изобретения соединение по настоящему изобретению и его фармацевтически приемлемые производные или фармацевтически приемлемые составы, содержащие эти соединения, также пригодны для профилактики и лечения инфекций HBV и других связанных состояний, таких как положительные по антителам против HBV и HBV-положительные состояния, хроническое воспаление печени, вызванное HBV, цирроз, острый гепатит, фульминантный гепатит, хронический персистирующий гепатит и усталость. Эти соединения или составы могут также использоваться профилактически для предотвращения или замедления прогрессирования клинического заболевания у индивидуумов, которые являются положительными по антителу против HBV или положительными по HBV-антигену или которые подвергались HBV.

В определенных вариантах выполнения изобретения состояние связано с иммунным ответом.

Кожная контактная гиперчувствительность и астма являются лишь двумя примерами иммунных реакций, которые могут быть связаны со значительной заболеваемостью. Другие включают атопический дерматит, экзему, Синдром Шегрена, в том числе сухой кератоконъюнктивит, вторичный по отношению к синдрому Шегрена, очаговую алопецию, аллергические реакции на укус членистоногих, болезнь Крона, афтозную язву, ирит, конъюнктивит, кератоконъюнктивит, язвенный колит, кожную красную волчанку, склеродермию, вагинит, проктит и медикаментозные сыпи. Эти состояния могут привести к любому одному или нескольким из следующих симптомов или признаков: зуд, отек, покраснение, волдыри, коркообразование, изъязвление, боль, шелушение, растрескивание, выпадение волос, образование рубцов или выделение жидкости, затрагивающей кожу, глаз или слизистые оболочки.

При атопическом дерматите и экземе в целом иммунологически опосредованная инфильтрация лейкоцитов (в частности, инфильтрация мононуклеарных клеток, лимфоцитов, нейтрофилов и эозинофилов) в кожу играет важную роль в патогенезе этих заболеваний. Хроническая экзема также связана со значительной гиперпролиферацией эпидермиса. Иммунологически опосредованная инфильтрация лейкоцитов также происходит в местах, отличных от кожи, таких как дыхательные пути при астме и в слезообразующей железе глаза при синдроме сухого глаза.

В одном неограничивающем варианте выполнения соединения по настоящему изобретению применяют в качестве средств для местного применения при лечении контактного дерматита, атопического дерматита, экзематозного дерматита, псориаза, Синдрома Шегрена, включая синдром сухого глаза, вторичный по отношению к синдрому Шегрена, очаговую алопецию, аллергические реакции на укус членистоногих, болезнь Крона, афтозную язву, ирит, конъюнктивит, кератоконъюнктивит, язвенный колит, астму, аллергическую астму, красную волчанку, склеродермию, вагинит, проктит и медикаментозные сыпи. Новый способ также может быть пригоден для уменьшения инфильтрации кожи злокачественными лейкоцитами при таких заболеваниях, как фунгоидный микоз. Эти соединения также можно использовать для лечения водного дефицита при состоянии сухости глаза (такого как иммуноопосредованный кератоконъюнктивит) у пациента, страдающего от него, путем топического нанесения соединения на глаз.

Термин "неоплазия" или "рак" используется по всему тексту описания для обозначения патологического процесса, который приводит к образованию и росту ракового или злокачественного новообразования, т.е., аномальной ткани (твердой) или клеток (не твердой), которые растут из-за клеточной пролиферации, часто быстрее, чем обычно, и продолжают расти после того, как стимулы, которые инициировали новый рост, прекращаются. Злокачественные новообразования показывают частичное или полное отсутствие структурной организации и функциональной координации с нормальной тканью и в большинстве случаев проникают в окружающие ткани, могут метастазировать в несколько участков, могут рецидивировать после попытки удаления и могут привести к смерти пациента, если не будет проведено надлежа-

щее лечение. Используемый в настоящем документе термин неоплазия используется для описания всех раковых болезненных состояний и включает в себе или охватывает патологический процесс, связанный со злокачественными гематогенными, асцитическими и солидными опухолями. Типичные виды рака, которые можно лечить с помощью раскрытых в настоящем изобретении соединений, либо по отдельности, либо в комбинации по меньшей мере с одним дополнительным противораковым средством, включают плоскоклеточную карциному, базально-клеточную карциному, аденокарциному, гепатоцеллюлярные карциномы и почечно-клеточные карциномы, рак мочевого пузыря, кишечника, молочной железы, шейки матки, толстой кишки, пищевода, головы, почки, печени, легкого, шеи, яичника, поджелудочной железы, предстательной железы и желудка; лейкозы; доброкачественные и злокачественные лимфомы, в частности лимфому Беркитта и неходжкинскую лимфому; доброкачественные и злокачественные меланомы; миелолипролиферативные заболевания; саркомы, включая саркому Юинга, гемангиосаркому, саркому Капоши, липосаркому, миокарциному, периферическую нейроэпителиому, синовиальную саркому, глиомы, астроцитомы, олигодендроглиомы, эпендимомы, глиобластомы, нейробластомы, ганглионейромы, ганглиоглиомы, медуллобластомы, опухоли шишковидных клеток, менингиомы, ментальные саркомы, нейрофибромы и Шванномы; рак кишечника, рак молочной железы, рак предстательной железы, рак шейки матки, рак матки, рак легкого, рак яичника, рак яичка, рак щитовидной железы, астроцитому, рак пищевода, рак поджелудочной железы, рак желудка, рак печени, рак толстой кишки, меланому; карциносаркому, болезнь Ходжкина, опухоль Вильмса и тератокарциномы. Дополнительные виды рака, которые можно лечить с использованием раскрытых соединений согласно настоящему изобретению, включают, например, острый гранулоцитарный лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз (ALL), острый миелогенный лейкоз (AML), аденокарциному, аденосаркому, рак надпочечников, адренокортикальную саркому, анальный рак, анапластическую астроцитому, ангиосаркому, рак аппендикса, астроцитому, Базально-клеточную карциному, В-Клеточный лимфому, рак желчных протоков, рак мочевого пузыря, рак кости, рак костного мозга, рак кишечника, рак головного мозга, глиому ствола мозга, рак молочной железы, тройной (эстроген, прогестерон и HER-2) отрицательный рак молочной железы, двойной отрицательный рак молочной железы (два из эстрогена, прогестерона и HER-2 отрицательны), одноотрицательный (один из эстрогена, прогестерона и HER-2 отрицательны), положительный по эстрогеновому рецептору, HER2-отрицательный рак молочной железы, отрицательный по эстрогеновому рецептору рак молочной железы, положительный по эстрогеновому рецептору рак молочной железы, метастатический рак молочной железы, люминальный рак молочной железы А, люминальный рак молочной железы В, Her2-отрицательный рак молочной железы, HER2-положительный или отрицательный рак молочной железы, отрицательный по прогестероновому рецептору рак молочной железы, положительный по прогестероновому рецептору рак молочной железы, рецидивирующий рак молочной железы, карциноидные опухоли, рак шейки матки, холангиокарциному, хондросаркому, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический миелогенный лейкоз (CML), рак толстой кишки, колоректальный рак, краниофарингиому, кожную лимфому, кожную меланому, диффузную астроцитому, протоковую карциному in situ (DCIS), рак эндометрия, эпендимому, эпителиоидную саркому, рак пищевода, рак слизистой оболочки глаза, саркому юинга, рак внепеченочного желчного протока, рак глаза, рак фаллопиевой трубы, фибросаркому, рак желчного пузыря, рак желудка, рак желудочно-кишечного тракта, карциноидный рак желудочно-кишечного тракта, стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST), мультиформную геробластому с опухолью эмбриональных клеток (GBM), глиому, лейкоз волосистых клеток, рак головы и шеи, гемангиоэндотелиому, лимфому Ходжкина, гипофарингеальный рак, инфильтрирующую протоковую карциному (IDC), инфильтрирующую лобулярную карциному (ILC), воспалительный рак молочной железы (IDC), Рак кишечника, рак внутрипеченочных желчных протоков, инвазивный/инфильтрирующий рак молочной железы, рак Островковых клеток, рак челюсти, саркому Капоши, рак почки, рак гортани, лейомиосаркому, лептоменингеальные метастазы, лейкоз, рак губ, липосаркому, рак печени, лобулярную карциному in situ, астроцитому низкой степени, рак легкого, рак лимфатического узла, лимфому, рак молочной железы у мужчин, медуллярную карциному, медуллобластому, меланому, менингиому, карциному из клеток Меркеля, мезенхимальную хондросаркому, мезенхиматозные опухоли, мезотелиомный метастатический рак молочной железы, метастатическую меланому метастатический плоскоклеточный рак шеи, смешанные глиомы, монодермальную тератому, карциному слизистой оболочки рта, меланому слизистой оболочки, множественную миелому, Фунгоидный Микоз, миелодиспластический синдром, рак носовой полости, рак носоглотки, рак шеи, нейробластому, нейроэндокринные опухоли (NET), неходжкинскую лимфому, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), овсяноклеточный рак, глазной рак, глазную меланому, олигодендроглиому, рак рта, рак полости рта, рак ротоглотки, остеогенную саркому, остеосаркому, рак яичника, эпителиальный рак яичника опухоль зародышевых клеток яичника, первичную перитонеальную карциному яичника, стромальную опухоль полового тяжа яичника, болезнь Педжета, рак поджелудочной железы, папиллярную карциному, рак придаточных пазух носа, рак парашитовидных желез, рак таза, рак полового члена, рак периферических нервов, рак брюшины, рак глотки, феохромоцитому, пилоцитарную астроцитому, опухоль пинеальной области, пинеобластому, рак шишковидной железы, лимфому первичной центральной нервной системы (CNS), рак предстательной железы, рак прямой кишки, почечно-клеточный рак, рак почечной лоханки, рабдомиосаркому, рак слюнной железы, саркому

мягких тканей, саркому кости, саркому, рак пазухи, рак кожи, мелкоклеточный рак легкого (SCLC), рак тонкой кишки, рак позвоночника, рак позвоночного столба, рак спинного мозга, плоскоклеточную карциному, рак желудка, синовиальную саркому, Т-клеточную лимфому, рак яичка, рак горла, тимому/рак вилочковой железы, рак щитовидной железы, рак языка, рак миндалин, переходно-клеточный рак, трубный рак, тубулярную карциному, недиагностированный рак, рак мочеочника, рак уретры, аденокарциному матки, рак матки, саркому матки, рак влагалища, рак вульвы, острый лимфобластный лейкоз Т-клеточной линии (Т-ALL), лимфобластную лимфому Т-клеточной линии (Т-LL), периферическую Т-клеточную лимфому, Т-клеточный лейкоз Взрослых, Pre-B ALL, Pre-B лимфомы, крупно В-клеточную лимфому, лимфому Беркитта, В-клеточный ALL, Филадельфийский положительный по хромосоме ALL, Филадельфийский положительный по хромосоме CML, ювенильный миеломоноцитарный лейкоз (JMML), острый промиелоцитарный лейкоз (подвид AML), крупнозернистый лимфоцитарный лейкоз, Т-клеточный хронический лейкоз Взрослых, диффузную крупно В-клеточную лимфому, фолликулярную лимфому; лимфому лимфоидной ткани слизистых оболочек (MALT), мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому, медиастинальную крупно В-клеточную лимфому, узловую В-клеточную лимфому из клеток краевой зоны (NMZL); лимфому селезенки из клеток краевой зоны (SMZL); внутрисосудистую крупно В-клеточную лимфому; первичную эффузионную лимфому; или лимфоматоидный гранулематоз; В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз; лимф ома/лейкоз селезенки, неклассифицируемую диффузную мелко В-клеточную лимфому красной пульпы селезенки; лимфоплазматическую лимфому; заболевания тяжелых цепей, например, заболевание альфа-тяжелых цепей, заболевание гамма-тяжелых цепей, заболевание мю-тяжелых цепей, миелому плазматических клеток, солитарную плазматому кости; экстра-оссальную плазматому; первичную кожную фолликулярноцентрическую лимфому, крупно В-клеточную лимфому, богатую Т-клетками/гистоцитами, DLBCL, связанную с хроническим воспалением; вирус Эпштейна-Барра (EBV)+ DLBCL пожилых людей; первичную медиастинальную (тимусную) крупно В-клеточную лимфому, первичную кожную DLBCL, тип ноги, ALK+ крупно В-клеточную лимфому, плазмобластическую лимфому; крупно В-клеточную лимфому, возникающую при ассоциированной с HHV8 многоцентрической болезни Каслмана; В-клеточную лимфому, неклассифицируемую, с признаками, промежуточными между диффузной крупной В-клеточной лимфомой или В-клеточной лимфомой, неклассифицируемой, с признаками, промежуточными между диффузной крупно В-клеточной лимфомой и классической лимфомой Ходжкина.

В другом аспекте изобретение относится к способу увеличения экспрессии BIM (напр., экспрессии BCL2L11) для индукции апоптоза в клетке, включающему контактирование соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой композиции, соли, изотопного аналога или пролекарства с клеткой. В определенных вариантах выполнения изобретения способ представляет собой способ *in vitro*. В определенных вариантах выполнения изобретения способ представляет собой способ *in vivo*. Экспрессия BCL2L11 строго регулируется в клетке. BCL2L11 кодирует BEV1, проапоптотический белок. BCL2L11 подавляется при многих раковых заболеваниях и BIM ингибируется при многих раковых заболеваниях, включая хронический миелоцитарный лейкоз (CML) и немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), и подавление экспрессии BCL2L11 может вызывать устойчивость к ингибиторам тирозинкиназы. См., напр., Ng et al., Nat. Med. (2012) 18:521-528.

В еще одном аспекте предложен способ лечения состояния, связанного с ангиогенезом, такого как, например, диабетическое состояние (напр., диабетическая ретинопатия), воспалительное состояние (напр., ревматоидный артрит), дегенерация желтого пятна, ожирение, атеросклероз, или пролиферативное расстройство, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой композиции, соли, изотопного аналога или пролекарства.

В определенных вариантах выполнения изобретения состояние, связанное с ангиогенезом, представляет собой дегенерацию желтого пятна. В определенных вариантах выполнения изобретение относится к способу лечения дегенерации желтого пятна, включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой композиции, соли, изотопного аналога или пролекарства.

В определенных вариантах выполнения изобретения состояние, связанное с ангиогенезом, представляет собой ожирение. Используемые в настоящем документе термины "ожирение" и "избыточная масса тела" относятся к ожирению I степени, ожирению II степени, ожирению III степени и предожирению (напр., "избыточному весу"), как определено Всемирной организацией здравоохранения. В определенных вариантах выполнения изобретения предложен способ лечения ожирения, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой композиции, соли, изотопного аналога или пролекарства.

В определенных вариантах выполнения изобретения состояние, связанное с ангиогенезом, представляет собой атеросклероз. В определенных вариантах выполнения изобретение относится к способу лечения атеросклероза, включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой композиции, соли, изотопного аналога или пролекарства.

В определенных вариантах выполнения изобретения состояние, связанное с ангиогенезом, представляет собой пролиферативное расстройство. В определенных вариантах выполнения изобретения предложен способ лечения пролиферативного расстройства, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой композиции, соли, изотопного аналога или пролекарства.

В альтернативном варианте выполнения изобретения форму А или D соединения 2 вводят в эффективном количестве для лечения пролиферативного расстройства.

В другом альтернативном варианте выполнения изобретения форму С, Е, G или H Соединения 2 вводят в эффективном количестве для лечения пролиферативного расстройства.

Способы снижения побочных эффектов, связанных с химиотерапией

В определенных вариантах выполнения выделенная форма В соединения 2 по настоящему изобретению уменьшает влияние токсичности химиотерапевтического агента на зависимые от репликации CDK4/6 здоровые клетки, такие как гематопозитические стволовые клетки и гематопозитические клетки-предшественники (вместе называемые HSPC), и/или эпителиальные клетки почек у субъектов, как правило, людей, которые будут подвергаться, подвергаются или подвергались воздействию химиотерапевтического агента (как правило, агента, повреждающего ДНК).

В одном варианте выполнения изобретения субъект подвергался воздействию химиотерапевтического агента, и, используя выделенную форму В соединения 2, описанную в настоящем документе, зависимые от репликации CDK4/6 здоровые клетки помещают в G1-арест после воздействия для того, чтобы смягчить, например, повреждение ДНК. В одном варианте выполнения изобретения соединение вводят в течение по меньшей мере 1/2 ч, по меньшей мере 1 ч, по меньшей мере 2 ч, по меньшей мере 3 ч, по меньшей мере 4 ч, по меньшей мере 5 ч, по меньшей мере 6 ч, по меньшей мере 7 ч, по меньшей мере 8 ч, по меньшей мере 10 ч, по меньшей мере 12 ч, по меньшей мере 14 ч, по меньшей мере 16 ч, по меньшей мере 18 ч, по меньшей мере 20 ч или более после воздействия химиотерапевтическим агентом.

В одном варианте выполнения изобретения выделенная форма В соединения 2 может обеспечивать интенсификацию дозы (напр., может проводиться большее количество терапий за фиксированный период времени) при химиотерапиях, обусловленных состоянием здоровья, что приведет к лучшей эффективности. Следовательно, раскрытые в настоящем документе способы могут привести к схемам химиотерапии, которые менее токсичны и более эффективны.

В некоторых вариантах выполнения изобретения применение выделенной формы В соединения 2, описанной в настоящем документе, может приводить к уменьшению или по существу освобождению от нецелевых эффектов, например, связанных с ингибированием киназ, отличающихся от CDK4 и/или CDK6, таких как CDK2. Кроме того, в определенных вариантах выполнения изобретения применение выделенной формы В соединения 2, описанной в настоящем документе, не должно вызывать остановку клеточного цикла в клетках, независимых от репликации CDK4/6.

В некоторых вариантах выполнения изобретения применение выделенной формы В соединения 2, описанной в настоящем документе, снижает риск нежелательных побочных эффектов, включая, но без ограничения, долговременную токсичность, антиоксидантные эффекты и эстрогенные эффекты. Антиоксидантные эффекты могут быть определены стандартными анализами, известными в данной области. Например, соединение, не обладающее значительным антиоксидантным действием, представляет собой соединение, которое значительно не удаляет свободные радикалы, такие как кислородные радикалы. Антиоксидантные эффекты соединения можно сравнить с соединением с известной антиоксидантной активностью, таким как генистеин. Таким образом, соединение, не обладающее значительной антиоксидантной активностью, может представлять собой соединение, которое обладает антиоксидантной активностью, меньшей в около 2, 3, 5, 10, 30 или 100 раз относительно генистеина. Эстрогенную активность также можно определить с помощью известных анализов. Например, неэстрогенное соединение представляет собой соединение, которое существенно не связывается и не активирует рецептор эстрогена. Соединение, которое по существу не имеет эстрогенных эффектов, может представлять собой соединение, которое обладает эстрогенной активностью, меньшей в около 2, 3, 5, 10, 20 или 100 раз относительно соединения с эстрогенной активностью, напр., генистеина.

В альтернативном варианте выполнения изобретения форму А или D соединения 2 вводят в эффективном количестве для уменьшения влияния токсичности химиотерапевтического агента на зависимые от репликации CDK4/6 здоровые клетки, такие как гематопозитические стволовые клетки и гематопозитические клетки-предшественники (вместе называемые HSPC), и/или эпителиальные клетки почек у субъектов, как правило, людей, которые будут подвергаться, подвергаются или подвергались воздействию химиотерапевтического агента (как правило, повреждающего ДНК агента).

В альтернативном варианте выполнения изобретения форму С, Е, G или H соединения 2 вводят в эффективном количестве для уменьшения эффекта токсичности химиотерапевтического агента на зависимые от репликации CDK4/6 здоровые клетки, такие как гематопозитические стволовые клетки и гематопозитические клетки-предшественники (вместе называемые HSPC) и/или эпителиальные клетки почек у субъектов, как правило, людей, которые будут подвергаться, подвергаются или подвергались воздействию химиотерапевтического агента (как правило, повреждающего ДНК агента).

Способы лечения аномальной пролиферации Т-клеток, В-клеток и/или НК-клеток

В определенных аспектах изобретение включает применение эффективного количества выделенной формы В соединения 2 или его фармацевтически приемлемой соли, пролекарства или изотопного варианта, необязательно в фармацевтической композиции, для лечения хозяина, как правило, человека, с выбранным раком, опухолью, гиперпролиферативным состоянием или воспалительным, или иммунным расстройством. Форма В соединения 2 также активна в отношении пролиферации Т-клеток. Учитывая нехватку лекарственных средств от Т-клеточных видов рака и аномальной пролиферации, выявление таких применений представляет собой существенное улучшение в медицинской терапии этих заболеваний.

Аномальная пролиферация Т-клеток, В-клеток и/или НК-клеток может привести к широкому кругу заболеваний, таких как рак, пролиферативные расстройства и воспалительные/иммунные заболевания. Хозяина, например, человека, страдающего любым из этих расстройств, можно лечить эффективным количеством выделенной формы В соединения 2, как описано в настоящем документе, для достижения уменьшения симптомов (паллиативный агент) или уменьшения основного заболевания (модифицирующий заболевание агент).

Примеры включают, например, Т-клеточную или НК-клеточную лимфому, например, но без ограничения: периферическую Т-клеточную лимфому; анапластическую крупноклеточную лимфому, например, положительную по киназе анапластическую лимфому (ALK), ALK-отрицательную анапластическую крупноклеточную лимфому или первичную кожную анапластическую крупноклеточную лимфому; ангиоиммунобластную лимфому; кожную Т-клеточную лимфому, например, фунгоидный микоз, синдром Сезари, первичную кожную анапластическую крупноклеточную лимфому, первичное кожное CD30+ Т-клеточное лимфопролиферативное расстройство; первичную кожную агрессивную эпидермотропную CD8+ цитотоксическую Т-клеточную лимфому; первичную кожную гамма-дельта Т-клеточную лимфому; первичную кожную мелко/средне CD4+ Т-клеточную лимфому и лимфоматоидный папулез; Т-клеточный лейкоз/лимфому взрослых (ATLL); бластную НК-клеточную лимфому; Т-клеточную лимфому энтеропатического типа; гематоспленную гамма-дельта Т-клеточную лимфому; лимфобластную лимфому; назальную НК/Т-клеточную лимфому; связанные с лечением Т-клеточные лимфомы; например, лимфомы, которые появляются после трансплантации твердого органа или костного мозга; Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз; Т-клеточный крупнозернистый лимфоцитарный лейкоз; хроническое лимфопролиферативное расстройство НК-клеток; агрессивный лейкоз НК-клеток; системную EBV+ Т-клеточную лимфопролиферативную болезнь детского возраста (связанную с хронической активной инфекцией EBV); лимфому типа световой оспы; Т-клеточный лейкоз/лимфому взрослых; ассоциированную с энтеропатией Т-клеточную лимфому; гепатоспленную Т-клеточную лимфому; или Т-клеточную лимфому типа подкожного панникулита.

В одном варианте выполнения изобретения выделенная форма В соединения 2, как описано в настоящем документе, или ее соль, пролекарство или изотопный вариант могут применяться в эффективном количестве для лечения хозяина, например, человека, с лимфомой или лимфоцитарным или миелоцитарным пролиферативным расстройством или аномалией. Например, выделенная форма В соединения 2, как описано в настоящем документе, может быть введена хозяину, страдающему лимфомой Ходжкина или неходжкинской лимфомой. Например, хозяин может страдать от неходжкинской лимфомы, такой как, но без ограничения: связанной со СПИДом лимфомы; анапластической крупноклеточной лимфомы; ангиоиммунобластной лимфомы; бластной НК-клеточной лимфомы; лимфомы Беркитта; лимфомы типа Беркитта (мелкоклеточной лимфомы с нерассеченными ядрами); хронического лимфоцитарного лейкоза/мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы; кожной Т-клеточной лимфомы; диффузной крупно В-клеточной лимфомы; Т-клеточной лимфомы типа энтеропатии; фолликулярной лимфомы; гепатоспленной гамма-дельта Т-клеточной лимфомы; лимфобластной лимфомы; лимфомы мантийных клеток; лимфомы краевой зоны; назальной Т-клеточной лимфомы; педиатрической лимфомы; периферической Т-клеточной лимфомы; первичной лимфомы центральной нервной системы; Т-клеточных лейкозов; трансформированной лимфомы; связанных с лечением Т-клеточных лимфомом; или макроглобулинемии Вальденстрема.

Альтернативно выделенная форма В соединения 2, раскрытая в настоящем документе, или ее соль, пролекарство или изотопный вариант могут быть применены в эффективном количестве для лечения хозяина, например, человека, с Лимфомой Ходжкина, такой как, но без ограничения: форма Нодулярного Склероза Классической Лимфомы Ходжкина (CHL); Смешанно-Клеточная форма CHL; Лимфопеническая CHL; Богатая лимфоцитами CHL; Лимфома Ходжкина с Лимфоцитарным Преобладанием; или Нодулярная HL с Лимфоцитарным Преобладанием.

Альтернативно, выделенная форма В соединения 2, раскрытая в настоящем документе, или ее соль, пролекарство или изотопный вариант могут применяться в эффективном количестве для лечения хозяина, например, человека, со специфической В-клеточной лимфомой или пролиферативным расстройством, таким как, но не ограничиваясь: множественная миелома; диффузная крупно В-клеточная лимфома; фолликулярная лимфома; лимфома, ассоциированная со слизистой оболочкой лимфатической ткани (MALT); мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома; медиастанальная крупно В-клеточная лимфома; но-дальная В-клеточная лимфома маргинальной зоны (NMZL); лимфома маргинальной зоны селезенки

(SMZL); внутрисосудистая крупно В-клеточная лимфома; первичная эффузионная лимфома; или лимфоматозный гранулематоз; В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз; волосатоклеточный лейкоз; лимфома/лейкоз селезенки, неклассифицируемая; диффузная мелко В-клеточная лимфома красной пульпы селезенки; вариант волосатоклеточного лейкоза; лимфоплазматическая лимфома; заболевания тяжелой цепи, например, болезнь альфа-тяжелой цепи, болезнь гамма-тяжелой цепи, болезнь мю-тяжелой цепи; плазмноклеточная миелома; солитарная плазмоцитома кости; внекостная плазмоцитома; первичная кожная фолликулярноцентрическая лимфома; крупно В-клеточная лимфома, богатая Т-клетками/гистиоцитами; DLBCL, связанная с хроническим воспалением; вирус Эпштейна-Барра (EBV)+ DLBCL пожилых людей; первичная медиастинальная (тимусная) крупно В-клеточная лимфома; первичная кожная DLBCL, тип ноги; ALK+ крупно В-клеточная лимфома; плазмобластическая лимфома; крупно В-клеточная лимфома, возникающая в мультицентре, связанном с HHV8; болезнь Каслмана; В-клеточная лимфома, не поддающаяся классификации, с признаками, промежуточными между диффузной крупно В-клеточной лимфомой; или В-клеточная лимфома, не поддающаяся классификации, с признаками, промежуточными между диффузной крупно В-клеточной лимфомой и классической лимфомой Ходжкина.

В одном варианте выполнения изобретения выделенная форма В соединения 2, раскрытая в настоящем документе, или ее соль, пролекарство или изотопный вариант могут быть применены в эффективном количестве для лечения хозяина, например, человека, с лейкозом. Например, хозяин может страдать от острого или хронического лейкоза лимфоцитарного или миелогенного происхождения, такого как, но без ограничения: острый лимфобластный лейкоз (ALL); острый миелогенный лейкоз (AML); хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL); хронический миелогенный лейкоз (CML); ювенильный миеломоноцитарный лейкоз (JMML); волосатоклеточный лейкоз (HCL); острый промиелоцитарный лейкоз (подвид AML); крупногранулярный лимфоцитарный лейкоз; или Т-клеточный хронический лейкоз взрослых. В одном варианте выполнения изобретения пациент страдает от острого миелогенного лейкоза, например, недифференцированного AML (M0); миелобластного лейкоза (M1; с/без минимальным созреванием клеток); миелобластного лейкоза (M2; с созреванием клеток); промиелоцитарного лейкоза (M3 или вариант M3 [M3V]); миеломоноцитарного лейкоза (M4 или вариант M4 с эозинофилией [M4E]); моноцитарного лейкоза (M5); эритролейкоза (M6); или мегакариобластного лейкоза (M7).

В альтернативном варианте выполнения изобретения форму А или D соединения 2 вводят в эффективном количестве для лечения хозяина, как правило, человека, с выбранным раком, опухолью, гиперпролиферативным состоянием или воспалительным, или иммунным расстройством. Учитывая нехватку лекарственных средств от Т-клеточных видов рака и аномальной пролиферации, выявление таких применений представляет собой существенное улучшение в медицинской терапии этих заболеваний.

В альтернативном варианте выполнения изобретения форму С, Е, G или H соединения 2 вводят в эффективном количестве для лечения хозяина, как правило, человека, с выбранным раком, опухолью, гиперпролиферативным состоянием или воспалительным, или иммунным расстройством. Учитывая нехватку лекарственных средств от Т-клеточных видов рака и аномальной пролиферации, выявление таких применений представляет собой существенное улучшение в медицинской терапии этих заболеваний.

Фармацевтические композиции и дозированные формы

Выделенная форма В соединения 2, описанная в настоящем документе, или альтернативная соль, изотопный аналог или пролекарство могут вводиться хозяину в эффективном количестве для лечения любого из расстройств, описанных в настоящем документе, с применением любого подходящего подхода, в котором достигается желаемый терапевтический результат. Количество и сроки введения выделенной формы В соединения 2, конечно, будут зависеть от хозяина, которого лечат, от инструкций наблюдающего медицинского специалиста, от времени воздействия, от способа введения, от фармакокинетических свойств конкретного активного соединения, и мнения лечащего врача. Таким образом, из-за вариабельности от хозяина к хозяину приведенные ниже дозировки являются ориентировочными, и врач может подбирать дозы соединения для достижения лечения, которое врач считает подходящим для хозяина. Принимая во внимание желаемую степень лечения, врач может сбалансировать различные факторы, такие как возраст и вес хозяина, наличие ранее существовавшего заболевания, а также наличие других заболеваний.

Фармацевтическая композиция может быть составлена в виде любой фармацевтически пригодной формы, напр., пилюли, капсулы, таблетки, трансдермального пластыря, подкожного пластыря, сухого порошка, ингаляционного состава, в медицинском устройстве, суппозитория, буккального или сублингвального состава. Некоторые дозированные формы, такие как таблетки и капсулы, разделяются на единичные дозы подходящего размера, содержащие соответствующие количества активных компонентов, напр., эффективное количество для достижения желаемой цели.

Терапевтически эффективная дозировка выделенной формы В соединения 2, описанной в настоящем документе, будет определяться практикующим врачом в зависимости от состояния, размера и возраста пациента, а также от пути доставки. В одном неограничивающем варианте выполнения изобретения дозировка от около 0,1 до около 200 мг/кг обладает терапевтической эффективностью, причем все массы рассчитаны на основе массы активного соединения. В некоторых вариантах выполнения изобретения дозировка может представлять собой количество выделенной формы В соединения 2, необходимое

для обеспечения концентрации активного соединения в сыворотке вплоть до около 10 нМ, 50 нМ, 100 нМ, 200 нМ, 300 нМ, 400 нМ, 500 нМ, 600 нМ, 700 нМ, 800 нМ, 900 нМ, 1 мкМ, 5 мкМ, 10 мкМ, 20 мкМ, 30 мкМ или 40 мкМ.

В определенных вариантах выполнения изобретения фармацевтическая композиция представляет собой лекарственную форму, которая содержит количество от около 0,1 мг до около 2000 мг, от около 10 мг до около 1000 мг, от около 100 мг до около 800 мг или от около 200 мг до около 600 мг активного соединения и необязательно от около 0,1 до около 2000 мг, от около 10 до около 1000 мг, от около 100 до около 800 мг или от около 200 до около 600 мг выделенной формы В соединения 2, измеренное альтернативно либо как активное соединение, либо как его соль, в единичной дозированной форме. Примеры дозированных форм по меньшей мере с 5, 10, 15, 20, 25, 50, 100, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 700 или 750 мг активного соединения или его соли. Фармацевтическая композиция может также включать молярное соотношение выделенной формы В соединения 2 и дополнительного активного агента в соотношении, в котором достигаются желаемые результаты.

Выделенная форма В соединения 2, раскрытая в настоящем документе или применяемая, как описано в настоящем документе, может вводиться перорально, топически, парентерально, путем ингаляции или распыления, сублингвально, через имплантат, включая глазной имплантат, трансдермально, через буккальное введение, ректально, внутримышечно, ингаляционно, внутриаортально, внутрочерепно, субдермально, внутрибрюшинно, подкожно, трансназально, сублингвально или ректально или другими способами в дозированных единичных составах, содержащих обычные фармацевтически приемлемые носители.

В соответствии с раскрытыми в настоящем документе способами пероральное введение может быть в любой желаемой форме, в которой выделенная форма В соединения 2 является стабильной в виде твердого вещества. В определенных вариантах выполнения изобретения выделенная форма В соединения 2 доставляется в виде твердой микрочастицы или наночастицы. При введении путем ингаляции выделенная форма В соединения 2 может быть в форме множества твердых частиц или капель, имеющих любой желаемый размер частиц и, например, от около 0,01, 0,1 или 0,5 до около 5, 10, 20 или более микрон и необязательно от около 1 до около 2 мкм. Выделенная форма В соединения 2, как описано в настоящем изобретении, обладает хорошими фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами, например, при введении пероральным или внутривенным путем.

Фармацевтические составы могут содержать выделенную форму В соединения 2, описанную в настоящем документе, или его альтернативную фармацевтически приемлемую соль в любом фармацевтически приемлемом носителе.

Носители включают эксципиенты и разбавители и должны иметь достаточно высокую чистоту и достаточно низкую токсичность, чтобы быть пригодными для введения пациенту, подвергаемого лечению. Носитель может быть инертным или он может обладать собственными фармацевтическими преимуществами. Количество носителя, используемого в комбинации с соединением, является достаточным для обеспечения практического количества материала для введения на единичную дозу соединения.

Классы носителей включают, но без ограничения, связующие вещества, буферные агенты, красящие агенты, разбавители, разрыхлители, эмульгаторы, отдушки, глиданты, смазывающие вещества, консерванты, стабилизаторы, поверхностно-активные вещества, таблетующие агенты и смачивающие агенты. Некоторые носители могут быть перечислены более чем в одном классе, например, растительное масло может быть использовано в качестве смазочного материала в некоторых составах и в качестве разбавителя - в других. Примеры фармацевтически приемлемых носителей, включают сахара, крахмалы, целлюлозы, порошкообразный трагакант, мальтозу, желатин; тальк и растительные масла. В состав фармацевтической композиции могут быть включены необязательные активные агенты, которые по существу не влияют на активность соединения по настоящему изобретению.

В зависимости от предполагаемого способа введения фармацевтические композиции могут быть в форме твердой формы или полутвердой дозированной формы, где выделенная форма В соединения 2 стабильна, например, в виде таблеток, суппозитория, пилюль, капсул, порошков или тому подобного, предпочтительно в единичной дозированной форме, подходящей для однократного введения точной дозировки. Композиции будут включать эффективное количество выбранного лекарственного средства в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем и, кроме того, могут включать другие фармацевтические агенты, адъюванты, разбавители, буферы и тому подобное.

Таким образом, композиции по изобретению могут быть введены в виде фармацевтических составов, включая те, которые подходят для перорального (включая буккальное и подязычное), ректального, назального, топического, легочного, вагинального введения или в форме, подходящей для введения ингаляцией или инсуффляцией. Предпочтительным способом введения является пероральный с использованием удобной схемы ежедневной дозировки, которую можно регулировать в зависимости от степени поражения. Для твердых композиций обычные нетоксичные твердые носители включают, например, фармацевтические сорта маннита, лактозы, крахмала, стеарата магния, сахарина натрия, талька, целлюлозы, глюкозы, сахарозы, карбоната магния и тому подобное.

В еще одном варианте выполнения изобретения используют усиливающие проницаемость эксципиенты, включая полимеры, такие как: поликатионные (хитозан и его производные четвертичного аммония,

поли-L-аргинин, аминированный желатин); полианионные (N-карбоксиметилхитозан, полиакриловая кислота); и тиолированные полимеры (карбоксиметилцеллюлоза-цистеин, поликарбофил-цистеин, хитозан-тиобутиламидин, хитозан-тиогликолевая кислота, конъюгаты хитозан-глутатион).

Для перорального введения композиция обычно принимает форму таблетки или капсулы. Таблетки и капсулы являются предпочтительными формами для перорального введения. Таблетки и капсулы для перорального применения могут включать один или несколько обычно используемых носителей, таких как лактоза и кукурузный крахмал. Обычно также добавляют смазывающие агенты, такие как стеарат магния. Как правило, композиции по настоящему изобретению можно комбинировать с пероральным, нетоксичным, фармацевтически приемлемым, инертным носителем, таким как лактоза, крахмал, сахароза, глюкоза, метилцеллюлоза, стеарат магния, дикальцийфосфат, сульфат кальция, маннит, сорбит и тому подобное. Более того, при желании или необходимости в смесь также могут быть включены подходящие связующие, смазывающие вещества, разрыхлители и красители. Подходящие связующие вещества включают крахмал, желатин, природные сахара, такие как глюкоза или бета-лактоза, кукурузные подсластители, натуральные и синтетические смолы, такие как акация, трагакант или альгинат натрия, карбоксиметилцеллюлоза, полиэтиленгликоль, воски и тому подобное. Смазывающие вещества, используемые в этих дозированных формах, включают олеат натрия, стеарат натрия, стеарат магния, бензоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия и тому подобное. Дезинтеграторы включают, без ограничения, крахмал, метилцеллюлозу, агар, бентонит, ксантановую камедь и тому подобное.

В дополнение к активным соединениям или их солям фармацевтические составы могут содержать другие добавки, такие как добавки, регулирующие pH. В частности, пригодные регулирующие pH агенты включают кислоты, такие как соляная кислота, основания или буферы, такие как лактат натрия, ацетат натрия, фосфат натрия, цитрат натрия, борат натрия или глюконат натрия. Кроме того, составы могут содержать антимикробные консерванты. Пригодные антимикробные консерванты включают метилпарабен, пропилпарабен и бензиловый спирт. Антимикробный консервант обычно используется, когда составы помещены во флакон, предназначенный для применения нескольких доз. Фармацевтические составы, описанные в настоящем документе, могут быть лиофилизированы с использованием методик, хорошо известных в данной области техники.

Для перорального введения фармацевтическая композиция может иметь форму таблетки, пилюли, капсулы, порошка и тому подобного. Таблетки, содержащие различные эксципиенты, такие как цитрат натрия, карбонат кальция и фосфат кальция, могут использоваться вместе с различными дезинтегрантами, такими как крахмал (напр., картофельный или крахмал из тапиоки) и некоторыми комплексными силикатами, вместе со связующими агентами, такими как поливинилпирролидон, сахароза, желатин и камедь. Кроме того, очень часто полезны при таблетировании смазывающие агенты, такие как стеарат магния, лаурилсульфат натрия и тальк. Твердые композиции аналогичного типа могут быть использованы в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах.

Также изобретение относится к фармацевтическим композициям, которые обеспечивают контролируемое высвобождение соединения, описанного в настоящем документе, в том числе за счет использования разлагаемого полимера, как известно в данной области техники.

Используемый в настоящем документе термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к тем солям, которые с медицинской точки зрения подходят для применения в контакте с хозяевами (напр., хозяевами-людьми) без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергического ответа и тому подобного, соразмерным с разумным соотношением польза/риск и эффективным для их предполагаемого применения, а также цвиттер-ионным формам, где это возможно, соединений вещества-хозяина по настоящему раскрытию.

В альтернативном варианте выполнения изобретения морфологическая форма В соединения 2 не является солью HCl, а представляет собой соль, описанную ниже.

В одном варианте выполнения изобретения дополнительный терапевтический агент, описанный в разделе Комбинация ниже, вводят в виде фармацевтически приемлемой соли, например, соли, описанной ниже.

Таким образом, термин "соли" относится к относительно нетоксичным аддитивным солям неорганических и органических кислот, раскрытых в настоящем документе соединений. Эти соли могут быть получены во время окончательного выделения и очистки соединений или путем отдельной реакции очищенного соединения в форме его свободного основания с подходящей органической или неорганической кислотой и выделения образованной таким образом соли. Основные соединения способны образовывать множество различных солей с различными неорганическими и органическими кислотами. Кислотно-аддитивные соли основных соединений получают контактированием формы свободного основания с достаточным количеством желаемой кислоты с получением соли традиционным способом. Форма свободного основания может быть регенерирована путем контактирования солевой формы с основанием и выделения свободного основания обычным способом. Формы свободного основания могут отличаться от их соответствующих солевых форм некоторыми физическими свойствами, такими как растворимость в полярных растворителях. Фармацевтически приемлемые соли присоединения оснований могут быть образованы с металлами или аминами, такими как гидроксиды щелочных и щелочноземельных металлов,

или с органическими аминами. Примеры металлов, используемых в качестве катионов, включают, но без ограничения, натрий, калий, магний, кальций и тому подобное. Примеры подходящих аминов включают, но без ограничения, N,N'-дибензилэтилендиамин, хлорпрокаин, холин, диэтаноламин, этилендиамин, N-метилглюкамин и прокаин. Основно-аддитивные соли кислотных соединений получают контактированием формы свободной кислоты с достаточным количеством желаемого основания с получением соли традиционным способом. Форма свободной кислоты может быть регенерирована путем контактирования солевой формы с кислотой и выделения свободной кислоты традиционным способом. Формы свободной кислоты могут несколько отличаться от их соответствующих солевых форм некоторыми физическими свойствами, такими как растворимость в полярных растворителях.

Соли могут быть получены из неорганических кислот: сульфат, пиросульфат, бисульфат, сульфит, бисульфит, нитрат, фосфат, моногидрофосфат, дигидрофосфат, метафосфат, пирофосфат, хлорид, бромид, йодид, таких как соляная, азотная, фосфорная, серная, бромоводородная, йодоводородная, фосфорная и тому подобных. Типичные соли включают гидробромид, гидрохлорид, сульфат, бисульфат, нитрат, ацетат, оксалат, валерат, олеат, пальмитат, стеарат, лаурат, борат, бензоат, лактат, фосфат, тозилат, цитрат, малеат, фумарат, сукцинат, тартрат, нафтилат мезилат, глюкогептонат, лактобионат, лаурилсульфонат и изетионат и тому подобные. Соли также могут быть получены из органических кислот, таких как алифатические моно- и дикарбоновые кислоты, фенилзамещенные алкановые кислоты, гидроксикарбоновые кислоты, алкандиовые кислоты, ароматические кислоты, алифатические и ароматические сульфокислоты и т.д. и тому подобных. Типичные соли включают ацетат, пропионат, каприлат, изобутират, оксалат, малонат, сукцинат, суберат, себацат, фумарат, малеат, манделат, бензоат, хлорбензоат, метилбензоат, динитробензоат, фталат, бензолсульфонат, толуолсульфонат, фенилацетат, цитрат, лактат, малеат, тартрат, метансульфонат и тому подобные. Фармацевтически приемлемые соли могут включать катионы на основе щелочных и щелочноземельных металлов, таких как натрий, литий, калий, кальций, магний и тому подобных, а также нетоксичные катионы аммония, четвертичного аммония и амина, включая, но не ограничиваясь ими, аммоний, тетраметиламмоний, тетраэтиламмоний, метиламин, диметиламин, триметиламин, триэтиламин, этиламин и тому подобные. Также рассматриваются соли аминокислот, такие как аргинат, глюконат, галактуронат и тому подобные. См., напр., Berge et al., J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19, которая включена в настоящий документ посредством ссылки.

Композиции, подходящие для ректального введения, обычно представлены в виде суппозитория с единичной дозой. Они могут быть получены путем смешивания активного раскрытого соединения с одним или несколькими обычными твердыми носителями, например маслом какао, и затем придания формы полученной смеси.

Композиции, подходящие для топического нанесения на кожу, предпочтительно принимают форму мази, крема, лосьона, пасты, геля, спрея, аэрозоля или масла, которые поддерживают стабильность выделенной формы В соединения 2. Носители, которые можно использовать, включают петролатум, ланолин, полиэтиленгликоли, спирты, трансдермальные усилители и комбинации двух или более из них.

Композиции, подходящие для трансдермального введения, могут быть представлены в виде дискретных пластей, приспособленных для того, чтобы оставаться в тесном контакте с эпидермисом реципиента в течение длительного периода времени. Композиции, пригодные для трансдермального введения, также могут быть доставлены ионтофорезом (см., напр., Pharmaceutical Research 3 (6):318 (1986)) и обычно принимают форму необязательно забуференного водного раствора активного соединения. В одном варианте выполнения изобретение относится к микроигльчатым пластырям или устройствам для доставки лекарственных средств через или в биологические ткани, в частности, кожу. Микроигльчатые пластыри или устройства позволяют доставлять лекарственные средства с клинически значимой скоростью через или в кожу или другие тканевые барьеры с минимальным повреждением или без повреждения, боли или раздражения ткани.

В альтернативном варианте выполнения изобретения форма В соединения 2 представляет собой соль HCl, например, моногидрохлоридную соль, соль HCl с около 1 единицей гидрохлорида на единицу соединения 2, около 1,5 единицами гидрохлорида на единицу соединения 2 или около 2 единицами гидрохлорида на единицу соединения 2.

В одном варианте выполнения изобретения "около" означает ± 1 , 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10%. В одном варианте выполнения изобретения форма В соединения 2 имеет около 2 ионов HCl на молекулу соединения 2.

Композиции, подходящие для введения в легкие, могут доставляться широким спектром ингаляторов сухого порошка для доставки однократной/многократной дозы (DPI) с пассивным вдыханием и активным вдыханием. Устройства, наиболее часто используемые для респираторной доставки, включают небулайзеры, ингаляторы с отмеренной дозой и ингаляторы сухого порошка. Доступны несколько типов небулайзеров, в том числе струйные небулайзеры, ультразвуковые небулайзеры и небулайзеры с вибрирующей сеткой. Выбор подходящего устройства для доставки в легкие зависит от параметров, таких как природа лекарственного средства и его состав, место действия и патофизиология легкого.

Комбинированная терапия

Выделенную морфологическую форму В соединения 2 можно применять в эффективном количест-

ве отдельно или в комбинации с другим соединением по настоящему изобретению или другим биологически активным агентом для лечения хозяина, такого как человек, с расстройством, как описано в настоящем документе.

Выделенную форму В соединения 2, описанную в настоящем документе, можно применять в эффективном количестве отдельно или в комбинации с другим соединением по настоящему изобретению или другим биологически активным агентом для лечения хозяина, такого как человек, с расстройством, как описано в настоящем документе.

Термин "биоактивный агент" используется для описания агента, отличающегося от выбранного соединения по настоящему изобретению, который можно применять в комбинации или поочередно с соединением по настоящему изобретению для достижения желаемого результата терапии. В одном варианте выполнения соединение по настоящему изобретению и биоактивный агент вводят таким образом, чтобы они были активны *in vivo* в течение перекрывающихся периодов времени, например, имеют перекрывающийся период времени C_{max} , T_{max} , AUC или другой фармакокинетический параметр. В другом варианте выполнения изобретения выделенную форму В соединения 2 и биоактивный агент вводят нуждающемуся в этом хозяину, у которого нет перекрывающихся фармакокинетических параметров, однако одно оказывает терапевтическое влияние на терапевтическую эффективность другого.

В одном аспекте этого варианта выполнения изобретения биоактивный агент представляет собой иммуномодулятор, включая, но без ограничения, ингибитор контрольных точек, включая в качестве неограничивающих примеров ингибитор PD-1, ингибитор PD-L1, ингибитор PD-L2, ингибитор CTLA-4, ингибитор LAG-3, ингибитор TIM-3, ингибиторы супрессора V-домена Ig активации Т-клеток (VISTA), малую молекулу, пептид, нуклеотид или другой ингибитор. В определенных аспектах иммуномодулятор представляет собой антитело, такое как моноклональное антитело.

Ингибиторы PD-1, которые блокируют взаимодействие PD-1 и PD-L1 путем связывания с рецептором PD-1 и, в свою очередь, ингибируют иммуносупрессию, включают, например, ниволумаб (Opdivo), пембролизумаб (Keytruda), пидилизумаб, AMP-224 (AstraZeneca и MedImmune), PF-06801591 (Pfizer), MEDI0680 (AstraZeneca), PDR001 (Novartis), REGN2810 (Regeneron), SHR-12-1 (Jiangsu Hengrui Medicine Company и Incyte Corporation), TSR-042 (Tesaro) и ингибитор CA-170 PD-L1/VISTA (Curis Inc.). Ингибиторы PD-L1, которые блокируют взаимодействие PD-1 и PD-L1 путем связывания с рецептором PD-L1 и, в свою очередь, ингибируют подавление иммунитета, включают, например, атезолизумаб (Tecentriq), дурвалумаб (AstraZeneca и MedImmune), KN035 (Alphamab) и BMS-936559 (Bristol-Myers Squibb). Ингибиторы контрольной точки CTLA-4, которые связываются с CTLA-4 и ингибируют иммуносупрессию, включают, но без ограничения, ипилимумаб, тремелиумаб (AstraZeneca и MedImmune), AGEN1884 и AGEN2041 (Agenus). Ингибиторы контрольной точки LAG-3 включают, но без ограничения, BMS-986016 (Bristol-Myers Squibb), GSK2831781 (GlaxoSmithKline), IMP321 (Prima BioMed), LAG525 (Novartis) и двойной PD-1 и LAG-3 ингибитор MGD013 (MacroGenics). Примером ингибитора TIM-3 является TSR-022 (Tesaro).

В еще одном варианте выполнения изобретения выделенную форму В соединения 2, как описано в настоящем документе, можно вводить в эффективном количестве для лечения аномальной ткани женской репродуктивной системы, такой как рак молочной железы, яичника, эндометрия или матки, в комбинации или чередовании с эффективным количеством ингибитора эстрогена, включая, но без ограничения, SERM (селективный модулятор рецептора эстрогена), SERD (селективный деградер рецептора эстрогена), полный деградер рецептора эстрогена или другую форму частичного или полного антагониста или агониста эстрогена. Частичные антиэстрогены, такие как ралоксифен и тамоксифен, сохраняют некоторые эстрогеноподобные эффекты, включая эстрогеноподобную стимуляцию роста матки, а также, в некоторых случаях, эстрогеноподобное действие во время прогрессирования рака молочной железы, которое фактически стимулирует рост опухоли. Напротив, фулвестрант, полный антиэстроген, не обладает эстрогеноподобным действием на матку и эффективен при резистентных к тамоксифену опухолях. Неограничивающие примеры антиэстрогенных соединений представлены в WO 2014/19176, поданной AstraZeneca, WO2013/090921, WO 2014/203129, WO 2014/203132 и US2013/0178445, поданных Olema Pharmaceuticals, и патентах США №№ 9078871, 8853423 и 8703810, а также US 2015/0005286, WO 2014/205136 и WO 2014/205138. Дополнительные неограничивающие примеры антиэстрогенных соединений включают: SERMS, такие как анордрин, базедоксифен, бропарестриол, хлортианизен, цитрат кломифена, циклофенил, лазофоксифен, ормелоксифен, ралоксифен, тамоксифен, торемифен и фулвестрант; ингибиторы ароматазы, такие как аминоглутетимид, тестолактон, анастрозол, экземестан, фадрозол, форместан и летрозол; и антигонадотропины, такие как лейпрорелин, цетрореликс, аллилестренол, ацетат хормадина, ацетат ципротерона, ацетат дельмадинона, гидрогестерон, ацетат медроксипрогестерона, ацетат мегестрола, ацетат номегестрола, ацетат норэтистерона, прогестерон и спиронолактон. Другие эстрогенные лиганды, которые можно использовать в соответствии с настоящим изобретением, описаны в патентах США №№ 4418068; 5478847; 5393763; и 5457117, WO 2011/156518, патентах США №№ 8455534 и 8299112, патентах США №№ 9078871; 8853423; 8703810; US 2015/0005286; и WO 2014/205138, US 2016/0175289, US 2015/0258080, WO 2014/191726, WO 2012/084711; WO 2002/013802; WO 2002/004418; WO 2002/003992; WO 2002/003991; WO 2002/003990; WO 2002/003989; WO 2002/003988; WO

2002/003986; WO 2002/003977; WO 2002/003976; WO 2002/003975; WO 2006/078834; US 6821989; US 2002/0128276; US 6777424; US 2002/0016340; US 6326392; US 6756401; US 2002/0013327; US 6512002; US 6632834; US 2001/0056099; US 6583170; US 6479535; WO 1999/024027; US 6005102; EP 0802184; US 5998402; US 5780497, US 5880137, WO 2012/048058 и WO 2007/087684.

В другом варианте выполнения изобретения выделенную форму В соединения 2, описанную в настоящем документе, можно вводить в эффективном количестве для лечения аномальной ткани мужской репродуктивной системы, такой как рак предстательной железы или яичка, в комбинации или чередовании с эффективным количеством ингибитора андрогена (такого как тестостерона), включая, но без ограничения, селективный модулятор андрогеновых рецепторов, селективный деградер андрогеновых рецепторов, полный деградер андрогеновых рецепторов или другую форму частичного или полного антагониста андрогена. В одном варианте выполнения изобретения рак предстательной железы или яичка является устойчивым к андрогенам. Неограничивающие примеры антиандрогенных соединений приведены в WO 2011/156518 и патентах США №№ 8455534 и 8299112. Дополнительные неограничивающие примеры антиандрогенных соединений включают: энзалутамид, апалутамид, ацетат ципротерона, ацетат хлормадина, спиронолактон, канренон, дроспиренон, кетоконазол, топилутамид, ацетат абиратерона и циметидин.

В одном варианте выполнения изобретения эффективное количество формы В соединения 2 вводят в комбинации с эффективным количеством ацетата абиратерона (Zytiga) для лечения аномальной ткани мужской репродуктивной системы.

В одном варианте выполнения изобретения эффективное количество формы В соединения 2 вводят в комбинации с эффективным количеством ацетата абиратерона (Zytiga) для лечения рака предстательной железы.

В одном варианте выполнения изобретения эффективное количество формы В соединения 2 вводят в комбинации с эффективным количеством энзалутамида для лечения рака предстательной железы.

В одном варианте выполнения изобретения биоактивный агент представляет собой ингибитор ALK. Примеры ингибиторов ALK включают, но без ограничения, кризотиниб, алектиниб, церитиниб, TAE684 (NVP-TAE684), GSK1838705A, AZD3463, ASP3026, PF-06463922, энтретиниб (RXDX-101) и AP26113.

В одном варианте выполнения изобретения биоактивный агент представляет собой ингибитор EGFR. Примеры ингибиторов EGFR включают эрлотиниб (Tarceva), гефитиниб (Iressa), афатиниб (Gilotrif), роцилетиниб (CO-1686), осимертиниб (Tagrisso), олмутиниб (Olita), накотиниб (ASP8273), назартииниб (EGF816), PF-06747775 (Pfizer), икотиниб (BPI-2009), нератиниб (HKL-272; PB272); авитиниб (AC0010), EAI045, тарлоксотиниб (TH-4000; PR-610), PF-06459988 (Pfizer), тезеватиниб (XL647; EXEL-7647; KD-019), транстиниб, WZ-3146, WZ8040, CNX-2006, дакомитиниб (PF-00299804; Pfizer), бригагиниб (Alunbrig), лорлатиниб и PF-06747775 (PF7775).

В одном варианте выполнения изобретения эффективное количество формы В соединения 2 вводят в комбинации с эффективным количеством дималеата афатиниба (Gilotrif) для лечения немелкоклеточного рака легкого.

В одном варианте выполнения изобретения эффективное количество формы В соединения 2 вводят в комбинации с эффективным количеством алектиниба (Alecensa) для лечения немелкоклеточного рака легкого.

В одном варианте выполнения изобретения эффективное количество формы В соединения 2 вводят в комбинации с эффективным количеством церитиниба (Zykadia) для лечения немелкоклеточного рака легкого.

В одном варианте выполнения изобретения эффективное количество формы В соединения 2 вводят в комбинации с эффективным количеством кризотиниба (Xalkori) для лечения немелкоклеточного рака легкого.

В одном варианте выполнения изобретения эффективное количество формы В соединения 2 вводят в комбинации с эффективным количеством осимертиниба (Tagrisso) для лечения немелкоклеточного рака легкого.

В одном варианте выполнения изобретения эффективное количество формы В соединения 2 вводят в комбинации с эффективным количеством бригагиниба (Alunbrig) для лечения немелкоклеточного рака легкого.

В одном варианте выполнения изобретения эффективное количество формы В соединения 2 вводят в комбинации с эффективным количеством лорлатиниба для лечения немелкоклеточного рака легкого.

В одном варианте выполнения изобретения биоактивный агент представляет собой ингибитор HER-2. Примеры ингибиторов HER-2 включают трастузумаб, лапатиниб, адо-трастузумаб эмтанзин и пертузумаб.

В одном варианте выполнения изобретения эффективное количество формы В соединения 2 вводят в комбинации с эффективным количеством дитозилата лапатиниба для лечения рака молочной железы.

В одном варианте выполнения изобретения эффективное количество формы В соединения 2 вводят в комбинации с эффективным количеством дитозилата лапатиниба для лечения рака молочной железы HER2+.

В одном варианте выполнения изобретения эффективное количество формы В соединения 2 вводят в комбинации с эффективным количеством PF7775 для лечения немелкоклеточного рака легкого.

В одном варианте выполнения изобретения биоактивный агент представляет собой ингибитор CD20. Примеры ингибиторов CD20 включают обинутумаб, ритуксимаб, фатумумаб, ибритумамаб, тозитумамаб и окрелизумаб.

В одном варианте выполнения изобретения биоактивный агент представляет собой ингибитор JAK3. Примеры ингибиторов JAK3 включают тасоцитиниб.

В одном варианте выполнения изобретения биоактивный агент представляет собой ингибитор BCL-2. Примеры ингибиторов BCL-2 включают венетоклакс, АВТ-199 (4-[4-[[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил]пиперазин-1-ил]-N-[[3-нитро-4-[[[тетрагидро-2H-пиран-4-ил]метил]амино]фенил]сульфонил]-2-[(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси]бензамид), АВТ-737 (4-[4-[[2-(4-хлорфенил)фенил]метил]пиперазин-1-ил]-N-[4-[[2(R)-4-(диметиламино)-1-фенилсульфанилбутан-2-ил]амино]-3-нитрофенил]сульфонилбензамид) (навитоклакс), АВТ-263 ((R)-4-(4-((4'-хлор-4,4-диметил)-3,4,5,6-тетрагидро-[1,1'-бифенил]-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-((4-морфолино-1-(фенилтио)бутан-2-ил)амино)-3-((трифторметил)сульфонил)фенил)сульфонил)бензамид), GX15-070 (мезилат обатоклакса, (2Z)-2-[(5Z)-5-[(3,5-диметил)-1H-пиррол-2-ил]метилиден]-4-метоксипиррол-2-илиден]индол; метансульфокислота)), 2-метоксиантимизин АЗ, YC137 (4-(4,9-диоксо-4,9-дигидронафто[2,3-d]тиазол-2-иламино)фениловый эфир), погозин, этил 2-амино-6-бром-4-(1-циано-2-этокси-2-оксоэтил)-4H-хромен-3-карбоксилат, нилотиниб-d3, TW-37 (N-[4-[[2-(1,1-диметилэтил)фенил]сульфонил]фенил]-2,3,4-тригидрокси-5-[[2-(1-метилэтил)фенил]метил]бензамид), апогоссиполон (АроG2), HA14-1, AT101, сабутоклакс, гамбогиновая кислота или G3139 (облимерсен).

В одном аспекте предложена схема лечения, включающая введение морфологической формы В соединения 2 в комбинации по меньшей мере с одним дополнительным химиотерапевтическим агентом. Раскрытые в настоящем документе комбинации могут быть введены для полезного, аддитивного или синергического эффекта при лечении аномальных клеточных пролиферативных нарушений.

В конкретных вариантах выполнения изобретения схема лечения включает введение выделенной морфологической формы В соединения 2 в комбинации по меньшей мере с одним ингибитором киназы. В одном варианте выполнения изобретения по меньшей мере один ингибитор киназы выбирается из ингибитора фосфоинозитид-3-киназы (PI3K), ингибитора тирозинкиназы Брутона (BTK) или ингибитора тирозинкиназы селезенки (Syk) или их комбинации.

Ингибиторы PI3K, которые можно использовать в настоящем изобретении, хорошо известны. Примеры ингибиторов PI3-киназы включают, но без ограничения, вортманнин, деметоксивиридин, перифозин, идиализиб, пиктилизиб, паломид 529, ZSTK474, PWT33597, CUDC-907 и AEZS-136, дувелисиб, GS-9820, BKM120, GDC-0032 (таселисиб), (2-[4-[2-(2-изопропил-5-метил-1,2,4-триазол-3-ил)-5,6-дигидроимидазо[1,2-d][1,4]бензоксазепин-9-ил]пиразол-1-ил]-2-метилпропанамид), MLN-1117 ((2R)-1-фенокси-2-бутанилгидроген (S)-метилфосфонат; или метил(оксо){[(2R))-1-фенокси-2-бутанил]окси}фосфонил)), BYL-719 ((2S)-N1-[4-метил-5-[2-(2,2,2-трифтор-1,1-диметилэтил)-4-пиридинил]-2-тиазолил]-1,2-пирролидиндикарбоксамида), GSK2126458 (2,4-дифтор-N-{2-(метилокси)-5-[4-(4-пиридазинил)-6-хинолинил]-3-пиридинил}бензолсульфонамид) (омипализиб), TGX-221 ((±)-7-метил-2-(морфолин-4-ил)-9-(1-фениламиноэтил)пиридо[1,2-a]пиримидин-4-он), GSK2636771 (2-метил-1-(2-метил-3-(трифторметил)бензил)-6-морфолино-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновой кислоты дигидрохлорид), KIN-193 ((R)-2-((1-(7-метил-2-морфолино-4-оксо-4H-пиридо[1,2-a]пиримидин-9-ил)этил)амино)бензойная кислота), TGR-1202/RP5264, GS-9820 ((S)-1-(4-((2-(2-аминопиримидин-5-ил)-7-метил-4-могидроксипропан-1-он), GS-1101 (5-фтор-3-фенил-2-([S])-1-[9H-пурин-6-иламино]пропил)-3H-хиназолин-4-он), AMG-319, GSK-2269557, SAR245409 (N-(4-(N-(3-(3,5)-диметоксифенил)амино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-3-метокси-4-метилбензамид), BAY80-6946 (2-амино-N-(7-метокси-8-(3-морфолинопропокси)-2,3-дигидроимидазо[1,2-c]хиназ), AS 252424 (5-[1-[5-(4-фтор-2-гидроксифенил)фуран-2-ил]мет-(Z)-илиден]-тиазолидин-2,4-дион), CZ 24832 (5-(2-амино-8-фтор-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-N-трет-бутилпиридин-3-сульфонамид), бупарлизиб (5-[2,6-ди(4-морфолинил)-4-пиримидинил]-4-(трифторметил)-2-пиридиламин), GDC-0941 (2-(1H-индазол-4-ил)-6-[[4-(метилсульфонил)-1-пиперазинил]метил]-4-(4-морфолинил)тиено[3,2-d]пиримидин), GDC-0980 ((S)-1-(4-((2-(2-аминопиримидин-5-ил)-7-метил-4-морфолинотиено[3,2-d]пиримидин-6-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-гидроксипропан-1-он (также известный как RG7422)), SF1126 ((8S,14S,17S)-14-(карбоксиметил)-8-(3-гуанидинопропил)-17-(гидроксиметил)-3,6,9,12,15-пентаоксо-1-(4-(4-оксо-8-фенил-4H-хромен-2-ил)морфолин-4-ил)-2-окса-7,10,13,16-тетраазаоктадекан-18-оат), PF-05212384 (N-[4-[[4-(диметиламино)-1-пиперидинил]карбонил]фенил]-N'-[4-(4,6-ди-4-морфолинил-1,3,5-триазин-2-ил)фенил]мочевина) (гедатолизиб), LY3023414, BEZ235 (2-метил-2-{4-[3-метил-2-оксо-8-(хинолин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-1-ил]фенил}пропаннитрил) (дактолизиб), XL-765 (N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-3-метокси-4-метилбензамид) и GSK1059615 (5-[4-(4-пиридинил)-6-хинолинил]метилден]-2,4-тиазолидендион), PX886 ([3aR,6E,9S,10R,11aS)-6-[[бис(проп-2-енил)амино]метиленден]-5-гидрокси-9-(метоксиметил)-9a,11a-диметил-1,4,7-триоксо-2,3,3a,9,10,11-гексагидроиндено[4,5b]изохромен-10-ил]ацетат (также известный

как сонолизиб)) LY294002, AZD8186, PF-4989216, пиларализиб, GNE-317, PI-3065, PI-103, NU7441 (KU-57788), HS 173, VS-5584 (SB2343), CZC24832, TG100-115, A66, YM201636, CAY10505, PIK-75, PIK-93, AS-605240, BGT226 (NVP-BGT226), AZD6482, вокстализиб, алпелизиб, IC-87114, TGI100713, CH5132799, PKI-402, копанлизиб (BAY 80-6946), XL 147, PIK-90, PIK-293, PIK-294, 3-MA (3-метиладенин), AS-252424, AS-604850, апитолизиб (GDC-0980; RG7422) и структуры, описанные в WO2014/071109. В одном варианте выполнения изобретения выделенную форму В соединения 2 комбинируют в одной дозированной форме с ингибитором PIK3.

В одном варианте выполнения изобретения эффективное количество формы В соединения 2 вводят в комбинации с эффективным количеством алпелизиба для лечения солидных опухолей.

В одном варианте выполнения изобретения эффективное количество формы В соединения 2 вводят в комбинации с эффективным количеством алпелизиба для лечения аномальной ткани женской репродуктивной системы.

В одном варианте выполнения изобретения эффективное количество формы В соединения 2 вводят в комбинации с эффективным количеством алпелизиба для лечения рака молочной железы.

В одном варианте выполнения изобретения эффективное количество формы В соединения 2 вводят в комбинации с эффективным количеством гидрохлорида копанлизоба (Aliqora) для лечения лимфомы.

В одном варианте выполнения изобретения эффективное количество формы В соединения 2 вводят в комбинации с эффективным количеством гидрохлорида копанлизоба (Aliqora) для лечения фолликулярной лимфомы.

В одном варианте выполнения изобретения эффективное количество формы В соединения 2 вводят в комбинации с эффективным количеством идеализоба (Zydelig) для лечения хронического лимфоцитарного лейкоза.

В одном варианте выполнения изобретения эффективное количество формы В соединения 2 вводят в комбинации с эффективным количеством идеализоба (Zydelig) для лечения неходжкинской лимфомы, включая фолликулярную В-клеточную неходжкинскую лимфому или мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому.

Ингибиторы ВТК для применения в настоящем изобретении хорошо известны. Примеры ингибиторов ВТК включают ибрутиниб (также известный как PCI-32765) (Imbruvica™) (1-[(3R)-3-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-ил]проп-2-ен-1-он), ингибиторы на основе дианилинопиримидина, такие как AVL-101 и AVL-291/292 (N-(3-((5-фтор-2-((4-(2-метоксиэтокси)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламид) (Avila Therapeutics) (см. публикацию патента США № 2011/0117073, полностью включенную в настоящий документ), дасатиниб ([N-(2-хлор-6-метилфенил)-2-(6-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)-2-метилпиримидин-4-иламино)тиазол-5-карбоксамид], LFM-A13 (альфа-циано-бета-гидрокси-бета-метил-N-(2,5-ибромфенил)пропенамид), GDC-0834 ([R-N-(3-(6-(4-(1,4-диметил-3-оксопиперазин-2-ил)фениламино)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидропиперазин-2-ил)-2-метилфенил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-2-карбоксамид], CGI-560 4-(трет-бутил)-N-(3-(8-(фениламино)имидазо[1,2-a]пиразин-6-ил)фенил)бензамид, CGI-1746 (4-(трет-бутил)-N-(2-метил-3-(4-метил-6-((4-(морфолин-4-карбонил)фенил)амино)-5-оксо-4,5-дигидропиперазин-2-ил)фенил)бензамид), CNX-774 (4-(4-((3-акриламидофенил)амино)-5-фторпиримидин-2-ил)амино)фенокси-N-метилпиколинамид), СТА05 6 (7-бензил-1-(3-(пиперидин-1-ил)пропил)-2-(4-(пиридин-4-ил))фенил)-1H-имидазо[4,5-g]хиноксалин-6(5H)-он), GDC-0834 ((R)-N-(3-(6-((4-(1,4-диметил-3-оксопиперазин-2-ил)фенил)амино)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидропиперазин-2-ил)-2-метилфенил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-2-карбоксамид), GDC-0837 ((R)-N-(3-(6-((4-(1,4-диметил-3-оксопиперазин-2-ил)фенил)амино)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидропиперазин-2-ил)-2-метилфенил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-2-карбоксамид), HM-71224, ACP-196, ONO-4059 (Ono Pharmaceuticals), PRT062607 (4-((3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)амино)-2-(((1R,2S)-2-аминоциклогексил)амино)пиримидин-5-карбоксамид гидрохлорид), QL-47 (1-(1-акрилоиллиндолин-6-ил)-9-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензо[b][1,6]нафтиридин-2(1H)-он) и RN486 (6-циклопропил-8-фтор-2-(2-гидроксиметил-3-{1-метил-5-[5-(4-метил-пиперазин-1-ил)пиридин-2-иламино]-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил}фенил)-2H-изохинолин-1-он) и другие молекулы, способные ингибировать активность ВТК, например, ингибиторы ВТК, которые описаны в статье Akinleye et al., Journal of Hematology & Oncology, 2013, 6:59, которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки. В одном варианте выполнения изобретения эффективное количество выделенной формы В соединения 2 комбинируют в одной дозированной форме с ингибитором ВТК.

В одном варианте выполнения изобретения эффективное количество формы В соединения 2 вводят в комбинации с эффективным количеством ибрутиниба (Imbruvica) для лечения хронического лимфоцитарного лейкоза.

В одном варианте выполнения изобретения эффективное количество формы В соединения 2 вводят в комбинации с эффективным количеством ибрутиниба (Imbruvica) для лечения лимфомы, включая мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому, мантийноклеточную лимфому, лимфому краевой зоны или макроглобулинемию Вальденстрема.

Ингибиторы Syk для применения в настоящем изобретении хорошо известны и включают, например, Цердулатиниб (4-(циклопропиламино)-2-((4-(4-этилсульфонил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-

5-карбоксамид), энтосплетиниб (6-(1H-индазол-6-ил)-N-(4-морфолинофенил)имидазо[1,2-а]пиразин-8-амин), фостаматиниб ([6-({5-фтор-2-[(3,4,5-триметоксифенил)амино]-4-пиримидинил}амино)-2,2-диметил-3-оксо-2,3-дигидро-4H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-4-ил]метилдигидрофосфат), динатриевая соль фостаматиниба (натрия 6-((5-фтор-2-((3,4,5-триметоксифенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-2,2-диметил-3-оксо-2H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-4(3H)-ил)метилфосфат), BAY 61-3606 (2-(7-(3,4-диметоксифенил)имидазо[1,2-с]пиримидин-5-иламино)никотинамида HCl), RO9021 (6-[(1R,2S)-2-аминоциклогексиламино]-4-(5,6-диметилпиридин-2-иламино)пиридазин-3-карбоновой кислоты амид, иматиниб (Gleevec; 4-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]-N-(4-метил-3-{[4-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}фенил)бензамид) стауроспорин, GSK143 (2-(((3R,4R)-3-аминотетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)-4-(п-толиламино)пиримидин-5-карбоксамид), PP2 (1-(трет-бутил)-3-(4-хлорфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин), PRT-060318 (2-(((1R,2S)-2-аминоциклогексил)амино)-4-(м-толиламино)пиримидин-5-карбоксамид), PRT-062607 (4-(((3-2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)амино)-2-(((1R,2S)-2-аминоциклогексил)амино)пиримидин-5-карбоксамид гидрохлорид), R112 (3,3'-((5-фторпиримидин-2,4-диил)бис(азандиил))дифенол), R348 (3-этил-4-метилпиридин), R406 (6-((5-фтор-2-((3,4,5-триметоксифенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-2,2-диметил-2H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-3-(4H)-он), пицеатаннол (3-гидроксирезвератол), YM193306 (см. Singh et al., Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643), 7-азаиндол, пицеатаннол, ER-27319 (см. Singh et al., Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643, полностью включенную в настоящий документ), Соединение D (см. Singh et al., Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643, полностью включенную в настоящий документ), PRT060318 (см. Singh et al., Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643, полностью включенную в настоящий документ), лютеолин (см. Singh et al., Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643, полностью включенную в настоящий документ), апигенин (см. Singh et al., Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643, полностью включенную в настоящий документ), кверцетин (см. Singh et al., Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643, полностью включенную в настоящий документ), физетин (см. Singh et al., Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643, полностью включенный в данный документ), мирицетин (см. Singh et al., Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643, полностью включенный в настоящий документ), морин (см. Singh et al., Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643, полностью включенную в настоящий документ). В одном варианте выполнения изобретения эффективное количество выделенной формы В соединения 2 комбинируют в одной дозированной форме с ингибитором Syk.

В одном варианте выполнения изобретения по меньшей мере один дополнительный химиотерапевтический агент представляет собой ингибитор смерти-1 белковых клеток (PD-1). Ингибиторы PD-1 известны в данной области и включают, например, ниволумаб (BMS), пембролизумаб (Merck), пидилизумаб (CureTech/Teva), AMP-244 (Amplimmune/GSK), BMS-936559 (BMS) и MEDI4736 (Roche/Genentech). В одном варианте выполнения изобретения эффективное количество выделенной формы В соединения 2 комбинируют в одной дозированной форме с ингибитором PD-1.

В альтернативном варианте выполнения изобретения выделенную морфологическую форму А или D соединения 2 можно применять в эффективном количестве отдельно или в комбинации с другим соединением по настоящему изобретению или другим биологически активным агентом для лечения хозяина, такого как человек, с расстройством, как описано в настоящем документе.

В одном варианте выполнения изобретения по меньшей мере один дополнительный химиотерапевтический агент представляет собой ингибитор белка В-клеточной лимфомы 2 (Bcl-2). Ингибиторы BCL-2 известны в данной области и включают, например, ABT-199 (4-[4-[[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил]пиперазин-1-ил]-N-[[3-нитро-4-[[тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил]амино]фенил]сульфонил]-2-[(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси]бензамид), ABT-737 (4-[4-[[2-(4-хлорфенил)фенил] метил] пиперазин-1-ил]-N-[4-[[2-(R)-4-(диметиламино)-1-фенилсульфанилбутан-2-ил]амино]-3-нитрофенил]сульфонилбензамид), ABT-263 ((R)-4-(4-((4'-хлор-4,4-диметил-3,4,5,6-тетрагидро-[1,1'-бифенил]-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-((4-морфолино-1)-(фенилтио)бутан-2-ил)амино)-3-((трифторметил)сульфонил)фенил)сульфонил)бензамид), GX15-070 (мезилат обатоклакса, (2Z)-2-[(5Z)-5-[(3,5-диметил-1H-пиррол-2-ил)метилен]-4-метоксипиррол-2-илиден]индол; метансульфоновая кислота)), 2-метоксиантимицин АЗ, YC137 (4-(4,9-диоксо-4,9-дигидронафто[2,3-d]тиазол-2-иламино)фениловый эфир), погозин, этил 2-амино-6-бром-4-(1-циано-2-этокси-2-оксоэтил)-4H-хромен-3-карбоксилат, нилотиниб-d3, TW-37 (N-[4-[[2-(1,1-диметилэтил)фенил]сульфонил]фенил]-2,3,4-тригидрокси-5-[[2-(1-метилэтил)фенил]метил]бензамид), апогоссиполон (ApoG2) или G3139 (облимерсен). В одном варианте выполнения изобретения эффективное количество выделенной формы В соединения 2 комбинируют в одной дозированной форме по меньшей мере с одним ингибитором BCL-2.

В одном варианте выполнения изобретения комбинация, описанная в настоящем документе, может быть дополнительно объединена с дополнительным терапевтическим средством для лечения рака. Вто-

рая терапия может быть иммунотерапией. Как более подробно обсуждается ниже, эффективное количество выделенной формы В соединения 2 может быть конъюгировано с антителом, радиоактивным агентом или другим нацеливающим агентом, который направляет соединение в больную или аномально пролиферирующую клетку. В другом варианте выполнения изобретения комбинация используется в комбинации с другим фармацевтическим или биологическим агентом (например, антителом) для повышения эффективности лечения с комбинированным или синергетическим подходом. В варианте выполнения изобретения комбинация может быть использована с вакцинацией Т-клеток, которая обычно включает иммунизацию инактивированными аутореактивными Т-клетками для устранения популяции раковых клеток, как описано в настоящем документе. В другом варианте выполнения изобретения комбинация используется в комбинации с биспецифическим Т-клеточным Рекрутером (BiTE), который представляет собой антитело, предназначенное для одновременного связывания со специфическими антигенами на эндогенных Т-клетках и раковых клетках, как описано в настоящем документе, связывая два типа клеток.

В одном варианте выполнения изобретения биоактивный агент представляет собой ингибитор MEK. Ингибиторы MEK хорошо известны и включают, например, траметиниб/GSK120212 (N-(3-{3-Циклопропил-5-[(2-фтор-4-йодфенил)амино]-6,8-диметил-2,4,7-триоксо-3,4,6,7-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-1(2H-ил)}фенил)ацетамид), селуметиниб (6-(4-бром-2-хлоранилино)-7-фтор-N-(2-гидроксиэтокси)-3-метилбензимидазол-5-карбоксамид), пимасертиб/AS703026/MSK 1935369 ((S)-N-(2,3-дигидроксипропил)-3-((2-фтор-4-йодфенил)амино)изоникотинамид), XL-518/GDC-0973 (1-({3,4-дифтор-2-[(2-фтор-4-йодфенил)амино]фенил}карбонил)-3-[(2S)-пиперидин-2-ил]азетидин-3-ол), рефаметиниб/BAY869766/RDEA1 19 (N-(3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфениламино)-6-метоксифенил)-1-(2,3-дигидроксипропил)циклопропан-1-сульфонамид), PD-0325901 (N-[(2R)-2,3-дигидроксипропокси]-3,4-дифтор-2-[(2-фтор-4-йодфенил)амино]-бензамид), TAK733 ((R)-3-(2,3-дигидроксипропил)-6-фтор-5-(2-фтор-4-йодфениламино)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-4,7(3H,8H)-дион), MEK 162/ARRY43 8162 (5-[(4-бром-2-фторфенил)амино]-4-фтор-N-(2-гидроксиэтокси)-1-метил-1H-бензимидазол-6-карбоксамид), R05126766 (3-[[3-фтор-2-(метилсульфамойламино)-4-пиридил]метил]-4-метил-7-пиримидин-2-илоксихромен-2-он), WX-554, R04987655/CH4987655 (3,4-дифтор-2-((2-фтор-4-йодфенил)амино)-N-(2-гидроксиэтокси)-5-((3-оксо-1,2-оксазинан-2-ил)метил)бензамид) или AZD8330 (2-((2-фтор-4-йодфенил)амино)-N-(2-гидроксиэтокси)-1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид), U0126-EtOH, PD184352 (CI-1040), GDC-0623, BI-847325, кобиметиниб, PD98059, BIX 02189, BIX 02188, биниметиниб, SL-327, TAK-733, PD318088.

В одном варианте выполнения изобретения эффективное количество формы В соединения 2 вводят в комбинации с эффективным количеством биниметиниба для лечения меланомы, включая BRAF-мутантную меланому и NRAS-мутантную меланому.

В одном варианте выполнения изобретения эффективное количество формы В соединения 2 вводят в комбинации с эффективным количеством кобиметиниба (Cotellic) для лечения меланомы, включая меланому BRAF-мутантную меланому и NRAS-мутантную меланому.

В одном варианте выполнения изобретения эффективное количество формы В соединения 2 вводят в комбинации с эффективным количеством биниметиниба для лечения рака яичника.

В одном варианте выполнения изобретения эффективное количество формы В соединения 2 вводят в комбинации с эффективным количеством селуметиниба для лечения немелкоклеточного рака легкого.

В одном варианте выполнения изобретения эффективное количество формы В соединения 2 вводят в комбинации с эффективным количеством селуметиниба для лечения рака щитовидной железы.

В одном варианте выполнения изобретения эффективное количество формы В соединения 2 вводят в комбинации с эффективным количеством траметиниба (Mekinist) для лечения рака щитовидной железы.

В одном варианте выполнения изобретения эффективное количество формы В соединения 2 вводят в комбинации с эффективным количеством траметиниба (Mekinist) для лечения меланомы.

В одном варианте выполнения изобретения эффективное количество формы В соединения 2 вводят в комбинации с эффективным количеством траметиниба (Mekinist) для лечения немелкоклеточного рака легкого.

В одном варианте выполнения изобретения биоактивный агент представляет собой ингибитор Raf. Ингибиторы Raf известны и включают, например, вемурафиниб (N-[3-[[5-(4-хлорфенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]карбонил]-2,4-дифторфенил]-1-пропансульфонамид), тозилат сорафениба (4-[4-[[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]карбамоиламино]фенокси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид; 4-метилбензол-сульфонат), AZ628 (3-(2-цианопропан-2-ил)-N-(4-метил-3-(3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-иламино)фенил)бензамид), NVP-BHG712 (4-метил-3-(1-метил-6-(пиридин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-иламино)-N-(3-(трифторметил)фенил)бензамид), RAF-265 (1-метил-5-[2-[5-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]пиридин-4-ил]окси-N-[4-(трифторметил)фенил]бензимидазол-2-амин), 2-бромалдизин (2-бром-6,7-дигидро-1H,5H-пирроло[2,3-c]азепин-4,8-дион), ингибитор IV Raf-киназы (2-хлор-5-(2-фенил-5-(пиридин-4-ил)-1H-имидазол-4-ил)фенол), N-оксид сорафениба (4-[4-[[[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]амино]карбонил]амино]фенокси]-N-метил-2-пиридинкарбоксамид-1-оксид), PLX-4720, дабрафениб (GSK2118436), GDC-0879, RAF265, AZ 628, SB590885, ZM336372, GW5074, TAK-632, CEP-32496, LY3009120 и GX818 (энкорафениб).

В одном варианте выполнения изобретения эффективное количество формы В соединения 2 вводят

в комбинации с эффективным количеством дабрафениба (Tafinlar) для лечения рака щитовидной железы.

В одном варианте выполнения изобретения эффективное количество формы В соединения 2 вводят в комбинации с эффективным количеством дабрафениба (Tafinlar) для лечения меланомы.

В одном варианте выполнения изобретения эффективное количество формы В соединения 2 вводят в комбинации с эффективным количеством дабрафениба (Tafinlar) для лечения немелкоклеточного рака легкого.

В одном варианте выполнения изобретения эффективное количество формы В соединения 2 вводят в комбинации с эффективным количеством энкорафениба для лечения меланомы, включая BRAF-мутантную меланому.

В одном варианте выполнения изобретения дополнительная терапия представляет собой моноклональное антитело (MAb). Некоторые MAb стимулируют иммунный ответ, который разрушает раковые клетки. Подобно антителам, которые естественным образом вырабатываются В-клетками, эти MAb "покрывают" поверхность раковых клеток, вызывая их разрушение иммунной системой. Например, бевацизумаб нацелен на фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), белок, секретируемый опухолевыми клетками и другими клетками в микроокружении опухоли, который способствует развитию кровеносных сосудов опухоли. Связанный с бевацизумабом, VEGF не может взаимодействовать со своим клеточным рецептором, что предотвращает передачу сигналов, которая приводит к росту новых кровеносных сосудов. Аналогично, цетуксимаб и панитумумаб нацелены на рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), а трастузумаб нацелен на рецептор 2 эпидермального фактора роста человека (HER-2). MAb, которые связываются с рецепторами фактора роста клеточной поверхности, препятствуют тому, чтобы целевые рецепторы посылали свои нормальные стимулирующие рост сигналы. Они также могут вызывать апоптоз и активировать иммунную систему для разрушения опухолевых клеток.

Другой группой противораковых терапевтических MAb являются иммуноконъюгаты. Эти MAb, которые иногда называют иммунотоксинами или конъюгатами антитело-лекарственное средство, состоят из антитела, связанного с веществом, убивающим клетки, таким как растительный или бактериальный токсин, химиотерапевтическое лекарственное средство или радиоактивная молекула. Антитело фиксируется на своем специфическом антигене на поверхности раковой клетки, и убивающее клетку вещество поглощается клеткой. Одобренные FDA конъюгированные MAb, которые работают таким образом, включают адо-трастузумаб эмтанзин, который нацелен на молекулу HER-2 для доставки лекарственного средства DM1, которое ингибирует пролиферацию клеток, к экспрессирующим HER-2 метастатическим клеткам рака молочной железы.

Иммунотерапия с использованием Т-клеток, сконструированных для распознавания раковых клеток с помощью биспецифических антител (bsAb) или химерных антигенных рецепторов (CAR), является подходом, способным устранять как делящиеся, так и не/медленно делящиеся субпопуляции раковых клеток.

Биспецифичные антитела, благодаря одновременному распознаванию целевого антигена и активирующего рецептора на поверхности иммунной эффекторной клетки, дают возможность перенаправить иммунные эффекторные клетки для уничтожения раковых клеток. Другой подход заключается в создании химерных антигенных рецепторов путем слияния внеклеточных антител с внутриклеточными сигнальными доменами. Т-клетки, сконструированные химерным рецептором антигена, способны специфически убивать опухолевые клетки независимым от МНС способом.

В некоторых вариантах выполнения изобретения комбинация может быть введена субъекту в дополнительной комбинации с другими химиотерапевтическими агентами. Если это удобно, комбинация, описанная в настоящем документе, может вводиться одновременно с другим химиотерапевтическим средством для упрощения схемы лечения. В некоторых вариантах выполнения изобретения комбинация и другие химиотерапевтические средства могут быть предоставлены в одном составе. В одном варианте выполнения изобретения применение соединений, описанных в настоящем документе, комбинируется в терапевтической схеме с другими агентами. Такие агенты могут включать, но без ограничения, тамоксифен, мидазолам, летрозол, бортезомиб, анастрозол, гозерелин, ингибитор mTOR, ингибиторы киназы PI3, двойные ингибиторы mTOR-PI3K, ингибиторы MEK, ингибиторы RAS, ингибиторы ALK, ингибиторы HSP (например, ингибиторы HSP70 и HSP90 или их комбинации), ингибиторы BCL-2, соединения, индуцирующие апоптоз, ингибиторы АКТ, включая, но не ограничиваясь ими, МК-2206, GSK690693, Перифозин (KRX-0401), GDC-0068, Трицирибин, AZD5363, Хонокиол, PF-04691502 и ипатасертиб, Милтефозин; ингибиторы PD-1, включая, но не ограничиваясь ими, ниволумаб, CT-011, МК-3475, BMS936558 и ингибиторы AMP-514 или FLT-3, включая, но не ограничиваясь ими, P406, Довитиниб, Квизартиниб (AC220), Амуватиниб (MP-470), тандутиниб (MLN518), ENMD-2076 и KW-2449 или их комбинации.

В одном варианте выполнения изобретения эффективное количество формы В соединения 2 вводят в комбинации с эффективным количеством ипатасертиба для лечения рака молочной железы, включая тройной отрицательный рак молочной железы.

В одном варианте выполнения изобретения биоактивный агент представляет собой ингибитор mTOR. Примеры ингибиторов mTOR включают, но без ограничения, вистузертиниб и рапамицин и его

аналоги, эверолимус (Афинитор), темсиролиму, ридафоролимус, сиролимус и дефоролимус. Примеры ингибиторов MEK включают, но без ограничения, таметиниб/GSK120212 (N-(3-{3-Циклопропил-5-[(2-фтор-4-йодфенил)амино]-6,8-диметил-2,4,7-триоксо-3,4,6,7-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-1(2H-ил)фенил}ацетамид), селуметиниб (6-(4-бром-2-хлоранилино)-7-фтор-N-(2-гидроксиэтокси)-3-метилбензимидазол-5-карбоксамид), пимасертиб/AS703026/MS1935369 ((S)-N-(2,3-дигидроксипропил)-3-((2-фтор-4-йодфенил)амино)изоникотинамид), XL-518/GDC-0973 (1-({3,4-дифтор-2-[(2-фтор-4-йодфенил)амино]фенил}карбонил)-3-[(2S)-пиперидин-2-ил]азетидин-3-ол), рефаметиниб/BAY869766/RDEA119(N-(3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфениламино)-6-метоксифенил)-1-(2,3-дигидроксипропил)циклопропан-1-сульфонамид), PD-0325901 (N-[(2R)-2,3-дигидроксипропокс]-3,4-дифтор-2-[(2-фтор-4-йодфенил)амино]бензамид), TAK733 ((R)-3-(2,3-дигидроксипропил)-6-фтор-5-(2-фтор-4-йодфениламино)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-4,7(3H,8H))-дион), MEK162/ARRY438162 (5-[(4-бром-2-фторфенил)амино]-4-фтор-N-(2-гидроксиэтокси)-1-метил-1H-бензимидазол-6-карбоксамид), R05126766 (3-[[3-фтор-2-(метилсульфамойламино)-4-пиридил]метил]-4-метил-7-пиримидин-2-илоксихромен-2-он), WX-554, R04987655/CH4987655 (3,4-дифтор-2-((2-фтор-4-йодфенил)амино)-N-(2-гидроксиэтокси)-5-((3-оксо-1,2-оксазинан-2-ил)метил)бензамид) или AZD8330 (2-((2-фтор-4-йодфенил)амино)-N-(2-гидроксиэтокси)-1,5-диметил-6-оксо-6-дигидропиридин-3-карбоксамид).

В одном варианте выполнения изобретения биоактивный агент представляет собой ингибитор RAS. Примеры ингибиторов RAS включают, но без ограничения, реолизин и siG12D LODER.

В одном варианте выполнения изобретения биоактивный агент представляет собой ингибитор ALK. Примеры ингибиторов ALK включают, но без ограничения, кризотиниб, AP26113 и LDK378.

В одном варианте выполнения изобретения биоактивный агент представляет собой ингибитор HSP. Ингибиторы HSP включают, но без ограничения, Гелданамицин или 17-N-Аллиламино-17-деметоксигелданамицин (17AAG) и Радицикол. В конкретном варианте выполнения изобретения соединение, описанное в настоящем документе, вводят в комбинации с летрозолом и/или тамоксифеном. Другие химиотерапевтические агенты, которые можно использовать в комбинации с соединениями, описанными в настоящем документе, включают, но без ограничения, химиотерапевтические агенты, которым не требуется активность клеточного цикла для их противоопухолевого эффекта.

Дополнительные биологически активные соединения включают, например, эверолимус, трабектедин, абраксан, TLK 286, AV-299, DN-101, пазопаниб, GSK690693, RTA 744, ON 0910.Na, AZD 6244 (ARRY-142886), AMN-107, TKI-258, GSK461364, AZD 1152, энзастаурин, вандетаниб, ARQ-197, MK-0457, MLN8054, PHA-739358, R-763, AT-9263, ингибитор FLT-3, ингибитор VEGFR, ингибитор авроракиназы, модулятор PIK-1, ингибитор HDAC, ингибитор c-MET, ингибитор PARP, ингибитор Cdk, ингибитор IGFR-TK, антитело против HGF, ингибитор киназы фокальной адгезии, ингибитор Map-киназы (mek), антитело-ловушка VEGF, пеметрексед, панитумумаб, амрубицин, ореговумаб, Ler-etu, нолатрексед, azd2171, батабулин, офатумумаб, занолумумаб, эдотекарин, тетрандин, рубитекан, тесмилифен, облимержен, тицилумаб, ипилимумаб, госсипол, Bio 111, 131-I-TM-601, ALT-110, BIO 140, CC 8490, цикленигид, гиматекан, IL13-PE38QQR, INO 1001, IPdR₁ KRX-0402, лукантон, LY317615, нейрадиаб, витеспан, Rta 744, Sdx 102, талампанель, атрасентан, Xg 311, ромидепсин, ADS-100380, сунитиниб, 5-фторурацил, вориностат, этопозид, гемцитабин, доксорубин, липосомальный доксорубин, 5'-деокси-5-фторуридин, винкристин, темозоломид, ZK-304709, селицилиб; PD0325901, AZD-6244, капецитабин, L-Глутаминовая кислота, N-[4-[2-(2-амино-4,7-дигидро-4-оксо-1H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)этил]бензоил]-, динатриевая соль, гептагидрат, камптотецин, ПЭГ-меченный иринотекан, тамоксифен, цитрат торемифена, анастразол, экземестан, летрозол, DES(диэтилстилбестрол), эстрадиол, эстроген, конъюгированный эстроген, бевацизумаб, IMC-1C11, CHIR-258); 3-[5-(метилсульфонилпиперадинметил)индолил-хинолон, ваталаниб, AG-013736, AVE-0005, гозерелина ацетат, лейпролида ацетат, трипторелина памоат, медроксипрогестерона ацетат, гидроксипрогестерона капроат, мегестролаацетат, ралоксифен, бикалутамид, флутамид, нилутамид, мегестрола ацетат, CP-724714; TAK-165, FDCI-272, эрлотиниб, лапатаниб, канертиниб, антитело ABX-EGF, эрбитукс, ЕКВ-569, PKI-166, GW-572016, ионафарниб, BMS-214662, типифарниб; амифостин, NVP-LAQ824, субероила аналит гидроксамовая кислота, вальпроевая кислота, трихостатин А, FK-228, SU11248, сорафениб, KR951, аминоклутетимид, арнсакрин, анагрелид, L-аспарагиназа, вакцина Bacillus Calmette-Guérin (BCG), адриамицин, блеомицин, бусерелин, бусульфид, карбоплатин, кармустин, хлорамбуцил, цисплатин, кладрибин, клодронат, ципротерон, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, даунорубин, диэтилстилбестрол, эпирубицин, флударабин, флуорокортизон, флуоксиместерон, флутамид, глибек, гемцитабин, гидроксимочевина, идарубин, ифосфамид, иматиниб, лейпролид, левамизол, ломустин, мехлоретамин, мелфалан, 6-меркаптопурин, месна, метотрексат, митомицин, митотан, митоксантрон, нилутамид, октреотид, оксалиплатин, памидронат, пентостатин, пликамицин, порфимер, прокарбазин, ралтитрексед, ритуксимаб, стрептозоцин, тенипосид, тестостерон, талидомид, тиогуанин, тиотепа, третиноин, виндезин, 13-цис-ретиноевая кислота, фенилаланин иприт, урацил иприт, эстрамустин, алтретамин, флоксурин, 5-деоксиуридин, цитозинарабинозид, 6-меркаптопурин, деоксикоформин, кальцитриол, вальрубицин, митрамицин, винбластин, винорелбин, топотекан, разоксин, маримастат, COL-3, Неовастат, BMS-275291, скваламин, эндостатин, SU5416, SU6668, EMD121974, интерлейкин-12, IM862, ангиостатин, витаксин,

дролоксифен, идоксифен, спиронолактон, финастерид, цимитидин, трастузумаб, денилейкин дифтитокс, гефитиниб, бортезимиб, паклитаксел, паклитаксел без кремофора, доцетаксел, эпитилон В, BMS-247550, BMS-310705, дролоксифен, 4-гидрокситамоксифен, пипендоксифен, ERA-923, арзоксифен, фулвестрант, аколбифен, лазофоксифен, идоксифен, TSE-424, HMR-3339, ZK186619, топотекан, РТК787/ZK 222584, VX-745, PD 184352, рапамицин, 40-О-(2-гидроксиэтил)рапамицин, темсилолимус, AP-23573, RAD001, ABT-578, BC-210, LY294002, LY292223, LY292696, LY293684, LY293646, вортманнин, ZM336372, L-779,450, ПЭГфилграстин, дарбэпоэтин, эритропоэтин, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, золендронат, преднизон, цетуксимаб, гранулоцитарный макрофагный колониестимулирующий фактор, гистрелин, пегилированный интерферон альфа-2а, интерферон альфа-2а, пегилированный интерферон альфа-2b, интерферон альфа-2b, азациитидин, ПЭГ-L-аспарагиназа, леналидомид, гемтузумаб, гидрокортизон, интерлейкин-11, дексразоксан, алемтузумаб, полностью-трансретиноевая кислота, кетоконазол, интерлейкин-2, мегестрол, иммуноглобулин, нитроиприт, метилпреднизолон, ибритумомаб, тиуксетан, андрогены, децитабин, гексаметилмеламин, бексаротен, тозитумомаб, триоксид мышьяка, кортизон, эдитронат, митотан, циклоспорин, липосомальный даунорубин, Edwina-аспарагиназа, стронций 89, казопитант, антагонист рецептора NK-1, палоносетрон, апрепитант, дифенгидрамин, гидроксизин, метоклопрамид, лоразепам, алпразол, галоперидол, дроперидол, дронабинол, дексаметазон, метилпреднизолон, прохлорперазин, гранисетрон, ондансетрон, доласетрон, трописетрон, пегфилграстин, эритропоэтин, антитело фактора роста тромбоцитарного рецептора альфа (PDGFR- α), эпотин альфа, дарбелопэтин альфа и их смеси.

В одном варианте выполнения изобретения эффективное количество выделенной формы В соединения 2, описанной в настоящем документе, можно комбинировать с ингибитором PARP, выбранным из моногидрата тозилата нирапариба (Zejula), олапариба (Lynparza), камзилата рукапариба (Rubraca) и талазопариба.

В одном варианте выполнения изобретения эффективное количество формы В соединения 2 вводят в комбинации с эффективным количеством моногидрата тозилата нирапариба (Zejula) для лечения аномальной ткани женской репродуктивной системы, включая рак эпителиальный рак яичника или рак фаллопиевой трубы.

В одном варианте выполнения изобретения эффективное количество формы В соединения 2 вводят в комбинации с эффективным количеством моногидрата тозилата нирапариба (Zejula) для лечения рака брюшины.

В одном варианте выполнения изобретения эффективное количество формы В соединения 2 вводят в комбинации с эффективным количеством олапариба (Lynparza) для лечения аномальной ткани женской репродуктивной системы, включая рак молочной железы, рак яичника, рак яичника или рак фаллопиевой трубы.

В одном варианте выполнения изобретения эффективное количество формы В соединения 2 вводят в комбинации с эффективным количеством олапариба (Lynparza) для лечения BRAC1 или BRAC2-мутированного рака молочной железы.

В одном варианте выполнения изобретения эффективное количество формы В соединения 2 вводят в комбинации с эффективным количеством олапариба (Lynparza) для лечения рака молочной железы HER2.

В одном варианте выполнения изобретения эффективное количество формы В соединения 2 вводят в комбинации с эффективным количеством олапариба (Lynparza) для лечения рака брюшины.

В одном варианте выполнения изобретения эффективное количество формы В соединения 2 вводят в комбинации с эффективным количеством камзилата рукапариба (Rubraca) для лечения аномальной ткани женской репродуктивной системы, включая рак молочной железы, рак яичника, эпителиальный рак яичника или рак фаллопиевой трубы.

В одном варианте выполнения изобретения эффективное количество формы В соединения 2 вводят в комбинации с эффективным количеством камзилата рукапариба (Rubraca) для лечения рака брюшины.

В одном варианте выполнения изобретения эффективное количество формы В соединения 2 вводят в комбинации с эффективным количеством талазопариба для лечения аномальной ткани женской репродуктивной системы, включая рак молочной железы, рак яичника, эпителиальный рак яичника или рак фаллопиевой трубы.

В одном варианте выполнения изобретения эффективное количество формы В соединения 2 вводят в комбинации с эффективным количеством талазопариба для лечения BRAC1 или BRAC2-мутированного рака молочной железы.

В одном варианте выполнения изобретения эффективное количество формы В соединения 2 вводят в комбинации с эффективным количеством оларатумаба для лечения саркомы мягких тканей.

В одном варианте выполнения изобретения эффективное количество формы В соединения 2 вводят в комбинации с эффективным количеством саволитиниба для лечения аденокарциномы.

В одном варианте выполнения изобретения эффективное количество формы В соединения 2 вводят в комбинации с эффективным количеством саволитиниба для лечения немелкоклеточного рака легкого.

В одном варианте выполнения изобретения эффективное количество формы В соединения 2 вводят

в комбинации с эффективным количеством саволитиниба для лечения почечно-клеточного рака.

В одном варианте выполнения изобретения эффективное количество формы В соединения 2 вводят в комбинации с эффективным количеством вистусертиба для лечения распространенного рака молочной железы.

В одном варианте выполнения изобретения эффективное количество формы В соединения 2 вводят в комбинации с эффективным количеством вистусертиба для лечения распространенного рака молочной железы.

В одном варианте выполнения изобретения эффективное количество выделенной формы В соединения 2, описанной в настоящем документе, можно комбинировать с химиотерапевтическим средством, выбранным из, но не ограничиваясь ими, мезилата Иматиниба (Gleevec®), Дазатиниба (Sprycel®), Нилотиниба (Tasigna®), Бозутиниба (Bosulif®), Трастузумаба (Herceptin®), Пертузумаба (Perjeta™), Лапатиниба (Tykerb®), Гефитиниба (Iressa®), Эрлотиниба (Tarceva®), Цетуксимаба (Erbix®), Панитумумаба (Vectibix®), Вандетаниба (Caprelsa®), Вемурафениба (Zelboraf®), Вориностата (Zolanza®), Ромидепсина (Istodax®), Бексаротена (Tagretin®), Алитретиноина (Panretin®), Третиноина (Vesanoid®), Карфилизомиба (Kyprolis™), Пралатрексата (Folotin®), Бевацизумаба (Avastin®), Зив-афлиберцепта (Zaltrap®), Сорафениба (Nexavar®), Сунитиниба (Sutent®), Пазопаниба (Votrient®), Регорафениба (Stivarga®) и Кабозантиниба (Cometriq™).

В одном варианте выполнения изобретения эффективное количество выделенной формы В соединения 2, описанной в настоящем документе, можно комбинировать с ингибитором CD4/6, включая абемациклиб (Versenio), палбоциклиб (Ibrance) или трилациклиб.

В одном варианте выполнения изобретения эффективное количество формы В соединения 2 вводят в комбинации с эффективным количеством абемациклиба (Versenio) для лечения рака молочной железы.

В одном варианте выполнения изобретения эффективное количество формы В соединения 2 вводят в комбинации с эффективным количеством абемациклиба (Versenio) для лечения рака молочной железы HR+ HER2-.

В одном варианте выполнения изобретения эффективное количество формы В соединения 2 вводят в комбинации с эффективным количеством палбоциклиба (Ibrance) для лечения рака молочной железы.

В одном варианте выполнения изобретения эффективное количество формы В соединения 2 вводят в комбинации с эффективным количеством палбоциклиба (Ibrance) для лечения рака молочной железы HR+ HER2-.

В одном варианте выполнения изобретения эффективное количество формы В соединения 2 вводят в комбинации с эффективным количеством палбоциклиба (Ibrance) для лечения рака молочной железы.

В одном варианте выполнения изобретения эффективное количество формы В соединения 2 вводят в комбинации с эффективным количеством палбоциклиба (Ibrance) для лечения метастатического тройного отрицательного рака молочной железы.

В одном варианте выполнения изобретения эффективное количество формы В соединения 2 вводят в комбинации с эффективным количеством палбоциклиба (Ibrance) для лечения мелкоклеточного рака легкого.

В одном варианте выполнения изобретения эффективное количество формы В соединения 2 вводят в комбинации с эффективным количеством S-малеата кабозантиниба (Cometriq™) для лечения рака щитовидной железы.

В одном варианте выполнения изобретения эффективное количество формы В соединения 2 вводят в комбинации с эффективным количеством S-малеата кабозантиниба (Cometriq™) для лечения почечно-клеточного рака.

В одном варианте выполнения изобретения эффективное количество формы В соединения 2 вводят в комбинации с эффективным количеством дазатиниба (Sprycel) для лечения лейкоза, включая острый лимфобластный лейкоз или хронический миелогенный лейкоз.

В одном варианте выполнения изобретения эффективное количество формы В соединения 2 вводят в комбинации с эффективным количеством дазатиниба (Sprycel) для лечения рака предстательной железы.

В одном варианте выполнения изобретения эффективное количество формы В соединения 2 вводят в комбинации с эффективным количеством Эрлотиниба (Tarceva®) для лечения рака предстательной железы.

В одном варианте выполнения изобретения эффективное количество формы В соединения 2 вводят в комбинации с эффективным количеством Гефитиниба (Iressa®) для лечения рака предстательной железы.

В одном варианте выполнения изобретения эффективное количество формы В соединения 2 вводят в комбинации с эффективным количеством мезилата иматиниба (Gleevec) для лечения лейкоза, включая острый лимфобластный лейкоз, хронический эозинофильный лейкоз, гиперэозинофильный синдром или хронический миелогенный лейкоз.

В одном варианте выполнения изобретения эффективное количество формы В соединения 2 вводят в комбинации с эффективным количеством трастузумаба (Herceptin) для лечения аденокарциномы.

В одном варианте выполнения изобретения эффективное количество формы В соединения 2 вводят

в комбинации с эффективным количеством трастузумаба (Herceptin) для лечения рака молочной железы, включая HER2+ рак молочной железы.

В одном варианте выполнения изобретения эффективное количество формы В соединения 2 вводят в комбинации с эффективным количеством мезилата иматиниба (Gleevec) для лечения опухолей, включая, но не ограничиваясь, возвышающуюся дерматофибросаркому и желудочно-кишечные стромальные опухоли.

В одном варианте выполнения изобретения эффективное количество формы В соединения 2 вводят в комбинации с эффективным количеством мезилата иматиниба (Gleevec) для лечения миелодиспластических/миелопролиферативных новообразований.

В одном варианте выполнения изобретения эффективное количество формы В соединения 2 вводят в комбинации с эффективным количеством мезилата иматиниба (Gleevec) для лечения системного мастоцитоза.

В одном варианте выполнения изобретения эффективное количество формы В соединения 2 вводят в комбинации с эффективным количеством нилотиниба (Tasigna) для лечения хронического миелогенного лейкоза, включая хронический миелоденный лейкоз, положительный по Филадельфийской хромосоме (Ph+ CML).

В одном варианте выполнения изобретения эффективное количество формы В соединения 2 вводят в комбинации с эффективным количеством гидрохлорида пазопаниба (Votrient) для лечения почечно-клеточной карциномы.

В одном варианте выполнения изобретения эффективное количество формы В соединения 2 вводят в комбинации с эффективным количеством гидрохлорида пазопаниба (Votrient) для лечения саркомы мягких тканей.

В одном варианте выполнения изобретения эффективное количество формы В соединения 2 вводят в комбинации с эффективным количеством регорафениба (Stivarga) для лечения рака толстой кишки.

В одном варианте выполнения изобретения эффективное количество формы В соединения 2 вводят в комбинации с эффективным количеством регорафениба (Stivarga) для лечения желудочно-кишечной стромальной опухоли.

В одном варианте выполнения изобретения эффективное количество формы В соединения 2 вводят в комбинации с эффективным количеством регорафениба (Stivarga) для лечения гепатоцеллюлярной карциномы.

В одном варианте выполнения изобретения эффективное количество формы В соединения 2 вводят в комбинации с эффективным количеством Тозилата сорафениба (Nexavar) для лечения карциномы, включая гепатоцеллюлярную карциному или почечно-клеточную карциному.

В одном варианте выполнения изобретения эффективное количество формы В соединения 2 вводят в комбинации с эффективным количеством малата сунитиниба (Sutent) для лечения желудочно-кишечной стромальной опухоли.

В одном варианте выполнения изобретения эффективное количество формы В соединения 2 вводят в комбинации с эффективным количеством малата сунитиниба (Sutent) для лечения рака поджелудочной железы.

В одном варианте выполнения изобретения эффективное количество формы В соединения 2 вводят в комбинации с эффективным количеством малата сунитиниба (Sutent) для лечения почечно-клеточной карциномы.

В одном варианте выполнения изобретения эффективное количество формы В соединения 2 вводят в комбинации с эффективным количеством вемурафениба (Zelboraf) для лечения болезни Эрдгейма-Честера.

В одном варианте выполнения изобретения эффективное количество формы В соединения 2 вводят в комбинации с эффективным количеством вемурафениба (Zelboraf) для лечения меланомы.

В определенных аспектах дополнительный терапевтический агент представляет собой противовоспалительный агент, химиотерапевтический агент, радиотерапевтический агент, дополнительные терапевтические агенты или иммуносупрессоры.

Подходящие химиотерапевтические агенты включают, но без ограничения, радиоактивные молекулы, токсины, также называемые цитотоксинами или цитотоксическими агентами, которые включают любой агент, который наносит ущерб жизнеспособности клеток, агенты и липосомы или другие везикулы, содержащие химиотерапевтические соединения. Основные противоопухолевые фармацевтические агенты включают: винкристин (Oncovin®) или липосомальный винкристин (Marqibo®), даунорубин (дауномицин или Cerubidine®) или доксорубин (Adriamycin®), цитарабин (цитозина арабинозид, ара-С или Cytosar®), L-аспарагиназу (El spar®) или ПЭГ-L-аспарагиназу (пегаспаргаза или Oncaspar®), этопозид (VP-16), тенипозид (Vumon®), 6-меркаптопурин (6-MP или Purinethol®), метотрексат, циклофосфамид (Цитохан®), преднизон, дексаметазон (Decadron), иматиниб (Gleevec®), дазатиниб (Sprycel®), нилотиниб (Tasigna®), бозутиниб (Bosulif®) и понатиниб (Iclusig™). Примеры дополнительных подходящих химиотерапевтических агентов включают, но без ограничения, 1-дегидротестостерон, 5-фторурацил де-

карбазин, 6-меркаптопурин, 6-тиогуанин, актиномицин D, адриамицин, альдеслейкин, алкилирующие агенты, аллопуринол натрия, альтретамин, амифостин, анастрозол, антрамицин (АМС), антимиотические агенты, цис-дихлордиамин платина(II) (DDP), цисплатин, диаминодихлорплатина, антрациклин, антибиотик, антиметаболит, аспарагиназу, живую БЦЖ (внутрипузырно), бетаметазон натрия фосфат и бетаметазона ацетат, бикалутамид, блеомицина сульфат, бусульфат, лейкоурин кальция, калихеамицин, капецитабин, карбоплатин, ломустин (CCNU), кармустин (BSNU), хлорамбуцил, цисплатин, кладрибин, колхицин, конъюгированные эстрогены, циклофосфамид, циклотосфамид, цитарабин, цитарабин, цитохалазин В, цитоксан, дакарбазин, дактиномицин, дактиномицин (ранее актиномицин), даунорубицина HCl, даунорубицина цитрат, денилейкин дифтитокс, дексразоксан, дибромманнитол, дигидроксид антрациндиион, доцетаксел, долазетрона мезилат, доксорубицина HCl, дронабинол, L-аспарагиназу *E. coli*, эметин, эпоэтин-а, L-аспарагиназу Erwinia, этерифицированные эстрогены, эстрадиол, эстрамустина натрия фосфат, этидия бромид, этинилэстрадиол, этидронат, фактор этопозид циторорум, этопозид фосфат, филграстим, флоксуридин, флуконазол, флударабина фосфат, фторурацил, флутамид, фолиновую кислоту, гемцитабину HCl, глюкокортикоиды, ацетат гозерелина, грамицидин D, гранисетрона HCl, гидроксимочевину, идарубицина HCl, ифосфамид, интерферон α -2b, иринотекана HCl, летрозол, лейковоринкальций, лейпролида ацетат, левамизол HCl, лидокаин, ломустин, майтанзиноид, мехлорэтамид HCl, медроксипрогестерона ацетат, мегестролаацетат, мелфалана HCl, меркаптипурин, месна, метотрексат, метилтестостерон, митрамицин, митомицин C, митоган, митоксантрон, нилутамид, октреотида ацетат, ондансетрона HCl, паклитаксел, памидронат динатрия, пентостатин, пилокарпина HCl, плимицин в, полифепрозан 20 с имплантатом кармустина, порфимер натрия, прокаин, прокарбазин HCl, пропанолол, ритуксимаб, сарграмостим, стрептозотозин, тамоксифен, таксол, тенипозид, тенопозид, тестолактон, тетракаин, тиоэпа хлорамбуцил, тиогуанин, тиоэпа, топотекана HCl, торемифена цитрат, трастузумаб, третиноин, валрубицин, винбластин сульфат, винкристина сульфат и винорелбина тартрат.

В одном варианте выполнения изобретения эффективное количество формы В соединения 2 вводят в комбинации с эффективным количеством бозутиниба (Bosulif®) для лечения хронического миелогенного лейкоза (CML).

В одном варианте выполнения изобретения эффективное количество формы В соединения 2 вводят в комбинации с эффективным количеством гидрохлорида понатиниба (Iclusig) для лечения лейкоза, включая острый лимфобластный лейкоз и хронический миелогенный лейкоз.

Дополнительные терапевтические агенты, которые можно вводить в комбинации с соединением, раскрытым в настоящем документе, могут включать бевацизумаб, сутиниб, сорафениб, 2-метоксиэстрадиол или 2ME2, финасунаб, ваталаниб, вандетаниб, афлиберцепт, волоциксимаб, этарацизумаб (MEDI-522), цилегитид, эрлотиниб, цетуксимаб, панитумумаб, гефитиниб, трастузумаб, довити-ниб, фигитумумаб, атацепт, ритуксимаб, алемтузумаб, алдеслейкин, атлизумаб, тоцилизумаб, темси-ролимус, эверолимус, люкатумумаб, дацетузумаб, HLL1, huN901-DM1, атипримод, натализумаб, борте-зомиб, карфилзомиб, маризомиб, танеспимицин, саквинавира мезилат, ритонавир, нелфинавира мезилат, индинавира сульфат, белинонат, панобинонат, мапатумумаб, лексатмумаб, дуланермин, АВТ-737, об-лимерсен, плитидепсин, талмапимод, P276-00, энзастаурин, типифарниб, перифозин, иматиниб, дазати-ниб, леналидомид, талидомид, симвастатин, цеlexоксиф, базедоксифен, AZD4547, рилотумумаб, оксали-платин (Eloxatin), PD0332991, рибоциклиб (LEE011), амебациклиб (LY2835219), HDM201, фулвестрант (Faslodex), экземестан (Aromasin), PIM447, руксолитиниб (INC424), BGJ398, нецитумумаб, пеметрексед (Alimta) и рамуцирумаб (IMC-1121B).

В одном варианте выполнения изобретения эффективное количество формы В соединения 2 вводят в комбинации с эффективным количеством эверолимуса (Afinitor) для лечения рака молочной железы.

В одном варианте выполнения изобретения эффективное количество формы В соединения 2 вводят в комбинации с эффективным количеством эверолимуса (Afinitor) для лечения HR+, HER2- рака молочной железы.

В одном варианте выполнения изобретения эффективное количество формы В соединения 2 вводят в комбинации с эффективным количеством эверолимуса (Afinitor) для лечения рака поджелудочной железы.

В одном варианте выполнения изобретения эффективное количество формы В соединения 2 вводят в комбинации с эффективным количеством эверолимуса (Afinitor) для лечения рака желудочно-кишечного тракта.

В одном варианте выполнения изобретения эффективное количество формы В соединения 2 вводят в комбинации с эффективным количеством эверолимуса (Afinitor) для лечения рака легкого.

В одном варианте выполнения изобретения эффективное количество формы В соединения 2 вводят в комбинации с эффективным количеством эверолимуса (Afinitor) для лечения почечно-клеточного рака.

В одном варианте выполнения изобретения эффективное количество формы В соединения 2 вводят в комбинации с эффективным количеством эверолимуса (Afinitor) для лечения астроцитомы, включая субэпендимальную гигантоклеточную астроцитому.

В одном варианте выполнения изобретения эффективное количество формы В соединения 2 вводят в комбинации с эффективным количеством фулвестранта (Faslodex) для лечения рака молочной железы.

В одном варианте выполнения изобретения эффективное количество формы В соединения 2 вводят в комбинации с эффективным количеством фулвестранта (Faslodex) для лечения HR+, HER2- рака молочной железы.

В одном варианте выполнения изобретения эффективное количество формы В соединения 2 вводят в комбинации с эффективным количеством рамуцирумаба для лечения аденокарциномы.

В одном варианте выполнения изобретения эффективное количество формы В соединения 2 вводят в комбинации с эффективным количеством рамуцирумаба для лечения немелкоклеточного рака легкого.

В одном варианте выполнения изобретения эффективное количество формы В соединения 2 вводят в комбинации с эффективным количеством рамуцирумаба для лечения колоректального рака.

В одном варианте выполнения изобретения эффективное количество формы В соединения 2 вводят в комбинации с эффективным количеством рибоциклиба (Kisqali) для лечения рака молочной железы.

В одном варианте выполнения изобретения эффективное количество формы В соединения 2 вводят в комбинации с эффективным количеством рибоциклиба (Kisqali) для лечения HR+ и HER2- рака молочной железы.

В одном аспекте настоящего изобретения соединение, описанное в настоящем документе, можно комбинировать по меньшей мере с одним ингибитором IDH1 или IDH2.

В одном варианте выполнения изобретения эффективное количество формы В соединения 2 вводят в комбинации с эффективным количеством мезилата эназидениба (Idhifa) для лечения острого миелоидного лейкоза.

В одном аспекте настоящего изобретения соединение, описанное в настоящем документе, можно комбинировать по меньшей мере с одним ингибитором тирозинкиназы фактора роста фибробластов (FGFR). В одном варианте выполнения изобретения эффективное количество формы В соединения 2 вводят в комбинации с эффективным количеством эрдафитиниба для лечения рака уротелия, включая метастатический рак уротелия.

В одном аспекте настоящего изобретения соединение, описанное в настоящем документе, можно комбинировать по меньшей мере с одним ингибитором ERK.

В одном варианте выполнения изобретения эффективное количество формы В соединения 2 вводят в комбинации с эффективным количеством SCH772984 для лечения меланомы, включая BRAF-мутантную меланому или NRAS-мутантную меланому.

В одном варианте выполнения изобретения эффективное количество формы В соединения 2 вводят в комбинации с эффективным количеством уликсертиниба для лечения меланомы, включая увеальную меланому.

В одном варианте выполнения изобретения эффективное количество формы В соединения 2 вводят в комбинации с эффективным количеством уликсертиниба для лечения рака поджелудочной железы.

В одном аспекте настоящего изобретения соединение, описанное в настоящем документе, можно комбинировать по меньшей мере с одним иммуносупрессантом. Иммуносупрессант предпочтительно выбирается из группы, состоящей из: ингибитора кальциневрина, напр., циклоспорина или аскомицина, напр., Циклоспорина А (NEORAL®), FK506 (такролимуса), пимекролимуса, ингибитора mTOR, напр., рапамицина или его производного, напр., сиролимуса (RAPAMUNE®), эверолимуса (Certican®), темсиролимуса, зотаролимуса, биолимуса-7, биолимуса-9, рапалога, напр., ридафоролимуса, азатиоприна, кампата 1H, модулятора рецептора S1P, напр., финголимода или его аналога, антитела против IL-8, микофеноловой кислоты или ее соли, напр., натриевой соли, или ее пролекарства, напр., микофенолята мофетила (CELLCEPT®), OKT3 (ORTHOCLONE OKT3®), преднизона, ATGAM®, THYMOGLOBULIN®, бреквинара натрия, OKT4, T10B9.A-3A, 33B3.1, 15-деоксиспергуалина, тресперимуса, лефлуномида Arava®, CTLAI-Ig, анти-CD25, анти-IL2R, базиликсимаба (SIMULECT®), даклизумаба (ZENAPAX®), мизорбина, метотрексата, дексаметазона, ISAtx-247, SDZ ASM 981 (пимекролимуса, Elidel®), CTLA41g (абатацепт), белатацепта, LFA31g, этанерцепта (продается под названием Enbrel® от Immunex), адалимумаба (Humira®), инфликсимаба (Remicade®), антитела против LFA-1, натализумаба (Antegren®), энлимомаба, гавилимомаба, антитимоцитарного иммуноглобулина, сиплизумаба, алефацепта эфализумаба, пентазы, месалазина, асакола, фосфата кодеина, бенорилата, фенобуфена, напрозина, диклофенака, этодолака и индометацина, аспирина и ибупрофена.

В определенных вариантах выполнения изобретения соединение, описанное в настоящем документе, вводят субъекту до лечения другим химиотерапевтическим агентом, во время лечения другим химиотерапевтическим агентом, после введения другого химиотерапевтического агента или их комбинации.

В некоторых вариантах выполнения изобретения эффективное количество выделенной формы В соединения 2 может быть введено субъекту таким образом, что другое химиотерапевтическое средство можно вводить либо в более высоких дозах (повышенная интенсивность химиотерапевтической дозы), либо более часто (повышенная плотность химиотерапевтической дозы). Плотная по дозам химиотерапия - это план химиотерапевтического лечения, в котором лекарственные средства назначаются с меньшим временем между процедурами, чем в стандартном химиотерапевтическом плане введения. Интенсивность химиотерапевтической дозы представляет собой единичную химиотерапевтическую дозу, вводи-

мую в единицу времени. Интенсивность дозы может быть увеличена или уменьшена путем изменения введенной дозы, временного интервала введения или обоих.

В одном варианте выполнения изобретения соединения, описанные в настоящем документе, могут вводиться в согласованной схеме с другим агентом, таким как не повреждающий ДНК, нацеливаемый противоопухолевый агент или агент гематопозитического фактора роста. Недавно сообщалось, что несвоевременное введение гематопозитических факторов роста может иметь серьезные побочные эффекты. Например, применение семейства факторов роста ЕРО связывали с артериальной гипертензией, мозговыми конвульсиями, гипертонической энцефалопатией, тромбоэмболией, дефицитом железа, гриппоподобными синдромами и венозным тромбозом. Семейство факторов роста G-CSF связывали с увеличением и разрывом селезенки, респираторным дистресс-синдромом, аллергическими реакциями и серповидно-клеточными осложнениями. Как таковой, в одном варианте выполнения изобретения применение соединений или способов, описанных в настоящем документе, комбинируют с применением гематопозитических факторов роста, включая, но не ограничиваясь ими, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF, например, продается под названиями Neupogen (филграстин), Neulasta (пэг-филграстин) или ленограстин), гранулоцитарно-макрофаговый колониестимулирующий фактор (GM-CSF, например, продается под названиями молграмостим и сарграмостим (Лейкин)), M-CSF (макрофаговый колониестимулирующий фактор), тромбопоэтин (фактор роста мегакариоцитов (MGDF), например, продается под названиями Romiplostim и Eltrombopag) интерлейкин (IL)-12, интерлейкин-3, интерлейкин-11 (ингибирующий адипогенез фактор или опрелвекин), SCF (фактор стволовых клеток, стальной фактор, кит-лиганд или KL) и эритропоэтин (ЕРО) и их производные (продается, например, как эпоэтин-а под названиями Darbopoetin, Eporcept, Nanokine, Eporfit, Epogin, Eprex и Procrit; эпоэтин-β, продается, например, под названиями NeoRecormon, Recormon и Micera), эпоэтин-дельта (продается, например, под названием Dynepo), эпоэтин-омега (продается, например, под названием Eporax), эпоэтин-зета (продается, например, под названиями Silapo и Reacrit), а также, например, Eporcept, EPOTrust, Erypro Safe, Repoeitin, Vintor, Eporfit, Erykine, Wepox, Espogen, Relipoeitin, Shanpoietin, Zygor и EPIAO). В одном варианте выполнения изобретения эффективное количество выделенной формы В соединения 2 вводят до введения гематопозитического фактора роста. В одном варианте выполнения изобретения введение гематопозитического фактора роста рассчитано таким образом, чтобы влияние соединения на HSPC ослабло. В одном варианте выполнения изобретения фактор роста вводят по меньшей мере через 20 ч после введения соединения, описанного в настоящем документе.

При желании субъекту могут быть введены множественные дозы соединения, описанного в настоящем документе. Альтернативно субъекту может быть дана единичная доза соединения, описанного в настоящем документе.

В одном аспекте изобретения соединение, раскрытое в настоящем документе, может быть введено с преимуществом в комбинации с любой схемой лечения, включая лучевую терапию, химиотерапию или другие терапевтические агенты. В дополнительных вариантах выполнения изобретения соединения, раскрытые в настоящем документе, могут быть введены с преимуществом в комбинации с терапевтическими агентами, направленными на аутоиммунные расстройства.

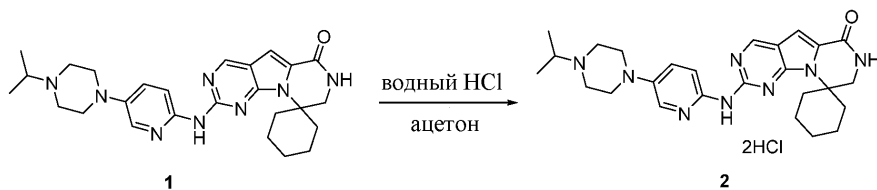
В альтернативном варианте выполнения изобретения формы А, С, D, E, G или H Соединения 2 вводят в комбинации, описанной выше, вместо формы В соединения 2 для лечения хозяина, как правило, человека, с выбранным раком, опухолью, гиперпролиферативным состоянием или воспалительным или иммунным расстройством.

Примеры

Пример 1. Превращение соединения 1 в его HCl-аналог, соединение 2.

Репрезентативный синтез соединения 2 представлен на схеме 1.

Схема 1.



Соединение 1 (0,9 кг, 1,9 моль (1 экв.)) загружали в колбу на 22 л и растворяли в водном 2 М растворе соляной кислоты (3,78 л). Раствор нагревали до $50 \pm 5^\circ\text{C}$, перемешивали в течение 30 мин и полученную смесь фильтровали через Celite (альтернативно, раствор можно фильтровать через встроенный фильтр 0,45 мкм), получая соединение 2. Колбу ополаскивали 0,1 М раствором соляной кислоты, чтобы собрать любое дополнительное количество соединения 2. Соединение 2 затем нагревали до $50 \pm 5^\circ\text{C}$, медленно добавляя ацетон (6,44 л). Раствор перемешивали при $50 \pm 5^\circ\text{C}$ в течение 30 мин, температуру снижали до $20 \pm 5^\circ\text{C}$ и продолжали перемешивание в течение 2 ч. Твердые вещества собирали фильтрацией, промывали ацетоном и сушили с получением 820,90 г соединения 2 (выход 82,1%). В одном варианте выполнения изобретения вместо ацетона используется этанол.

Пример 2. Морфологические формы соединения 2.

Одиннадцать уникальных рентгенограмм XRPD (форма А-форма К) соединения 2 были получены в экспериментах по кристаллизации и суспендированию с использованием различных растворителей. Условия и результаты XRPD для этих экспериментов по кристаллизации приведены в табл. 1-4. Кристаллизация в одном растворителе (табл. 1) приводила к слабым кристаллическим формам или форме А. Кристаллизация в бинарном растворителе с использованием воды (табл. 2) и MeOH (табл. 3) в качестве основного растворителя приводила к слабым кристаллическим формам и форме А, форме В, форме F, форме G и форме Н. Твердые вещества, извлеченные из экспериментов с суспензией после одного и семи дней уравнивания (табл. 4), были проанализированы с помощью XRPD для определения кристаллической формы, а через семь дней наблюдали форму А, форму В, форму С, форму D и форму Е. На фиг. 1 показаны рентгенограммы XRPD формы А, формы В и формы С. На фиг. 2 показаны рентгенограммы XRPD формы D, формы Е и формы F. На фиг. 3 показаны рентгенограммы XRPD формы G и формы Н.

Таблица 1. Условия и результаты кристаллизации с одним растворителем

Растворитель	Объем (мл)	Темп. (°C)	Охлаждение	Осаждение/Выделение	XRPD
Вода	2,0	60	Медленное (20°C/ч)	Турбидное/Вып.	Низкая
MeOH	0,5	60	Медленное (20°C/ч)	ppt/фильтр	А
EtOH	4,0	60	Медленное (20°C/ч)	ppt/фильтр	А
1-PrOH	4,0	60	Медленное (20°C/ч)	ppt/фильтр	Низкая кристалличность
1-BuOH	4,0	60	Медленное (20°C/ч)	ppt/фильтр	А
Вода	2,0	60	Быстрое Охлаждение (4°C)	Турбидное/Вып.	Низкая кристалличность
MeOH	0,5	60	Быстрое Охлаждение (4°C)	ppt/фильтр	Низкая кристалличность
EtOH	4,0	60	Быстрое Охлаждение (4°C)	ppt/фильтр	А
1-PrOH	4,0	60	Быстрое Охлаждение (4°C)	ppt/фильтр	Низкая кристалличность
1-BuOH	4,0	60	Быстрое Охлаждение (4°C)	ppt/фильтр	Низкая кристалличность

Таблица 2. Кристаллизация с бинарным растворителем с использованием воды в качестве основного растворителя

Основной Растворитель /Об. (мл)	Темп. (°C)	Охлаждение	Антирастворитель/Об. (мл)	Осаждение/Выделение	XRPD
Вода/0,5	60,0	Быстрое Охлаждение (4°C)	EtOH/5,0	Чистое/Вып.	Низкая кристалличность
Вода/0,5	60,0	Быстрое Охлаждение (4°C)	n-PrOH/5,0	Чистое/Вып.	Низкая кристалличность
Вода/0,5	60,0	Быстрое Охлаждение (4°C)	IPA/5,0	ppt/фильтр	G
Вода/0,5	60,0	Быстрое Охлаждение (4°C)	MeCN/5,0	ppt/фильтр	Низкая кристалличность
Вода/0,5	60,0	Быстрое Охлаждение (4°C)	THF/3,0	ppt/фильтр	Низкая кристалличность

Вода/0,5	60,0	Быстрое Охлаждение (4°C)	Ацетон/3,5	ppt/фильтр	G
Вода/0,5	60,0	Медленное Охлаждение (20°C/ч)	EtOH/5,0	Чистое/Вып.	Низкая кристалличность
Вода/0,5	60,0	Медленное Охлаждение (20°C/ч)	n-PrOH/5,0	Чистое/Вып.	H
Вода/0,5	60,0	Медленное Охлаждение (20°C/ч)	IPA/5,0	ppt/фильтр	B
Вода/0,5	60,0	Медленное Охлаждение (20°C/ч)	MeCN/5,0	ppt/фильтр	A
Вода/0,5	60,0	Медленное Охлаждение (20°C/ч)	THF/3,0	ppt/фильтр	G
Вода/0,5	60,0	Медленное Охлаждение (20°C/ч)	Ацетон/3,5	ppt/фильтр	B

Таблица 3. Кристаллизация с бинарным растворителем с использованием
MeOH в качестве основного растворителя

Основной Растворитель /Об. (мл)	Темп. (°C)	Охлаждение	Антираство ритель/Об. (мл)	Осаждение/ Выделение	XRPD
MeOH/0,5	60,0	Быстрое Охлаждение (4°C)	EtOH/5,0	ppt/фильтр	A
MeOH/0,5	60,0	Быстрое Охлаждение (4°C)	n-PrOH/5,0	ppt/фильтр	Низкая кристалличность
MeOH/0,5	60,0	Быстрое Охлаждение (4°C)	IPA/2,5	ppt/фильтр	F

MeOH/0,5	60,0	Быстрое Охлаждение (4°C)	n-BuOH/5,0	ppt/фильтр	Низкая кристалличность
MeOH/0,5	60,0	Быстрое Охлаждение (4°C)	MeCN/2,5	ppt/фильтр	A
MeOH/0,5	60,0	Быстрое Охлаждение (4°C)	THF/0,5	ppt/фильтр	A
MeOH/0,5	60,0	Быстрое Охлаждение (4°C)	2-MeTHF/0,1	ppt/фильтр	A
MeOH/0,5	60,0	Быстрое Охлаждение (4°C)	EtOAc/0,2	ppt/фильтр	Низкая кристалличность
MeOH/0,5	60,0	Быстрое Охлаждение (4°C)	IPAc/0,1	ppt/фильтр	A
MeOH/0,5	60,0	Быстрое Охлаждение (4°C)	Ацетон/0,5	ppt/фильтр	A
MeOH/0,5	60,0	Медленное Охлаждение (20°C/ч)	MEK/0,2	ppt/фильтр	A
MeOH/0,5	60,0	Медленное Охлаждение (20°C/ч)	MIBK/0,1	ppt/фильтр	Низкая кристалличность
MeOH/0,5	60,0	Медленное Охлаждение (20°C/ч)	DCM/5,0	Чистое/Вып.	A
MeOH/0,5	60,0	Медленное Охлаждение (20°C/ч)	Толуол/1,5	ppt/фильтр	A
MeOH/0,5	60,0	Медленное Охлаждение (20°C/ч)	MTBE/0,1	ppt/фильтр	A

MeOH/0,5	60,0	Медленное Охлаждение (20°C/ч)	EtOH/5,0	ppt/фильтр	Низкая кристалличность
MeOH/0,5	60,0	Медленное Охлаждение (20°C/ч)	n-PrOH/5,0	ppt/фильтр	Низкая кристалличность
MeOH/0,5	60,0	Медленное Охлаждение (20°C/ч)	IPA/2,5	ppt/фильтр	А
MeOH/0,5	60,0	Медленное Охлаждение (20°C/ч)	n-BuOH/5,0	ppt/фильтр	Низкая кристалличность
MeOH/0,5	60,0	Медленное Охлаждение (20°C/ч)	MeCN/2,5	ppt/фильтр	Низкая кристалличность
MeOH/0,5	60,0	Медленное Охлаждение (20°C/ч)	THF/0,5	ppt/фильтр	Низкая кристалличность
MeOH/0,5	60,0	Медленное Охлаждение (20°C/ч)	2-MeTHF/0,1	ppt/фильтр	А
MeOH/0,5	60,0	Медленное Охлаждение (20°C/ч)	EtOAc/0,2	ppt/фильтр	А
MeOH/0,5	60,0	Медленное Охлаждение (20°C/ч)	IPAc/0,1	ppt/фильтр	А
MeOH/0,5	60,0	Медленное Охлаждение (20°C/ч)	Ацетон/0,5	ppt/фильтр	Низкая кристалличность

MeOH/0,5	60,0	Медленное Охлаждение (20°C/ч)	МЕК/0,2	ppt/фильтр	А
MeOH/0,5	60,0	Медленное Охлаждение (20°C/ч)	МІВК/0,1	ppt/фильтр	А
MeOH/0,5	60,0	Медленное Охлаждение (20°C/ч)	DCM/5,0	Чистое/Вып.	А
MeOH/0,5	60,0	Медленное Охлаждение (20°C/ч)	Толуол/1,5	ppt/фильтр	Низкая кристалличность
MeOH/0,5	60,0	Медленное Охлаждение (20°C/ч)	MTBE/0,1	ppt/фильтр	А

Таблица 4. Эксперименты с суспензией соединения 2

Растворитель	Об. Растворителя (мл)	Метод	Временная точка (1 день) XRPD	Временная точка (7 дней) XRPD
IPA	1,0	Перемешивание при КТ	А	F
MeCN	1,0	Перемешивание при КТ	D	D
THF	1,0	Перемешивание при КТ	Низкая кристалличность	E
2-MeTHF	1,0	Перемешивание при КТ	Низкая кристалличность	B
EtOAc	1,0	Перемешивание при КТ	А	C

IPAc	1,0	Перемешивание при КТ	А с дополнительным пиком	В
Ацетон	1,0	Перемешивание при КТ	Е	В
МЕК	1,0	Перемешивание при КТ	Низкая кристалличность	В
МІВК	1,0	Перемешивание при КТ	Е	В
Толуол	1,0	Перемешивание при КТ	Е	В
MTBE	1,0	Перемешивание при КТ	А	В
н-Гептан	1,0	Перемешивание при КТ	А	А
ц-Гексан	1,0	Перемешивание при КТ	А	А

Пример 2. Характеризация морфологических форм соединения 2.

Сводка характеристических данных всех выделенных форм соединения 2 приведена в табл. 5. Формы А, В и D были оценены как твердые формы.

Таблица 5. Характеристические данные морфологических форм соединения

Картин- на XRPD	Возможная Форма	DSC (°C)	TGA (потеря мас.)	1H ЯМР (DMCO-d ₆)	%Cl (API:HCl)
А	Гидрат	Эндотермы при 110,3, 275,6, 344,8	5,7 %мас. потеря при 66,0°C, 5,4 %мас. потеря при 215,5°C, 6,2 %мас. потеря при 314,0°C	Содержит воду	11,1% (1:1,67)*

В	Гидрат	Эндотермы при 105,2, 220,8, 265,6, 350,6	5,1 %мас. потеря при 60,9°C, 7,2 %мас. потеря при 198,3°C, 7,8 %мас. потеря при 319,6°C	Содержит воду и остаточный растворитель	11,90% (1:1,81)
С	EtOAc сольват	Эндотермы при 95,1, 235,6, 257,8, 344,6	1,6 %мас. потеря при 72,9°C, 5,1 %мас. потеря при 192,0°C, 0,9 %мас. потеря при 223,4°C, 6,9 %мас. потеря при 306,7°C	Содержит воду и EtOAc как остаточный растворитель	Не определено
Д	Гидрат	Эндотермы при 108,3, 266,1, 347,0	6,0 %мас. потеря при 68,8°C, 6,0 %мас. потеря при 207,6°C, 3,6 %мас. потеря при 304,9°C, 6,6 %мас. потеря при 324,7°C	Содержит воду и остаточный растворитель	12,23% (1:1,87)
Е	Ацетон сольват	Эндотермы при 70,3, 275,2, 345,9 Экзотерма при 220,0	1,0 %мас. потеря при 41,9°C, 1,1 %мас. потеря при 61,5°C, 1,0 %мас. потеря при 93,2°C, 5,0 %мас. потеря при 211,6°C, 5,6 %мас. потеря при 308,5°C	Содержит воду и ацетон как остаточный растворитель	Не определено

F	Нестабильный гидрат	Эндотермы при 73,2, 214,5, 303,4, 329,7 Экзотерма при 277,8	8,0 %мас. потеря при 43,7°C, 2,1 %мас. потеря при 190,7°C, 7,6 %мас. потеря при 308,8°C	Содержит воду	Не определено
G	Ангидрат	Эндотермы при 81,8, 120,8, 268,2, 347,9	4,5 %мас. потеря при 47,2°C, 3,1 %мас. потеря при 86,6°C, 4,5 %мас. потеря при 213,3°C, 4,6 %мас. потеря при 311,2°C	Содержит воду	Не определено
H	<i>n</i> -PrOH сольват	Эндотермы при 110,5, 225,6, 274,5, 346,3	1,9 %мас. потеря при 45,6°C, 4,6 %мас. потеря при 71,9°C, 1,8 %мас. потеря при 187,9°C, 2,2 %мас. потеря при 222,1°C, 3,0 %мас. потеря при 303,0°C, 2,2 %мас. потеря при 325,2°C	Содержит воду и <i>n</i> -PrOH как остаточный растворитель	Не определено

В одном варианте выполнения изобретения форма А характеризуется по меньшей мере одним пиком XRPD при $7,4\pm 0,2^\circ$, $9,0\pm 0,2^\circ$ или $12,3\pm 0,2^\circ$ 2-тета. В одном варианте выполнения изобретения форма В характеризуется по меньшей мере одним пиком XRPD при $6,4\pm 0,2^\circ$ или $9,5\pm 0,2^\circ$ 2-тета. В одном варианте выполнения изобретения форма С характеризуется по меньшей мере одним пиком XRPD при $5,3\pm 0,2^\circ$ или $7,2\pm 0,2^\circ$ 2-тета. В одном варианте выполнения изобретения форма D характеризуется по меньшей мере одним пиком XRPD при $5,6\pm 0,2^\circ$ или $8,2\pm 0,2^\circ$ 2-тета. В одном варианте выполнения изобретения форма E характеризуется по меньшей мере одним пиком XRPD при $5,5\pm 0,2^\circ$ или $6,7\pm 0,2^\circ$ 2-тета. В одном варианте выполнения изобретения форма E характеризуется по меньшей мере одним пиком XRPD при $5,5\pm 0,2^\circ$ или $6,7\pm 0,2^\circ$ 2-тета. В одном варианте выполнения изобретения форма F характеризуется пиком XRPD при $7,2\pm 0,2^\circ$ 2-тета. В одном варианте выполнения изобретения форма G характеризуется пиком XRPD при $6,7\pm 0,2^\circ$ 2-тета. В одном варианте выполнения изобретения форма H характеризуется пиком XRPD при $6,6\pm 0,2^\circ$ 2-тета.

Пример 3. Эксперименты по динамической сорбции паров формы А, формы В и формы D.

Эксперименты по динамической сорбции паров проводились с формой А, формой В и формой D. В табл. 6 представлены результаты эксперимента DVS.

Таблица 6. Данные по сорбции влаги формами А, В и D

XRPD (до DVS)	изменение %мас. при 60% ОВ	изменение %мас. при 90% ОВ	XRPD (после DVS)
Форма А	14,9	15,8	Форма К
Форма В	5,8	5,9	Форма В
Форма D	4,4	17,0	Форма К

Форма А оказалась нестабильной в эксперименте по сорбции влаги. Материал адсорбировал 14,9 мас.% влаги при 60% ОВ и 15,8 мас.% при 90% ОВ. После эксперимента по сорбции влаги образец был высушен при 60°C и 0% ОВ, и результат анализа XRPD высушенного образца показал новую форму (форму К). Анализ DVS формы А показан на фиг. 4А. Форма D также оказалась нестабильной в эксперименте по сорбции влаги. Материал адсорбировал 4,4 мас.% влаги при 60% ОВ и 17,0 мас.% при 90% ОВ. После эксперимента по сорбции влаги образец был высушен при 60°C и 0% ОВ, и результат анализа XRPD сухого образца показал форму К. Анализ DVS формы D показан на фиг. 4В.

В отличие от формы А и формы D, форма В была стабильной в эксперименте по сорбции влаги. Материал адсорбировал 5,8 мас.% влаги при 60% ОВ и 5,9 мас.% при 90% ОВ. После сушки при 60°C и 0% ОВ в течение двух часов рентгенограмма XRPD осталась неизменной, как форма В. Анализ DVS формы В показан на фиг. 4С.

На фиг. 5А представлено сравнение рентгенограммы XRPD формы А до анализа DVS и новой рентгенограммы (форма К), полученной в результате DVS. На фиг. 5В представлено сравнение рентгенограммы XRPD формы D до DVS и рентгенограммы (формы К), полученной после DVS.

Пример 4. Исследование стабильности форм А, В и D при термическом стрессе

Формы А, В и D хранились в сушильном шкафу при температуре 60°C в течение 7 дней. Никаких изменений в рентгенограмме XRPD не наблюдалось для формы В или формы D. В конце исследования стабильности была обнаружена новая рентгенограмма для формы А, однако после достижения равновесия в течение трех дней при комнатной температуре XRPD новой формы показал, что она перешла обратно в форму А. На фиг. 6 сравниваются рентгенограммы XRPD формы А, формы В и формы D с эталонным материалом. На фиг. 6 также показана новая рентгенограмма, которая возникла в результате воздействия на форму А термического стресса, и рентгенограмма формы А, которая возникла после трех дополнительных дней при комнатной температуре.

Пример 5. Процедуры перекристаллизации для получения формы В из соединения 2.

Были проведены исследования по перекристаллизации для определения процедуры улучшения хроматографической чистоты. Все процедуры перекристаллизации в табл. 7 включали растворение соединения 2 в концентрированной HCl и затем добавление антирастворителя ацетона. Различия в процессах неуловимы, но важны с точки зрения их результатов.

Процесс перекристаллизации 1: соединение 1 загружали в колбу или реактор подходящего размера, растворяли в водном растворе соляной кислоты и нагревали до по меньшей мере 55±10°C. Раствор перемешивали в течение около 45 мин и полученную смесь фильтровали через встроенный фильтр. Ацетон добавляли при 55±10°C в течение часа и раствор перемешивали в течение около дополнительного часа. Температуру снижали до около 25±5°C, и раствор перемешивали в течение по меньшей мере 2 ч. Твердые вещества собирали фильтрацией, промывали ацетоном и сушили, получая форму В соединения 2.

Процесс перекристаллизации 2: соединение 1 загружали в колбу или реактор подходящего размера, растворяли в водном растворе соляной кислоты и нагревали до по меньшей мере 55±10°C. Раствор перемешивали в течение около 45 мин и полученную смесь фильтровали через встроенный фильтр. Температуру снижали до около 25±5°C и раствор перемешивали в течение по меньшей мере 2 ч. Ацетон добавляли при 25±5°C в течение часа и раствор перемешивали в течение дополнительных двух часов. Твердые вещества собирали фильтрацией, промывали ацетоном и сушили, получая форму D соединения 2.

Процесс перекристаллизации 3: соединение 1 загружали в колбу или реактор подходящего размера, растворяли в водном растворе соляной кислоты и нагревали по меньшей мере до 55±10°C. Раствор перемешивали в течение около 45 мин и полученную смесь фильтровали через встроенный фильтр. Температуру снижали до около 25±5°C и раствор перемешивали в течение по меньшей мере 2 ч. Твердые вещества собирали фильтрацией, промывали ацетоном и сушили, получая форму D соединения 2.

Таблица 7. Влияние процедур кристаллизации на удаление хроматографических примесей из соединения 1

		Процесс Перекр. 1	Процесс Перекр. 2	Процесс Перекр. 3
RRT	% площади	% площади	% площади	% площади
1,11	1,13	1,11	0,87	0,27
1,37	0,14	0,15	0,13	ND
1,62	0,14	ND	0,13	ND

При проведении экспериментов, представленных в табл. 7, было обнаружено, что не все процессы перекристаллизации приводили к предпочтительной твердой форме, форме В. В частности, процессы перекристаллизации 2 и 3 приводят к другой форме твердого состояния (предполагаемая форма D), тогда как перекристаллизация 1 воспроизводимо обеспечивает форму В. В одном варианте выполнения изобретения соединение 2 преобразуется в форму D с помощью процедуры перекристаллизации 2 и 3, а

форма D преобразуется в форму В с помощью процесса перекристаллизации 1.

Пример 6. Анализ XRPD соединения 2, морфологическая форма В.

Рентгенограмма XRPD формы В была получена с помощью дифрактометра PANalytical X'Pert PRO MPD с использованием падающего пучка Cu-излучения, полученного с использованием длинного источника с тонкой фокусировкой Optix. Эллиптически градуированное многослойное зеркало использовалось для фокусировки рентгеновских лучей Cu K α через образцы и на детектор. Перед анализом был проанализирован образец кремния (NIST SRM 640e), чтобы убедиться, что наблюдаемое положение пика Si 111 соответствует положению, сертифицированному NIST. Образец был помещен между пленками толщиной 3 мкм и проанализирован в геометрии пропускания. Для минимизации фона, создаваемого воздухом, были использованы поглотитель пучка, короткое отсеивающее удлинение и отсеивающее лезвие ножа. Щели Соллера для падающего и дифрагированного пучков использовались для минимизации расширения от осевой расходимости. Дифракционные рентгенограммы были получены с использованием сканирующего чувствительного к положению детектора (X'Celerator), расположенного в 240 мм от образцов, и программного обеспечения Data Collector v. 2.2b. Параметры сбора данных для каждой рентгенограммы отображаются над изображением в разделе Данные этого отчета, включая щель расхождения (DS) перед зеркалом.

Рентгенограмма XRPD чистой формы В вместе с индексирующим раствором показана на фиг. 7. Рентгенограмма XRPD чистой формы В демонстрировала острые пики, указывающие на то, что образец состоял из кристаллического материала. Допустимые положения пиков из индексирующего раствора XRPD:

6,5, 8,1, 9,4, 9,6, 10,2, 10,6, 11,2, 12,2,
12,9, 13,0, 13,3, 13,4, 14,0, 14,4, 14,6, 15,0, 15,9, 16,2, 16,4, 16,5, 16,8, 18,1, 18,4, 18,5, 18,6,
18,6, 18,9, 19,1, 19,2, 19,3, 19,4, 19,5, 19,6, 19,7, 19,8, 19,9, 20,4, 20,6, 21,3, 21,4, 21,8, 22,0,
22,2, 22,3, 22,4, 22,5, 22,8, 23,0, 23,1, 23,4, 23,8, 24,1, 24,2, 24,3, 24,4, 24,5, 24,6, 25,4, 25,6,
25,7, 25,9, 26,0, 26,1, 26,3, 26,4, 26,5, 26,6, 26,7, 26,8, 26,9, 27,2, 27,3, 27,5, 27,6, 27,7, 27,9,
28,3, 28,4, 28,5, 28,7, 28,9, 29,0, 29,1, 29,3, 29,4, 29,5, 29,6, 29,7, 29,8, 29,9, 30,0, 30,3, 30,4,
30,5, 30,6, 30,7, 30,9, 31,2, 31,5, 31,6, 31,7, 31,8, 31,9, 32,0, 32,2, 32,3, 32,4, 32,5, 32,6, 32,7,
32,8, 33,1, 33,2, 33,3, 33,6, 33,7, 33,8, 34,0, 34,1, 34,2, 34,3, 34,6, 34,7, 34,8, 35,0, 35,2, 35,3,
35,5, 35,6, 35,9, 36,0, 36,2, 36,5, 36,6, 36,7, 36,8, 36,9, 37,1, 37,2, 37,3, 37,4, 37,5, 37,6, 37,7,
37,8, 37,9, 38,2, 38,3, 38,4, 38,5, 38,6, 38,7, 38,8, 38,9, 39,0, 39,1, 39,2, 39,3, 39,4, 39,5, 39,6,
39,7, 39,8, 39,9 и 40,0 °2 θ .

Например, XRPD формы В может быть проиндексирован следующим образом:

6,47,
8,08, 9,42, 9,59, 10,18, 10,62, 11,22, 12,17, 12,91, 12,97, 13,27, 13,37, 14,03, 14,37, 14,63, 15,02,
15,93, 16,20, 16,35, 16,43, 16,47, 16,81, 18,10, 18,35, 18,41, 18,50, 18,55, 18,60, 18,91, 19,11,
19,15, 19,24, 19,34, 19,43, 19,51, 19,61, 19,65, 19,76, 19,85, 19,90, 20,44, 20,61, 21,34, 21,43,
21,84, 21,95, 22,17, 22,28, 22,30, 22,33, 22,44, 22,54, 22,76, 22,81, 22,97, 23,00, 23,11, 23,42,

23,80, 24,11, 24,22, 24,34, 24,38, 24,40, 24,48, 24,56, 24,57, 25,40, 25,56, 25,57, 25,59, 25,72, 25,74, 25,94, 25,99, 26,11, 26,28, 26,29, 26,37, 26,51, 26,58, 26,61, 26,73, 26,81, 26,92, 27,15, 27,19, 27,23, 27,31, 27,49, 27,57, 27,61, 27,71, 27,88, 27,94, 28,27, 28,41, 28,53, 28,71, 28,74, 28,86, 28,94, 28,98, 29,03, 29,06, 29,08, 29,25, 29,30, 29,38, 29,51, 29,57, 29,61, 29,70, 29,73, 29,75, 29,90, 29,95, 30,31, 30,38, 30,42, 30,54, 30,55, 30,66, 30,73, 30,85, 30,87, 30,89, 31,23, 31,51, 31,55, 31,61, 31,70, 31,76, 31,77, 31,80, 31,81, 31,82, 31,82, 31,90, 31,91, 31,95, 32,17, 32,21, 32,23, 32,25, 32,36, 32,37, 32,43, 32,53, 32,54, 32,56, 32,61, 32,73, 32,80, 32,82, 33,05, 33,13, 33,17, 33,22, 33,28, 33,30, 33,60, 33,65, 33,71, 33,76, 33,77, 33,99, 34,01, 34,01, 34,05, 34,10, 34,17, 34,29, 34,55, 34,60, 34,62, 34,63, 34,68, 34,75, 34,76, 35,03, 35,16, 35,19, 35,21, 35,25, 35,31, 35,46, 35,61, 35,63, 35,85, 35,86, 35,90, 35,97, 36,19, 36,45, 36,56, 36,58, 36,67, 36,68, 36,70, 36,71, 36,77, 36,85, 36,87, 36,90, 37,09, 37,19, 37,27, 37,28, 37,29, 37,32, 37,33, 37,37, 37,38, 37,48, 37,48, 37,50, 37,51, 37,54, 37,61, 37,64, 37,65, 37,68, 37,69, 37,71, 37,74, 37,74, 37,76, 37,81, 37,83, 37,93, 37,94, 38,15, 38,19, 38,32, 38,36, 38,39, 38,46, 38,59, 38,63, 38,69, 38,76, 38,79, 38,85, 38,87, 38,88, 38,96, 38,98, 39,02, 39,05, 39,19, 39,27, 39,33, 39,36, 39,39, 39,43, 39,44, 39,53, 39,53, 39,6, 39,61, 39,70, 39,71, 39,72, 39,82, 39,87, 39,9 и 39,98 °2θ.

Наблюдаемые пики для формы В включают $9,5 \pm 0,2$, $18,1 \pm 0,2$, $19,3 \pm 0,2$, $22,4 \pm 0,2$, $26,6 \pm 0,2$ и $27,7 \pm 0,2$, °2θ.

Согласованность между разрешенными положениями пиков, отмеченными столбцами, и наблюдаемыми пиками указывает на последовательное определение элементарной ячейки. Успешная индексация рентгенограммы показала, что образец состоял в основном из одной кристаллической фазы. Пространственные группы, соответствующие назначенному символу экстинкции, параметры элементарной ячейки и производные величины, приведены в табл. 8.

Таблица 8. Параметры XRPD соединения 2, форма В

Тип Браве	С-центрированная Моноклиная
a [Å]	27,719
b [Å]	9,796
c [Å]	22,221
α [град]	90
β [град]	100,16
γ [град]	90
Объем [Å ³ /ячейка]	5,939,0
Хиральные содержания	Не определено
Символ Экстинкции	C 1 с 1
Пространственная Группа(ы)	Cc (9), C2/c (15)

В одном варианте выполнения изобретения форма В характеризуется рентгенограммой XRPD, содержащей по меньшей мере два значения 2-тета, выбранных из $6,5 \pm 0,2^\circ$, $9,5 \pm 0,2^\circ$, $14,0 \pm 0,2^\circ$, $14,4 \pm 0,2^\circ$, $18,1 \pm 0,2^\circ$, $19,9 \pm 0,2^\circ$ и $22,4 \pm 0,2^\circ$. В одном варианте выполнения изобретения форма В характеризуется рентгенограммой XRPD, содержащей по меньшей мере три значения 2-тета, выбранных из $6,5 \pm 0,2^\circ$, $9,5 \pm 0,2^\circ$, $14,0 \pm 0,2^\circ$, $14,4 \pm 0,2^\circ$, $18,1 \pm 0,2^\circ$, $19,9 \pm 0,2^\circ$ и $22,4 \pm 0,2^\circ$. В одном варианте выполнения изобретения форма В характеризуется рентгенограммой XRPD, содержащей по меньшей мере четыре значения 2-тета, выбранных из $6,5 \pm 0,2^\circ$, $9,5 \pm 0,2^\circ$, $14,0 \pm 0,2^\circ$, $14,4 \pm 0,2^\circ$, $18,1 \pm 0,2^\circ$, $19,9 \pm 0,2^\circ$ и $22,4 \pm 0,2^\circ$. В одном варианте выполнения изобретения форма В характеризуется рентгенограммой XRPD, содержащей по меньшей мере пять значений 2-тета, выбранных из $6,5 \pm 0,2^\circ$, $9,5 \pm 0,2^\circ$, $14,0 \pm 0,2^\circ$, $14,4 \pm 0,2^\circ$, $18,1 \pm 0,2^\circ$, $19,9 \pm 0,2^\circ$ и $22,4 \pm 0,2^\circ$. В одном варианте выполнения изобретения форма В характеризуется рентгенограммой XRPD, содержащей по меньшей мере шесть значений 2-тета, выбранных из $6,5 \pm 0,2^\circ$, $9,5 \pm 0,2^\circ$, $14,0 \pm 0,2^\circ$, $14,4 \pm 0,2^\circ$, $18,1 \pm 0,2^\circ$, $19,9 \pm 0,2^\circ$ и $22,4 \pm 0,2^\circ$. В одном варианте выполнения изобретения форма В характеризуется рентгенограммой XRPD, содержащей значения 2-тета, выбранные из $6,5 \pm 0,2^\circ$, $9,5 \pm 0,2^\circ$,

14,0±0,2°, 14,4±0,2°, 18,1±0,2°, 19,9±0,2° и 22,4±0,2°. В одном варианте выполнения изобретения форма В характеризуется рентгенограммой XRPD, содержащей по меньшей мере значение 2-тета 9,5±0,4°.

Пример 7. Исследование стабильности формы В в течение шести и двенадцати месяцев при 25°C/60% ОВ и при 40°C/75% ОВ.

Форму В хранили при 25°C/60% ОВ в течение двенадцати месяцев и при 40°C/75% ОВ в течение шести месяцев.

В табл. 9 показаны результаты для условий хранения 25°C/60% ОВ, а в табл. 10 показаны результаты для 40°C/75% ОВ. При обоих условиях форма В имела чистоту 99,5%, и спектр XRPD соответствовал эталонному спектру в самом длинном исследуемом моменте времени.

Таблица 9. Двенадцатимесячное исследование стабильности при 25°C/60% ОВ

Исследование	Время Хранения				
	0М	3М	6М	9М	12М
Внешний вид	Желтое твердое	Желтое твердое	Желтое твердое	Желтое твердое	Желтое твердое
Влажность (%)	4,9%	4,07%	7,53%	7,29%	7,48%
XRPD	Форма В	N/A	N/A	N/A	Форма В
ВЭЖХ Чистота	99,5%	99,5%	99,5%	99,6%	99,5%

Таблица 10. Шестимесячное исследование стабильности при 40°C/75% ОВ

Исследование	Время Хранения			
	0М	1М	3М	6М
Внешний вид	Желтое твердое	Желтое твердое	Желтое твердое	Желтое твердое
Влажность (%)	4,9%	2,75%	7,47%	7,53%
XRPD	Форма В	N/A	Форма В	Форма В
ВЭЖХ Чистота	99,5%	99,5%	99,5%	99,5%

Пример 8. Преобразование неочищенного материала формы В в чистый материал формы В.

Чистая форма В была выделена из неочищенной формы В, материала, который характеризовался как содержащий остаточное количество неизвестной формы в дополнение к форме В. Различия в рентгенограммах XRPD неочищенной формы В и чистой формы В показаны на фиг. 8. (В следующих экспериментах, описанных ниже, чистая форма В является формой В, как описано в примере 6.) Рентгенограмма чистой формы В визуально похожа на рентгенограмму неочищенной формы В за исключением отсутствия пиков при углах 2-тета, равных приблизительно 4,0 и 5,6°. Как обычно при анализе XRPD существуют также различия в относительных интенсивностях пиков, которые, вероятно, обусловлены предпочтительными эффектами ориентации и/или статистики частиц.

Сначала были проведены исследования растворимости, небольшие скаутинговые эксперименты и эксперименты с условиями сушки, чтобы подтвердить условия, подходящие для превращения в чистую форму В. Характеризация TG-IR была выполнена для ряда выделенных образцов формы В. После подтверждения условий преобразование из неочищенного материала в чистый материал проводили в суспензии вода:ацетон 1:2 (об./об.) при концентрации 125 мг/мл и 30°C в течение 43 ч, как более подробно описано ниже.

Эксперименты по оценке растворимости для разработки условий,
подходящих для перекристаллизации

Оценки растворимости неочищенной формы В были предприняты в различных, преимущественно HCl кислотных, водно-ацетоновых смесях растворителей с использованием метода добавления аликвот, который включал визуальное наблюдение. Аликвоты различных растворителей или смесей разбавитель/органический растворитель добавляли к измеренным количествам неочищенной формы В с перемешиванием (обычно обработкой ультразвуком) при температуре окружающей среды до полного рас-

творения, что было оценено визуальным наблюдением. Растворимости рассчитывали на основе общего количества растворителя, использованного для получения раствора; фактическая растворимость может быть выше из-за объема используемых порций растворителя или низкой скорости растворения. Если растворение не происходило в соответствии с визуальной оценкой, значение указывалось как "<". Если растворение происходило в первой аликвоте, значение указывалось как ">". Из-за мутности полученных образцов было трудно различить эффективные оценки растворимости. В общем, неочищенная форма В показала очень ограниченную растворимость (3-7 мг/мл) в тестируемых смесях растворителей (табл. 11).

Таблица 11. Примерная растворимость неочищенной формы В

Растворитель/ Система Растворителей	Температура (°C)	Растворимость^a (мг/мл)	Наблюдение
1 М HCl:ацетон 20:80	окружающей среды	< 1	твердые частицы сохраняются
0,5 М HCl:ацетон 20:80	окружающей среды	< 1	твердые частицы сохраняются
0,1 М HCl:ацетон 20:80	окружающей среды	< 1	твердые частицы сохраняются
1 М HCl:ацетон 10:90	окружающей среды	< 1	твердые частицы сохраняются
0,5М HCl:ацетон 10:90	окружающей среды	< 1	твердые частицы сохраняются
1 М HCl:ацетон 5:95	окружающей среды	< 1	твердые частицы сохраняются
1 М HCl:ацетон 33:67	окружающей среды	2	мутный раствор
1 М HCl:ацетон 50:50	окружающей среды	4	мутный раствор
1 М HCl:ацетон 60:40	окружающей среды	4	мутный раствор
1 М HCl:ацетон 67:33	окружающей среды	6	мутный раствор
1,0 М HCl:ацетон 75:25	окружающей среды	7	мутный раствор
2,0 М HCl	окружающей среды	4	мутный раствор
5,0 М HCl	окружающей среды	3	мутный раствор
Вода	окружающей среды	< 7	твердые частицы сохраняются
Вода:ацетон 1:2	окружающей среды	3	мутный раствор
Вода:ацетон 3:1	окружающей среды	< 3	твердые частицы сохраняются
5,0 М HCl:вода 1:2	окружающей среды	7	прозрачный раствор

^aРастворимости рассчитывали на основе общего количества растворителя, использованного для получения раствора; фактические растворимости могут быть выше из-за объема используемых порций растворителя или низкой скорости растворения. Значения округлены до целого числа. Если растворение не произошло в соответствии с визуальной оценкой, значение указывается как "<". Если растворение произошло в соответствии с визуальной оценкой после добавления первой аликвоты, значение указывается как ">".

Небольшие скаутинговые эксперименты по разработке условий,
подходящих для перекристаллизации

Приблизительно 16 небольших экспериментов с суспензией проводили, варьируя концентрацию суспензии, температуру, молярную концентрацию кислоты HCl и содержание в водно-ацетоновых смесях, а также содержание воды. Суспензии неочищенной формы В готовили в данной системе растворителей при заданной расчетной концентрации при температуре окружающей среды или повышенных температурах в течение различного времени/продолжительностей. Твердые вещества выделяли вакуумной фильтрацией и подвергали анализу XRPD. Конкретные условия эксперимента подробно описаны в табл. 12, где соотношения для системы растворителей являются объемными. Суспензии в кислых водных ацетоновых смесях (образцы 1, 2 и 4) при температуре окружающей среды не смогли преобразовать неочищенную форму В в чистую форму В. На фиг. 9 сравниваются рентгенограммы XRPD образцов 1 и 4 с рентгенограммой XRPD исходного материала экспериментов, неочищенной формы В. На фиг. 9 также сравниваются образцы 1 и 4 с чистым материалом формы В, ранее охарактеризованным в примере 6.

Суспензии в кислых водно-ацетоновых смесях при повышенной температуре 50°C (образцы 3 и 5) приводят к неупорядоченному материалу с двумя размытыми низкоугловыми пиками, наводящими на мысль о потенциальной мезофазе. На фиг. 10 сравниваются рентгенограммы XRPD образцов 3 и 5 с исходным материалом экспериментов, неочищенной формой В и чистой формой В. Для целей сравнения образцы также сравнивали со вторым неочищенным образцом формы В (неочищенная форма В, образец 2 на фиг. 10). Эта вторая неочищенная форма В содержала большее количество неизвестной формы, чем неочищенная форма В, ранее описанная в примере 8. При увеличении молярной концентрации HCl от 0,1 М (образец 3) до 0,5 М (образец 5) интенсивность этих двух пиков также возрастала.

Было проведено несколько экспериментов с суспензией в системах растворителей вода:ацетон, начиная с неочищенной формы В и варьируя соотношение вода:ацетон, концентрацию суспензии и время. На основании исходных результатов для суспензий были проведены эксперименты в соотношении 1:2 (об./об.) вода:ацетон при температуре окружающей среды с аликвотами, взятыми через 16 ч (образец 6) и 20,5 ч (образец 7). Суспензию в этой системе растворителей готовили при концентрации 100-125 мг/мл и температуре окружающей среды. Рентгенограммы XRPD полученных материалов соответствовали чистой форме В (фиг. 11). Использование системы растворителей вода:ацетон (1:2) привело к низкому выходу 78-79%, который был рассчитан для твердых веществ, выделенных вакуумной фильтрацией без сушки.

Для того чтобы улучшить выход, использовали воду:ацетон 1:3 (об./об.) в концентрации 150 мг/мл (образцы 13 и 14), однако, конверсия не была завершена даже через 4 дня (фиг. 12). Поэтому один эксперимент проводили с использованием суспензии вода:ацетон 1:2 (об./об.) в течение 18 ч и затем добавляли ацетон для достижения соотношения вода:ацетон 1:4 (об./об.) с последующим суспендированием в течение 4 ч (образец 12). Рентгенограмма XRPD полученного материала соответствовала форме В, однако, один из нежелательных пиков, вновь появившихся, сместился от 3,95° 2θ до 4,2° 2θ (фиг. 12).

Таблица 12. Условия и результаты эксперимента с малой суспензией

ID Образца	Система Растворителей ^а	Условия	Наблюдение	Результат XRPD
1	0,5 М HCl:ацетон 1:1	Суспензия 100 мг/мл, КТ, 3 дня	Темно-желтое твердое	В + размытые пики при 3,95 °2θ и 5,55 °2θ
2	2,0 М HCl	Суспензия 150 мг/мл, КТ, 3 дня	Светло-желтое твердое	В + А
3	0,1 М HCl:ацетон 75:25	100 мг/мл	Желто- оранжевая подвижная суспензия	Два низкоугловых пики в неупорядоченном материале
4	0,1 М HCl:ацетон 1:2	Суспензия, 50°C, 15 ч	Ярко-желтая подвижная суспензия	Форма В + размытый пик при 3,95°2θ
5	0,5 М HCl:ацетон 50:50	Суспензия 100 мг/мл, КТ, 16 ч	Темно- оранжевая подвижная суспензия	Два низкоугловых пики в неупорядоченном материале
6	вода:ацетон 1:2	Суспензия 100 мг/мл, КТ, 16 ч	Ярко-желтая подвижная суспензия	Форма В

7		Суспензия 100 мг/мл, КТ, 20.5 ч	Ярко-желтая подвижная суспензия	Форма В
8		Суспензия 100 мг/мл, КТ, 5 дней	Ярко-желтая подвижная суспензия	Не анализировали
9		Суспензия 150 мг/мл, КТ, 20 ч		Форма В + размытый более мелкий пик при 4,2 °2θ
10	вода:ацетон 1:2	Суспензия 150 мг/мл, КТ, 4 дня	Ярко-желтая суспензия с лентой оранжевого твердого вещества под линией растворителя	Не анализировали
11	вода:ацетон 1:2	Суспензия 125 мг/мл, КТ, 20 ч	Ярко-желтая подвижная суспензия	Форма В
12	1, вода:ацетон 1:2 2, вода:ацетон 1:4	1. 125 мг/мл, суспензия, КТ, 18 ч 2. Ацетон добавляли для получения Н2О:ацетон 1:4 3. Суспензия, КТ, 4 ч	1. Ярко-желтая подвижная суспензия 2. Не наблюдали 3. Ярко-желтая подвижная суспензия	Форма В + размытый мелкий пик при 4,27 °2θ

13	вода:ацетон 1:3	Суспензия 150 мг/мл, КТ, 20 ч		Форма В + размытые пики при 4,2 °2θ и 5,9 °2θ
14		Суспензия 150 мг/мл, КТ, 4 дня	Ярко-желтая суспензия с маленьким кольцом оранжевого твердого вещества ниже линии растворителя	Форма В + размытые пики при 4,2 °2θ и 5,7 °2θ
15	0,1 М НСl:EtOH 1:9	Суспензия 100 мг/мл, КТ, 16 ч	Ярко-желтая подвижная суспензия	Форма В + размытый пик при 3,95°2θ
16		Суспензия 100 мг/мл, КТ, 20.5 ч	Ярко-желтая подвижная суспензия	Форма В + размытый пик при 3,95°2θ

Эксперименты с суспензией в контролируемом лабораторном реакторе Lara.

Было проведено несколько масштабированных экспериментов, чтобы продемонстрировать применимые условия для превращения неочищенной формы В в чистую форму В. Эксперимент по конверсии суспензии проводился с использованием лабораторного реактора с круглым дном объемом 1 л (Radleys Lara CLR), оборудованного Тefлоновой якорной мешалкой, блоком контроля температуры Julabo и температурным зондом для контроля температуры реактора на протяжении всего эксперимента. Блок регулирования температуры Julabo FP50 содержал жидкость Julabo Thermal C10, и температуру реактора измеряли с помощью температурного зонда PTFE К-типа. Эксперименты проводились с использованием программного обеспечения Lara Control версии 2.3.5.0. Программное обеспечение отслеживало температуру в циркуляторе, температуру сосуда и скорость перемешивания, записывая показания каждую десятую секунды в течение всего эксперимента.

В реактор загружали твердые частицы неочищенной формы В (58,86 г) в 471 мл системы растворителей вода:ацетон 1:2 (об./об.), достигая концентрации суспензии 125 мг/мл (образцы 20-23). Полученную суспензию перемешивали при 30°C в течение вплоть до 43 ч со скоростью перемешивания 400 об/мин. Суспензию охлаждали до 25°C в течение 30 мин, выгружали из реакционного сосуда и незамедлительно медленно фильтровали (по каплям) на сухую поверхность. Промывочный раствор вода:ацетон 1:2 (об./об.) готовили заранее и использовали для промывки осадка на фильтре одной порцией.

Отборы брали обычно на 20-й час и, если необходимо, в более поздние моменты времени (табл. 13). Масштабированные эксперименты показали, что для увеличения степени превращения неочищенной формы В в чистую форму В необходимы более длительные периоды времени и слегка повышенная температура (от температуры окружающей среды до 30°C) для того, чтобы полностью преобразовать неочищенную форму В в чистую форму В. Образец 22 был преобразован в чистую форму В, тогда как Образцы 21 и 23 не были проанализированы. Образец 20 дал форму В, но размытый пик также наблюдался при 4,2° 2θ.

Таблица 13. Экспериментальные условия в масштабированной суспензии и результаты XRPD

ID Образца	Система Растворителей (об./об.)	Условия	Результат XRPD
17	вода:ацетон 30:70	Суспензия 125 мг/мл, КТ, 18 ч	В + размытые пики при 4,2 °2θ и 5,8 °2θ
18		Суспензия 125 мг/мл, КТ, 23 ч	В + размытый пик при 4,2 °2θ
19		Суспензия 125 мг/мл, КТ, 30 ч	В + размытые пики при 4,2 °2θ и 5,8 °2θ
20	вода:ацетон 1:2	Суспензия 125 мг/мл, КТ, 20 ч	В + размытый пик при 4,2 °2θ
21		Суспензия 125 мг/мл, КТ, 45 ч	Не анализировали
22		Суспензия 125 мг/мл, 30°C, 20 ч	Форма В
23		Суспензия 125 мг/мл, 30°C, 20.5 ч	Не анализировали

Характеризация TG-IR соединения 2, форма В.

Анализы TG проводили с использованием термогравиметрического анализатора TA Instrument Q5000. Калибровку температуры проводили с использованием никеля и Alumel. Образец помещали в платиновую чашу и ставили в печь TG. Печь нагревали при продувке азотом до 350°C со скоростью 10°C/мин.

Термогравиметрический инфракрасный (TG-IR) анализ выполняли на инфракрасном термогравиметрическом (TG) анализаторе TA Instruments Q5000, подключенном к инфракрасному спектрофотометру с преобразованием Фурье (FT-IR) Magna-IR 560® (Thermo Nicolet), оборудованному ИК-источником Ever-Glo mid/far, светоделителем на основе бромида калия (KBr) и детектором на основе теллурида ртути-кадмия (MCT-A). Проверка длины волны FT-IR проводилась с использованием полистирола, а калибровочными стандартами TG были никель и Alumel™. Образец помещали в платиновую чашу для образцов, и чашу вставляли в печь TG. Прибор TG был запускали первым, сразу за ним последовал прибор FT-IR. Прибор TG работал в потоке гелия со скоростью 90 и 10 куб. см/минуту для продувки и баланса соответственно. Печь нагревали под гелием со скоростью 20°C/мин до конечной температуры приблизительно 140°C. ИК-спектры собирали приблизительно каждые 32 с в течение приблизительно 7,5 мин. Каждый ИК-спектр представляет 32 совмещенных скана, собранных при спектральном разрешении 4 см⁻¹. Летучие вещества были идентифицированы в результате поиска в спектральной библиотеке High Resolution Nicolet Vapor Phase.

Эксперимент TG-IR проводили на чистой форме В (образец 11 из экспериментов с мелкомасштабной суспензией) при температуре окружающей среды в течение 20 ч, чтобы исследовать стабильность формы В при повышенной температуре путем мониторинга потенциального выделения хлороводорода.

Данные TG показали потерю массы на 6,4% при 33-137°C (фиг. 13). Корреляция между временем и температурой представлена в табл. 14. Серия ИК-спектров, собранных во время эксперимента TG-IR, представлена на фиг. 14 и фиг. 15. Спектры показали, что только вода была обнаружена как летучее вещество и что хлористый водород не выделялся.

Таблица 14. Корреляция между временем и температурой для TG-IR соединения 2, форма В

Время (мин)	Температура (°C)	Масса (%)
0,13	33,00	99,98
0,38	36,60	99,93
0,55	40,20	99,87
0,73	43,80	99,77
0,90	47,40	99,63
1,08	51,00	99,46
1,25	54,60	99,26
1,43	58,20	99,03
1,61	61,80	98,79
1,78	65,40	98,52
1,96	69,00	98,22
2,14	72,60	97,86
2,32	76,20	97,44
2,50	79,80	96,95
2,68	83,40	96,45
2,86	87,00	95,97
3,04	90,60	95,57
3,23	94,20	95,23
3,41	97,80	94,95
3,59	101,40	94,71
3,77	105,00	94,50
3,95	108,60	94,32
4,13	112,20	94,18
4,31	115,80	94,06
4,50	119,40	93,96
4,68	123,00	93,86
4,86	126,60	93,78
5,04	130,20	93,71
5,22	133,80	93,65

Эксперименты по сушке соединения 2, форма В.

Взвешенные количества неочищенной формы В и образцы чистой формы В из предыдущих экспериментов (образцы 14, 8, 11, 19, 21 и 23) высушивали в вакууме при температуре окружающей среды или при повышенных температурах, используя различные уровни вакуума от приблизительно 14 Нг вплоть до 27-28 Нг. Полученные материалы взвешивали до подачи на анализ XRPD.

Два образца (образцы 14 и 8) сушили в вакууме при 40°C в течение 15 ч (приблизительно 29 Нг) и демонстрировали потерю массы приблизительно на 7,4%. Один из образцов (образец 8) был проанализирован методом XRPD, и была получена новая кристаллическая рентгенограмма XRPD (фиг. 16), которая не соответствовала форме В.

Образец 11 сушили в вакууме при температуре окружающей среды в течение 0,5 ч (приблизительно 14 Нг), демонстрируя потерю массы на 1,8% (рассчитанную по взвешиванию образца до и после сушки). Рентгенограмма XRPD полученного материала соответствовала форме В, однако, наблюдалось незначительное смещение в нескольких положениях пика в рентгенограмме XRPD (фиг. 17). Значительное смещение пика наблюдалось в рентгенограмме XRPD образца 23 (фиг. 17), который был высушен в вакууме при температуре окружающей среды в течение 1 часа (приблизительно 27-28 Нг), демонстрируя потерю массы на 4,7% (рассчитанную на основе взвешивания образца до и после сушки).

Таблица 15. Условия сушки и результаты для соединения 2, форма В

Источник Образца	Условия	Потеря Массы (вычисленная по массе до и после сушки)	Результат XRPD
Образец 14	Вакуумный сушильный шкаф, ~ 40°C, 15 ч (~ 29,5 в Нг)	Потеря массы: 7,5%	Не анализировали
Образец 8	Вакуумный сушильный шкаф, ~ 40°C, 15 ч (~ 29,5 в Нг)	Потеря массы: 7,4%	Новый кристаллический материал, не индексируемый
Образец 14	Вакуумный сушильный шкаф, 23°C, 2 ч (~ 29,5 в Нг)	Потеря массы: 6,8%	Не анализировали
Образец 11	Вакуумный сушильный шкаф, 22°C, 0,5 ч (~ 14 в Нг)	Потеря массы: 1,8%	незначительный сдвиг пика Формы В
Образец 19	Вакуумный сушильный шкаф, КТ, 1,0 ч (~ 27-28 в Нг)	Потеря массы: 9,7%	Форма В + размытые пики при 4,3 °2θ
Образец 21	Вакуумный сушильный шкаф, 22°C, 0,5 ч (~ 28 в Нг)	Потеря массы: 30,6%	В + размытые пики при 4,2 °2θ и 5,8 °2θ
Образец 23	Вакуумный сушильный шкаф, 22°C, 1,0 ч (~ 27-28 в Нг)	Потеря массы: 4,7%	Наиболее вероятно Форма В со сдвигом

Преобразование неочищенной формы В в чистую форму В.

Преобразование неочищенной формы В в чистую форму В проводили в суспензии вода:ацетон 1:2 (об./об.) при концентрации 125 мг/мл и 30°C в течение 43 ч. Наблюдалась очень медленная фильтрация, и влажный осадок сушили на воздухе в условиях окружающей среды в течение 3,5 ч с последующей сушкой в вакууме при температуре окружающей среды и 15 Нг в течение 0,5 ч, а затем при ~27 Нг в течение 3,5 ч с получением 49,26 г (84%).

Рентгенограмма XRPD была получена в разных точках конверсии, как показано в табл. 16. После 42 ч нагревания анализ XRPD показал, что неочищенная форма В полностью преобразовалась в чистую форму В. После того как материал был отфильтрован и высушен, в дополнение к анализу XRPD был проведен анализ TG.

Рентгенограмма XRPD, демонстрируемая преобразованной партией после сушки, соответствовала рентгенограмме XRPD на фиг. 7 чистой формы В, и ее пики выровнены с разрешенными положениями пиков по схеме, показанной на фиг. 7. На фиг. 18 сравниваются рентгенограммы неочищенной формы В, чистой формы В, как описано в примере 6, и чистой формы В, превращенной из неочищенной формы В, как описано в примере 8.

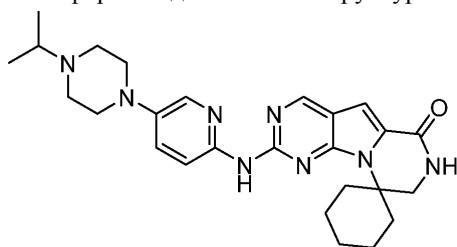
Данные TGA для преобразованной партии, форма В, показали потерю массы на 7,5% при температуре от 31 до 120°C (фиг. 19).

Таблица 16. Результаты анализа XRPD и Анализа TG при конверсии соединения 2 в форму В

Точка в Конверсии	Аналитическая Методика	Результат
Суспензия 125 мг/мл, 30°C, 20 ч	XRPD	Форма В + небольшой размытый пик при 4,0 °2θ
Суспензия 125 мг/мл, 30°C, 24 ч	XRPD	В + размытые пики при 4,2 °2θ и 5,7 °2θ
Суспензия 125 мг/мл, 30°C, 42 ч	XRPD	Форма В
Суспензия 125 мг/мл, 30°C, 43 ч VF, промывка 50 мл H ₂ O:ацетон 1:2 Сушка воздухом 3,5 ч	XRPD	Форма В
	TGA	10% потеря массы при 26-120°C
Вакуумная сушка, 22°C, 0,5 ч, 15 в Hg Вакуумная сушка, 22°C 1,5 ч, 27-28 в Hg	XRPD	Форма В
	TGA	9,9% потеря массы при 26-120°C
Вакуумная сушка, 22°C, 2,0 ч, 27 в Hg	XRPD	Form В
	TGA	7,5% потеря массы при 31-120°C

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Выделенная кристаллическая форма В ди-HCl соли структуры



характеризующаяся рентгенограммой порошковой рентгеновской дифракции (XRPD), содержащей по меньшей мере три значения 2θ, выбранные из 6,5±0,2°, 9,5±0,2°, 14,0±0,2°, 14,4±0,2°, 18,1±0,2°, 19,3±0,2°, 19,9±0,2° и 22,4±0,2°.

2. Выделенная кристаллическая форма В по п.1, в которой рентгенограмма XRPD содержит по меньшей мере четыре значения 2θ, выбранные из 6,5±0,2°, 9,5±0,2°, 14,0±0,2°, 14,4±0,2°, 18,1±0,2°, 19,3±0,2°, 19,9±0,2° и 22,4±0,2°.

3. Выделенная кристаллическая форма В по п.1 или 2, в которой рентгенограмма XRPD содержит, по меньшей мере, значение 2θ 9,5±0,2°.

4. Выделенная кристаллическая форма В по любому из пп.1-3, в которой рентгенограмма XRPD содержит, по меньшей мере, значение 2θ 19,3±0,2°.

5. Выделенная кристаллическая форма В по любому одному из пп.1-4, в которой рентгенограмма XRPD содержит, по меньшей мере, значение 2θ 22,4±0,2°.

6. Выделенная кристаллическая форма В по любому одному из пп.1-5, характеризующаяся рентгенограммой XRPD, имеющей характерные значения 2θ с фиг. 7.

7. Выделенная кристаллическая форма В по любому одному из пп.1-6, которая имеет эндотермы начала по дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) около 105±20°C, около 220±20°C и около 350±20°C.

8. Выделенная кристаллическая форма В по любому одному из пп.1-6, которая имеет эндотермы начала по дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) около 105±10°C, около 220±10°C и около 350±10°C.

9. Фармацевтическая композиция, содержащая выделенную кристаллическую форму В по любому одному из пп.1-8 в фармацевтически приемлемом эксципиенте, для доставки твердой дозированной формы.

10. Фармацевтическая композиция по п.9, дополнительно содержащая один или более дополни-

тельных терапевтических агентов.

11. Фармацевтическая композиция по п.10, в которой один или более дополнительных терапевтических агентов выбраны из антиандрогена, противоопухолевого агента, ингибитора ароматазы, ингибитора тирозинкиназы Брутона (BTK), ингибитора CYP17, ингибитора киназы, регулируемой внеклеточным сигналом (ERK), суперагониста высвобождающего гонадотропин гормона (агониста GnRH), агониста гормона, высвобождающего лютеинизирующий гормон (LH-RH), антагониста гормона, высвобождающего лютеинизирующий гормон (LH-RH), механистической мишени ингибитора рапамицина (mTOR), ингибитора митоген-активированной протеинкиназы (MEK), нуклеозидного или нуклеотидного аналога или пролекарства, ингибитора пути фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), ингибитора киназы быстро распространяющейся фибросаркомы (RAF), ингибитора ренин-ангиотензиновой системы (RAS), селективного деградера рецептора эстрогена (SERD), селективного модулятора рецептора эстрогена (SERM), ингибитора серин-треонин-протеинкиназы B (Akt) или ингибитора топоизомеразы.

12. Способ лечения расстройства, связанного с аномальной клеточной пролиферацией, включающий введение эффективного количества соединения или композиции по любому одному из пп.1-11 нуждающемуся в этом хозяину.

13. Способ по п.12, в котором хозяин представляет собой человека.

14. Способ получения кристаллической формы В из 2'-((5-(4-изопропилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-7',8'-дигидро-6'H-спиро[циклогексан-1,9'-пиразино[1',2':1,5]пирроло[2,3-d]пиримидин]-6'-она ди-НСI соли, включающий стадии:

(i) нагревание свободного основания 2'-((5-(4-изопропилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-7',8'-дигидро-6'H-спиро[циклогексан-1,9'-пиразино[1',2':1,5]пирроло[2,3-d]пиримидин]-6'-она в водном HCl по меньшей мере до около 45°C;

(ii) перемешивание раствора в течение по меньшей мере около 15 мин и фильтрование полученного раствора;

(iii) добавление растворителя при температуре по меньшей мере около 45°C и перемешивание раствора в течение по меньшей мере около 15 мин;

(iv) снижение температуры раствора до около 25°C или ниже и перемешивание раствора в течение по меньшей мере около 30 мин; и

(v) фильтрование раствора и промывание раствора дополнительным растворителем с получением кристаллической формы В 2'-((5-(4-изопропилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-7',8'-дигидро-6'H-спиро[циклогексан-1,9'-пиразино[1',2':1,5]пирроло[2,3-d]пиримидин]-6'-она ди-НСI соли.

15. Способ по п.14, в котором используемый растворитель представляет собой ацетон.

16. Способ по п.14 или 15, в котором раствор перемешивают в течение около 45 мин на стадии (ii).

17. Способ по любому из пп.14-16, в котором раствор нагревают по меньшей мере до около 50°C на стадии (i).

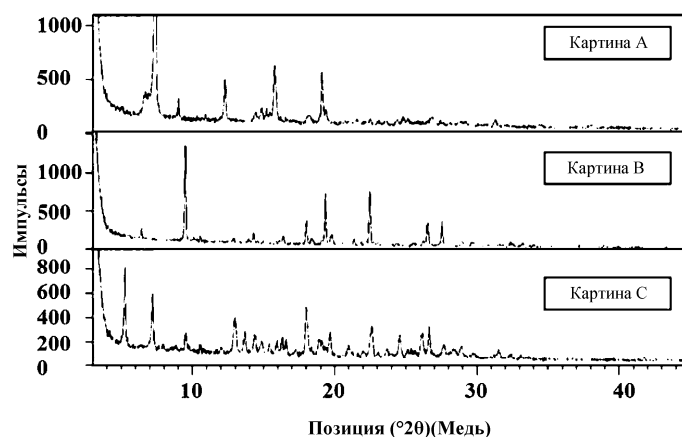
18. Способ по любому из пп.14-16, в котором раствор нагревают до около 55°C на стадии (i).

19. Способ по любому из пп.14-18, в котором растворитель нагревают по меньшей мере до около 50°C на стадии (iii).

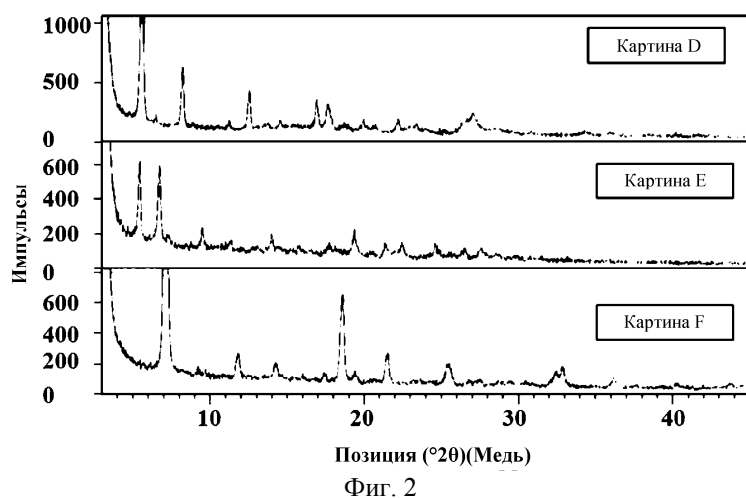
20. Способ по любому из пп.14-19, в котором раствор перемешивают в течение по меньшей мере около 1 ч на стадии (iii).

21. Способ по любому из пп.14-20, в котором раствор перемешивают в течение по меньшей мере около 1 ч на стадии (iv).

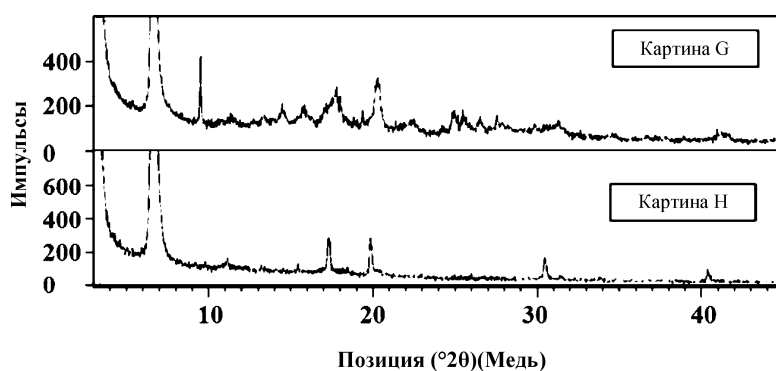
22. Способ по любому из пп.14-20, в котором раствор перемешивают в течение по меньшей мере около 2 ч на стадии (iv).



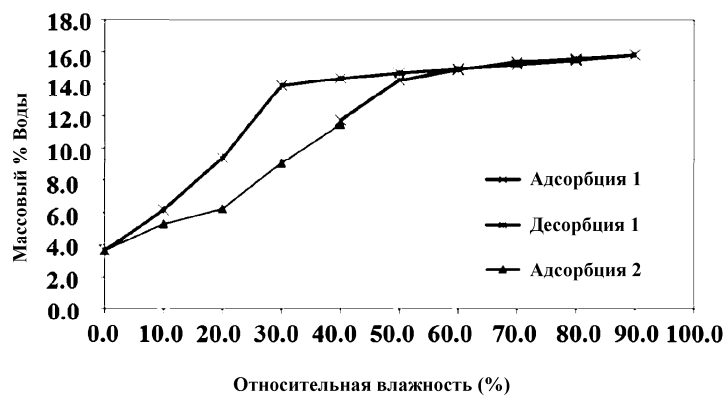
Фиг. 1



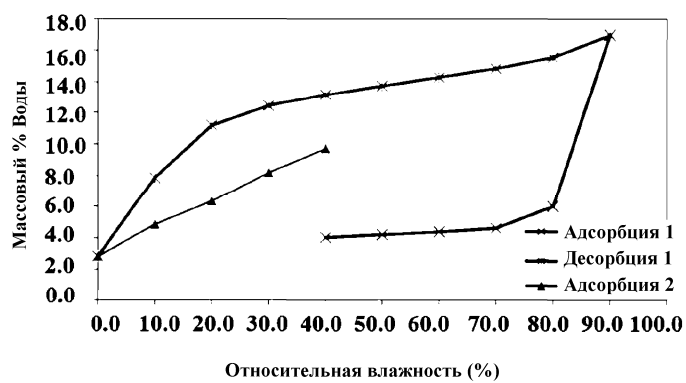
Фиг. 2



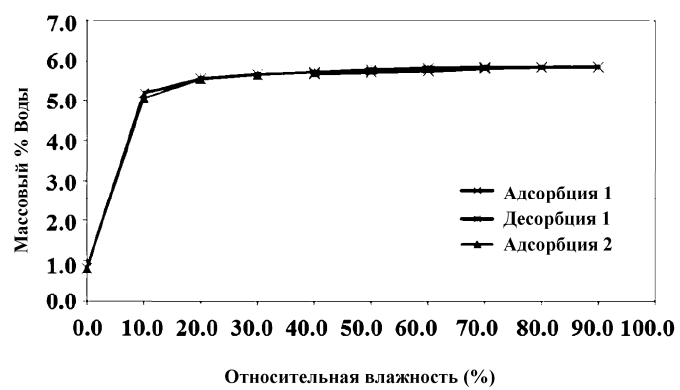
Фиг. 3



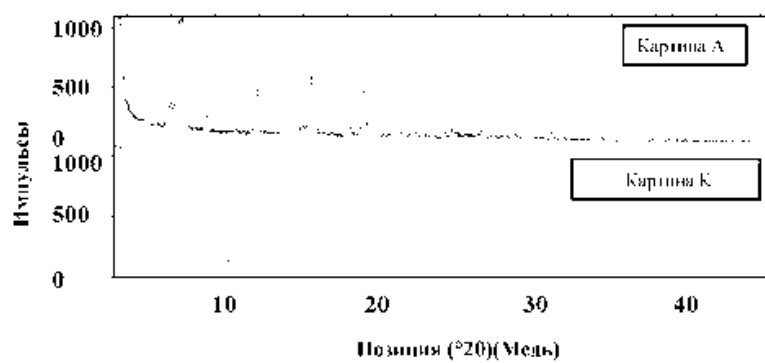
Фиг. 4А



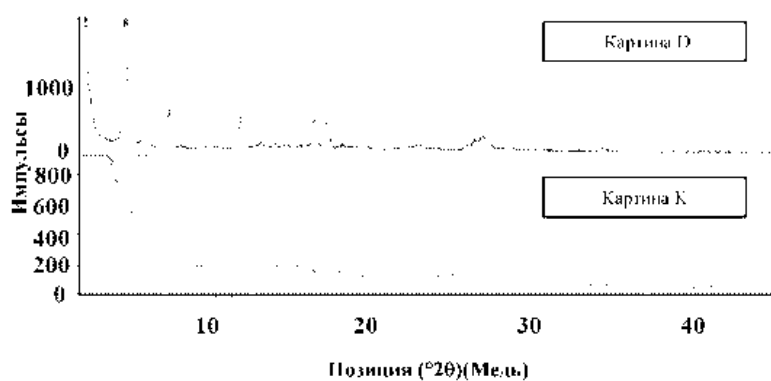
Фиг. 4В



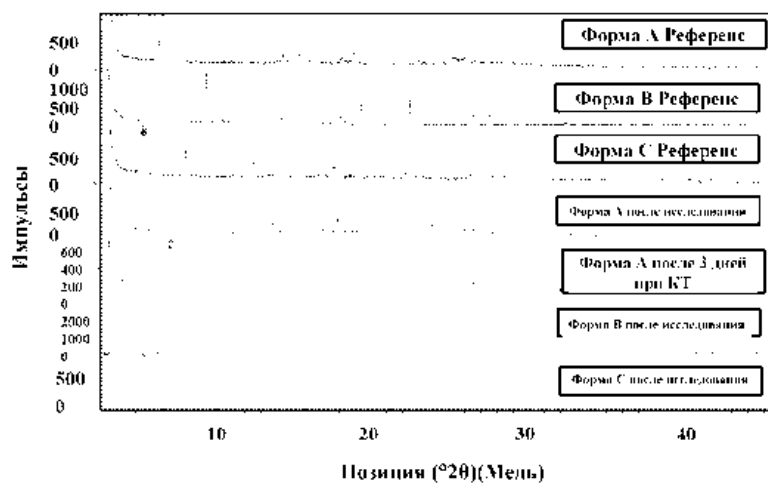
Фиг. 4С



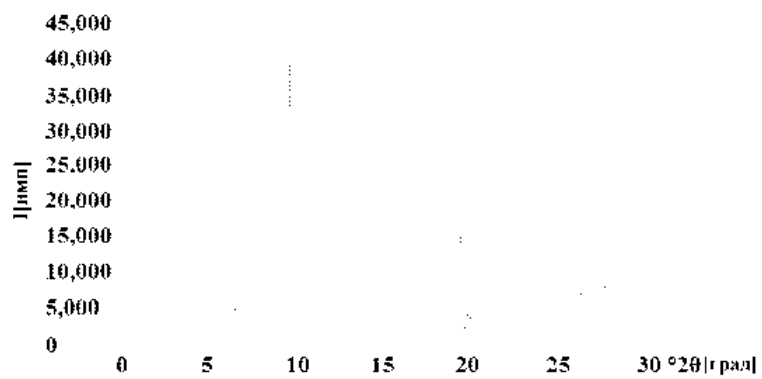
Фиг. 5А



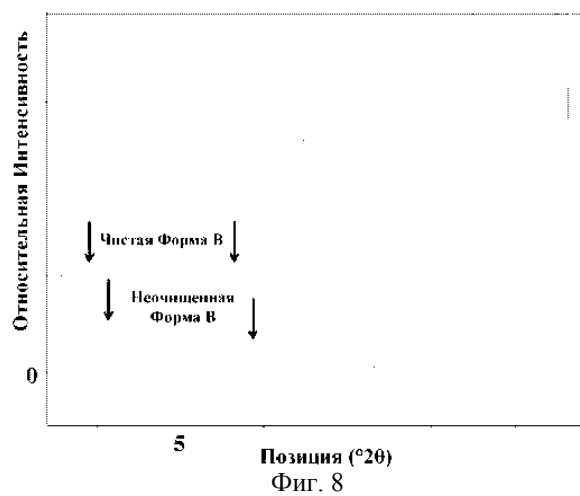
Фиг. 5В



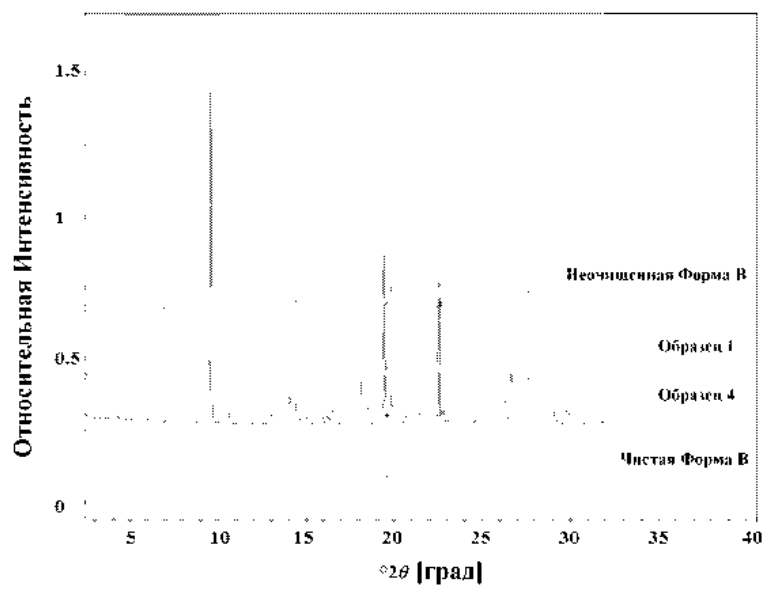
Фиг. 6



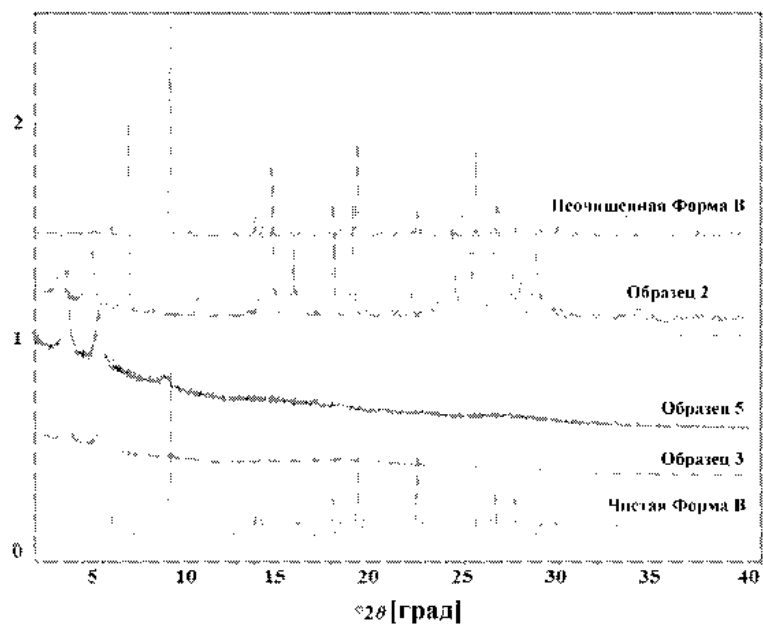
Фиг. 7



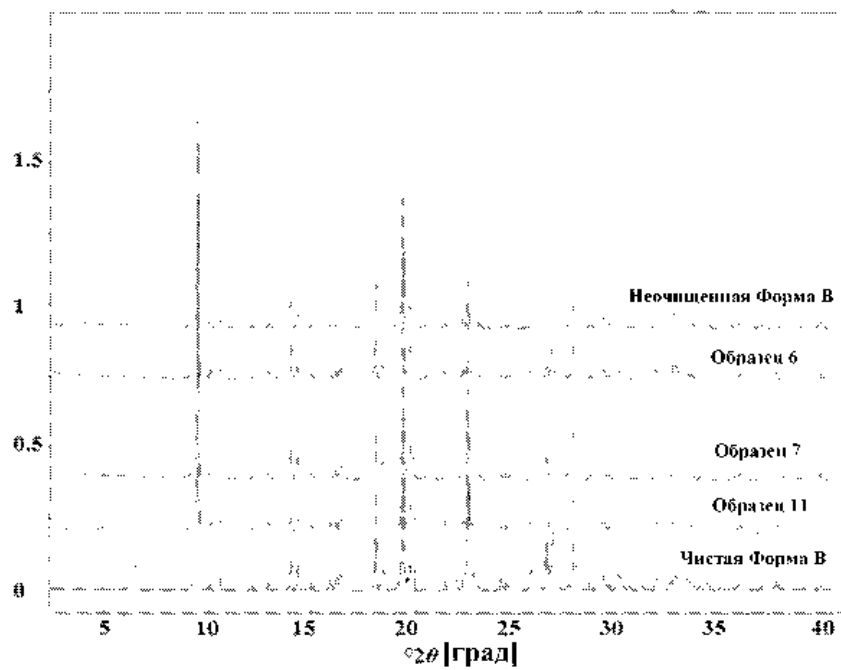
Фиг. 8



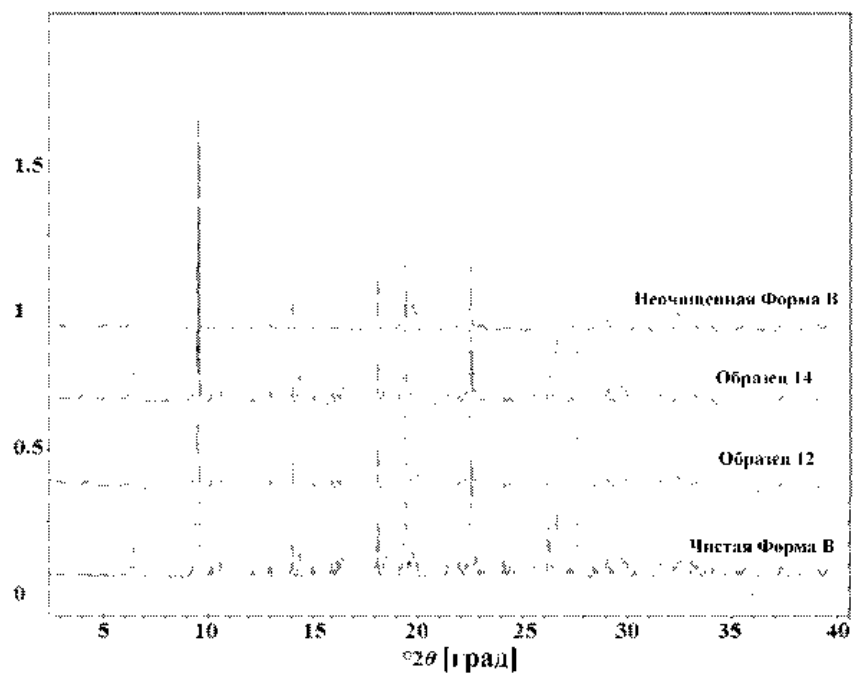
Фиг. 9



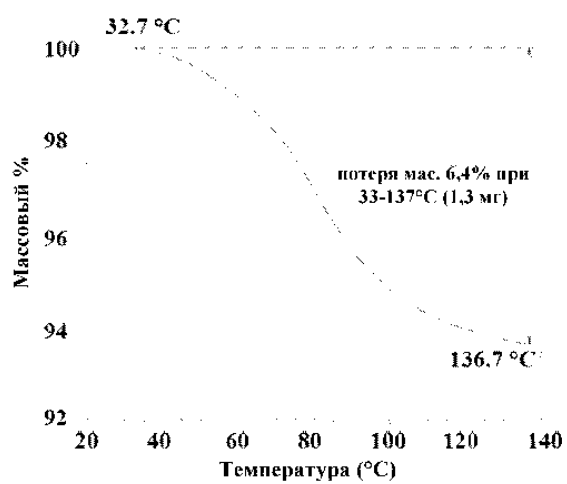
Фиг. 10



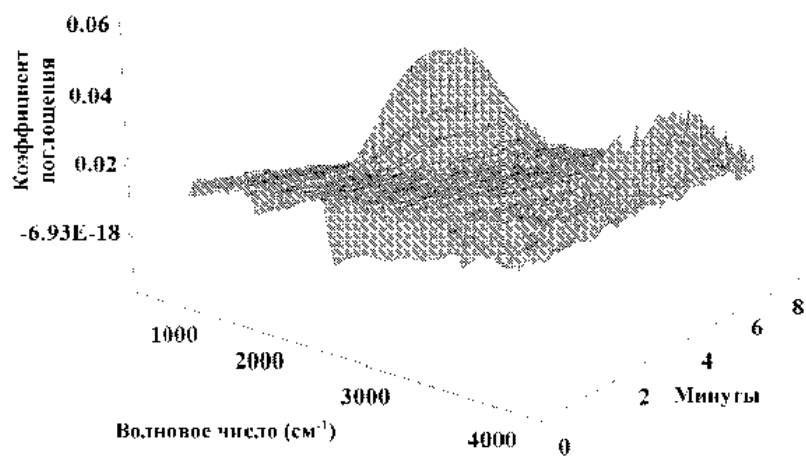
Фиг. 11



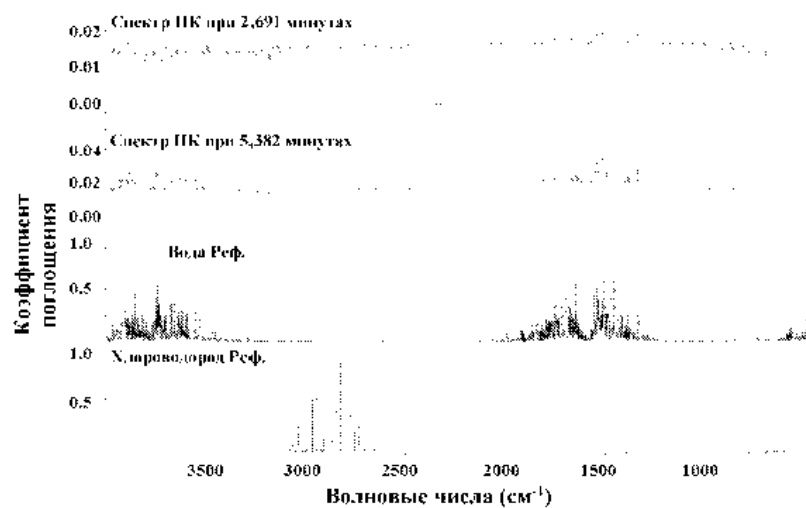
Фиг. 12



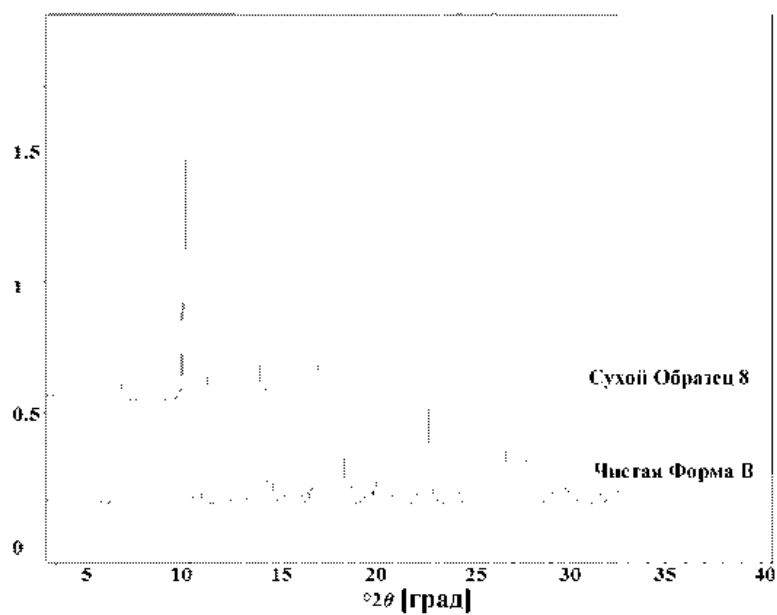
Фиг. 13



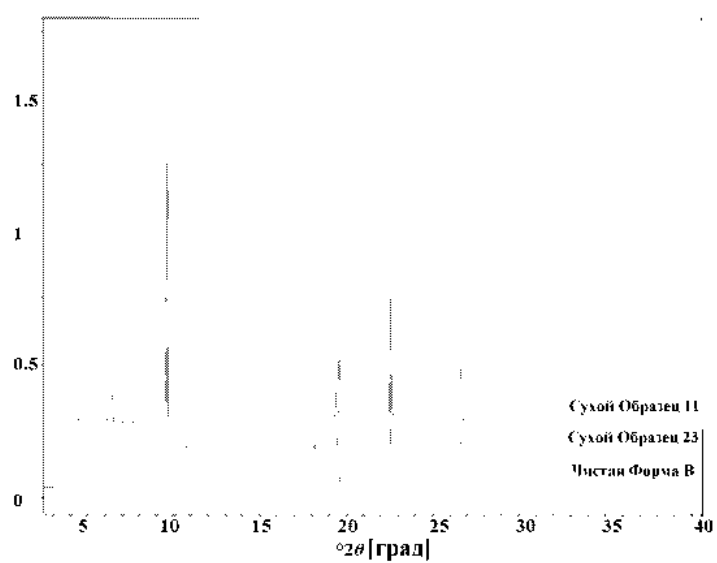
Фиг. 14



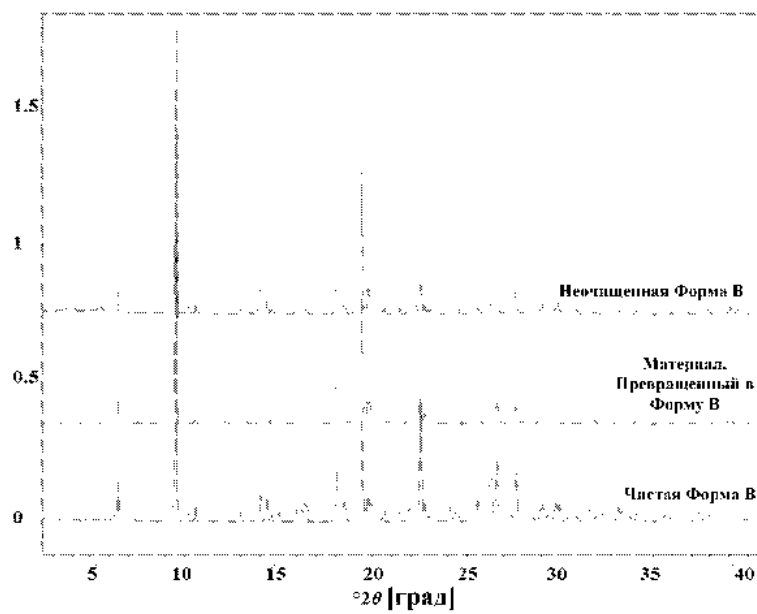
Фиг. 15



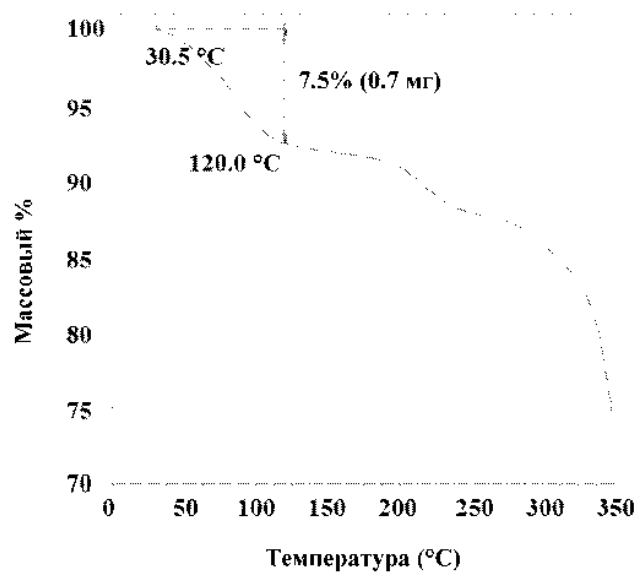
Фиг. 16



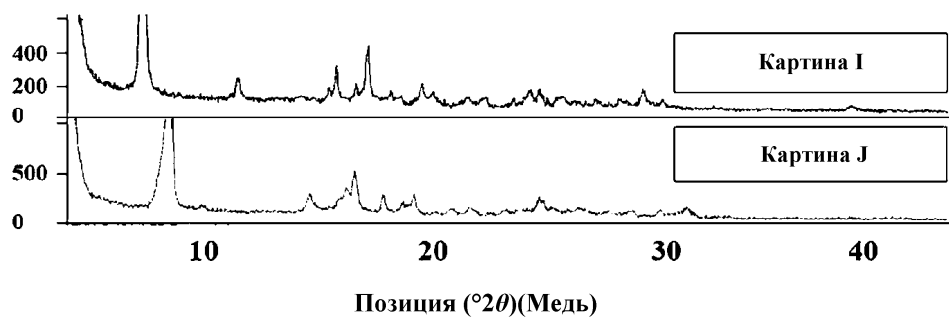
Фиг. 17



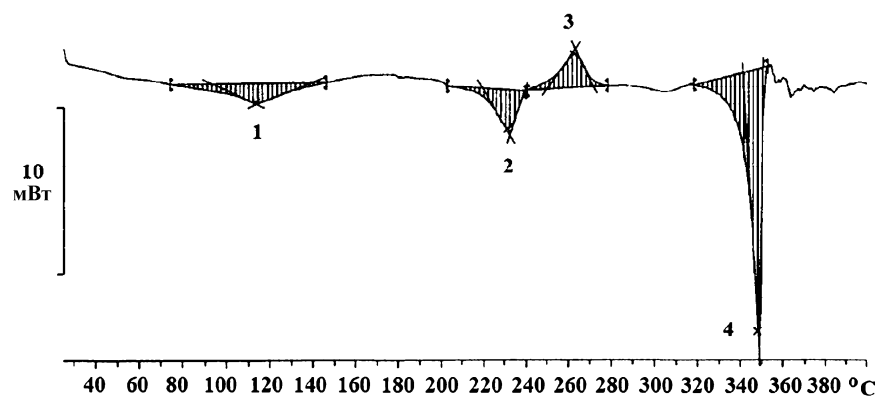
Фиг. 18



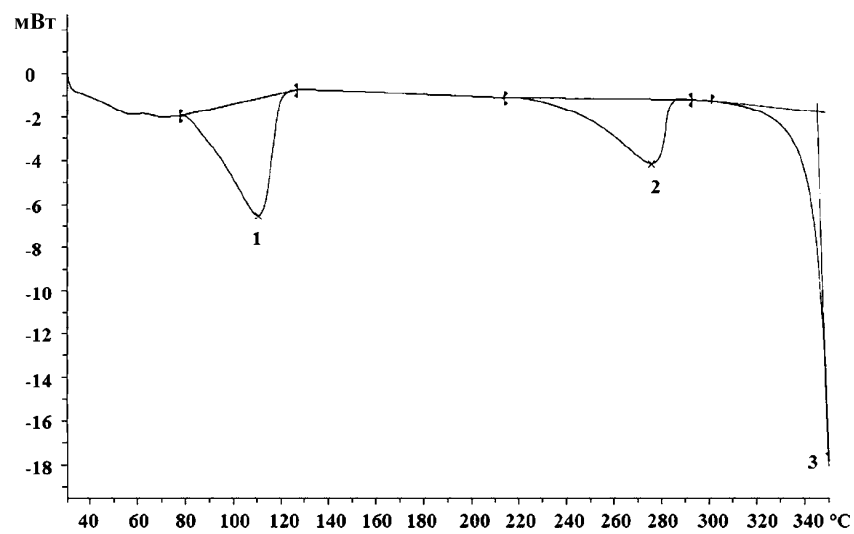
Фиг. 19



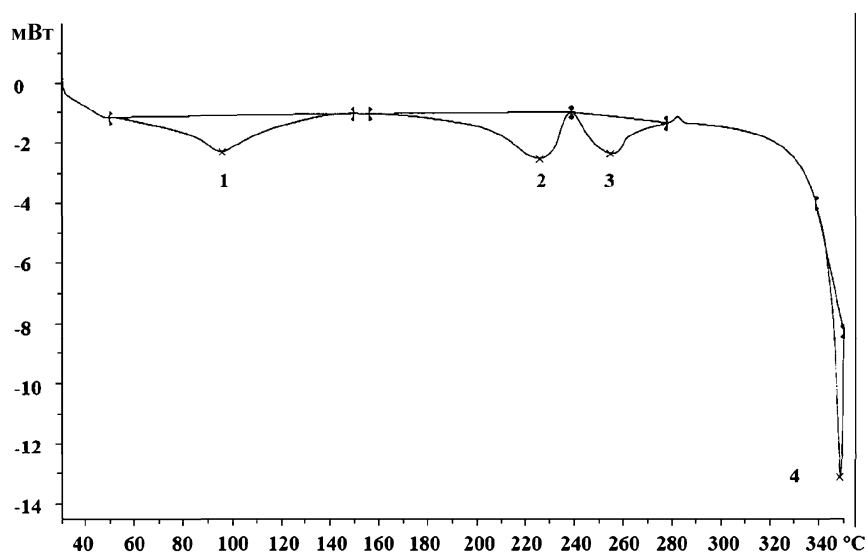
Фиг. 20



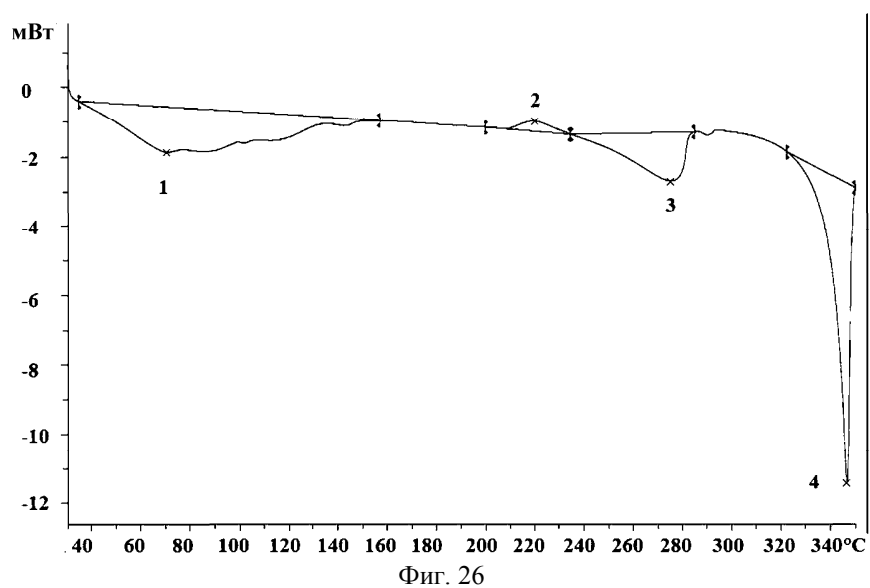
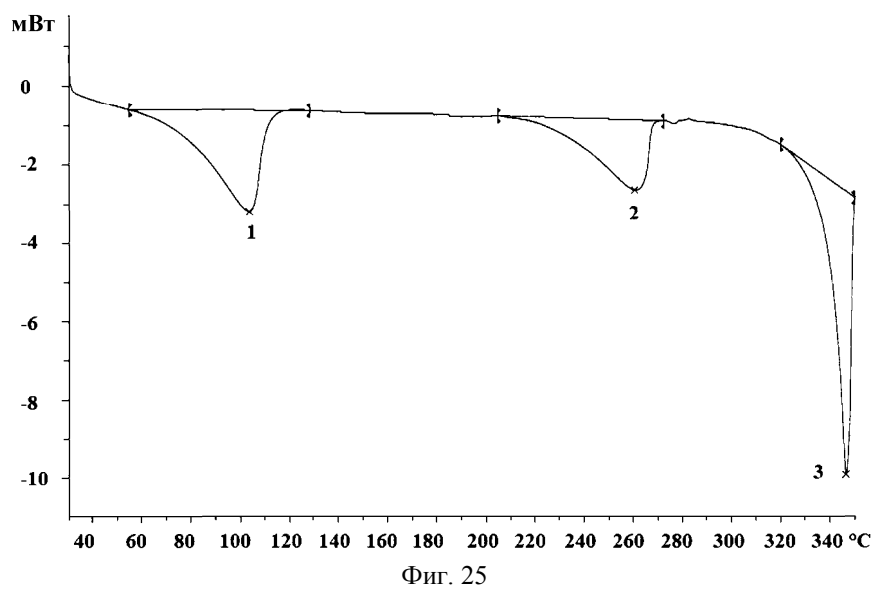
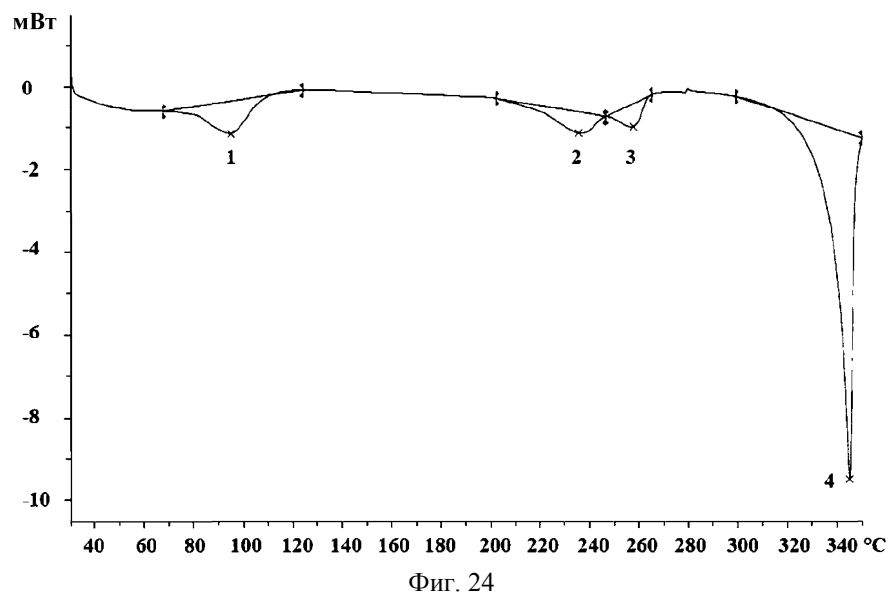
Фиг. 21

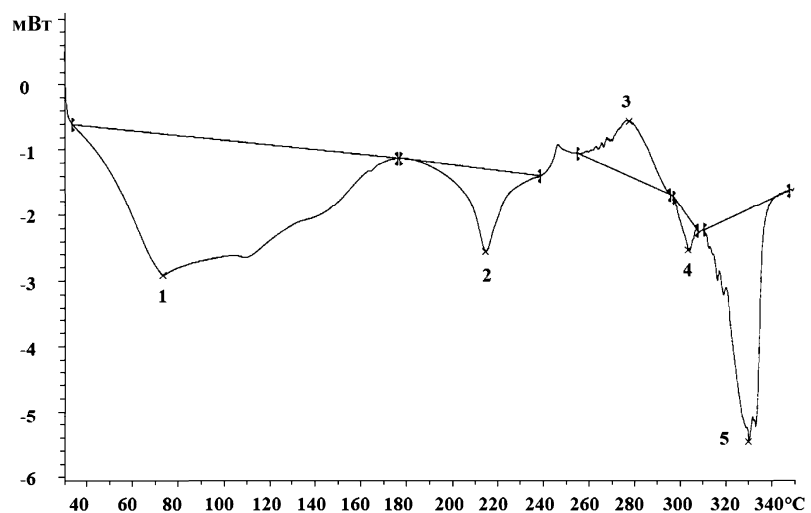


Фиг. 22

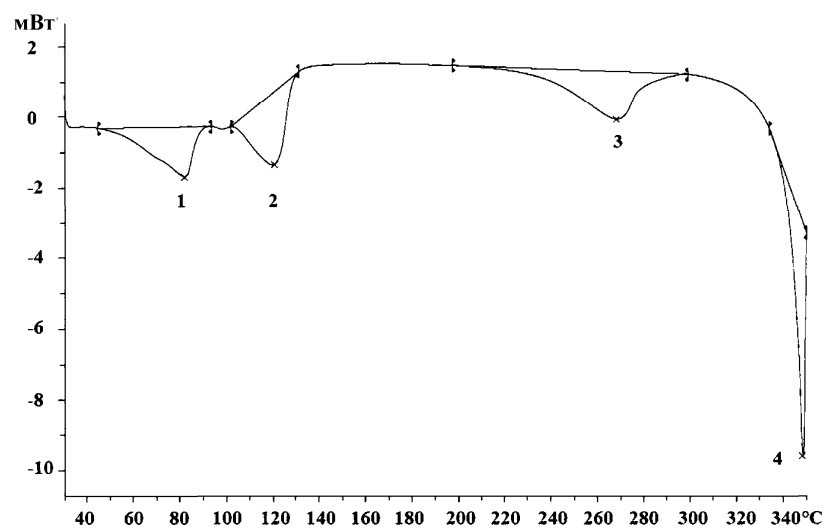


Фиг. 23

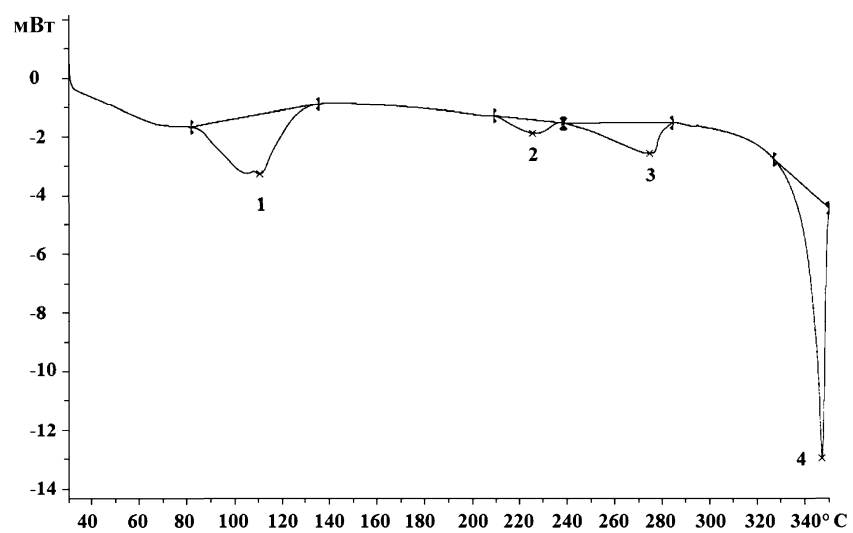




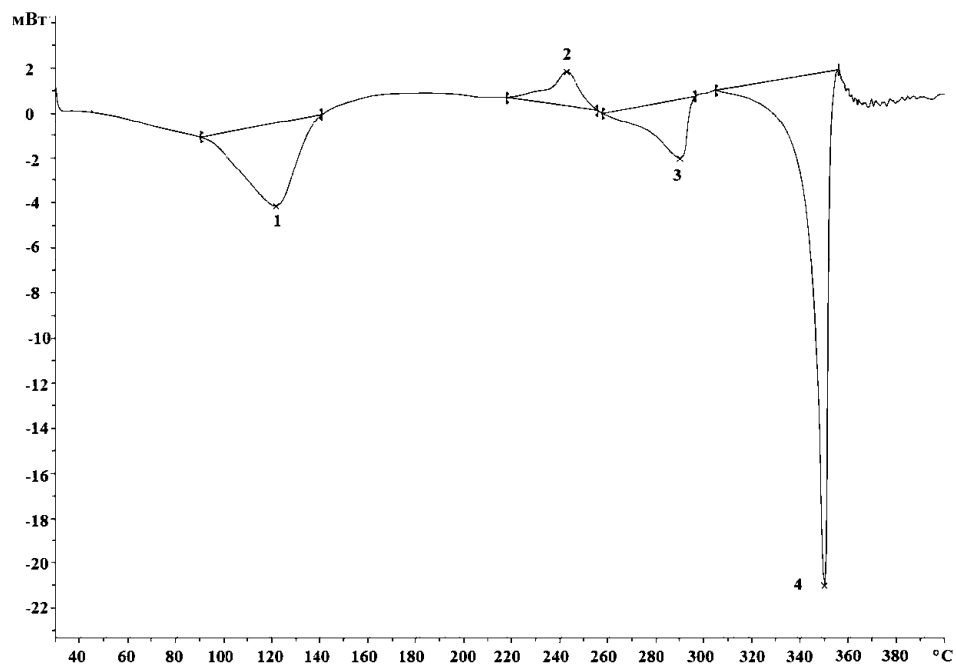
Фиг. 27



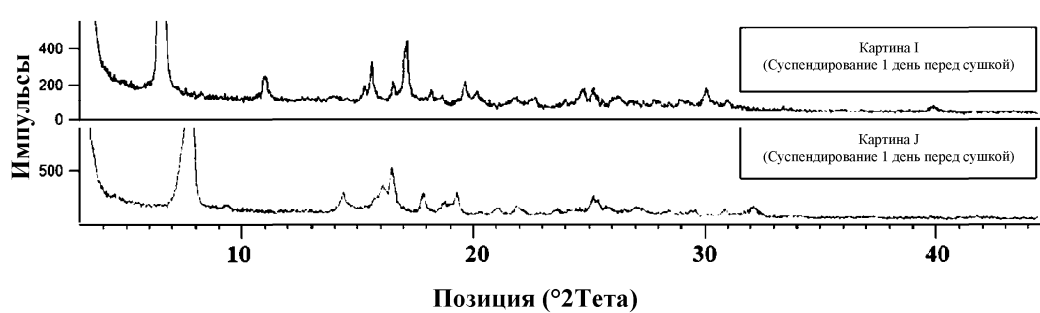
Фиг. 28



Фиг. 29



Фиг. 30



Фиг. 31



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

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