(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202193282 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.06.08

(22) Дата подачи заявки
2019.12.12

(51) Int. Cl. ***C07D 215/233*** (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ СОЛЕВЫЕ ФОРМЫ ИНГИБИТОРА КИНАЗЫ

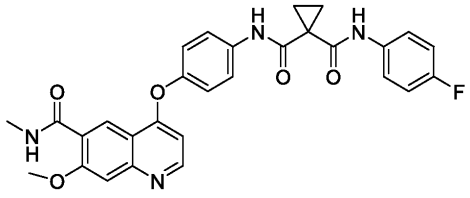
(31) **62/856,404**
(32) **2019.06.03**
(33) **US**
(86) **PCT/US2019/065980**
(87) **WO 2020/247019 2020.12.10**

(71) Заявитель:
ЭКСЕЛИКСИС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Диморин Френель, Шах Халид, Шакья Сагар, Вон Питер, Джонсон Кортни С., Бивилл Мелани Джейнелл, Парент Стефен Д. (US)

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

(57) Изобретение относится к кристаллическим формам солей соединения 1. Изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим твердые кристаллические соли соединения 1. Кроме того, изобретение относится к способам лечения заболевания, расстройства или синдрома, опосредованного, по меньшей мере частично, модуляцией in vivo активности протеинкиназы.



202193282 A1

202193282 A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-571542EA/042

КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ СОЛЕВЫЕ ФОРМЫ ИНГИБИТОРА КИНАЗЫ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННУЮ ЗАЯВКУ

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке США по предварительной заявке США с серийным номером 62/856404, полное содержание которой включено в данный документ посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0002] Настоящее изобретение относится к кристаллическим формам солей Соединения 1. Изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим твердые кристаллические соли Соединения 1. Кроме того, изобретение относится к способам лечения заболевания, расстройства или синдрома, опосредованного, по меньшей мере частично, модуляцией in vivo активности протеинкиназы.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

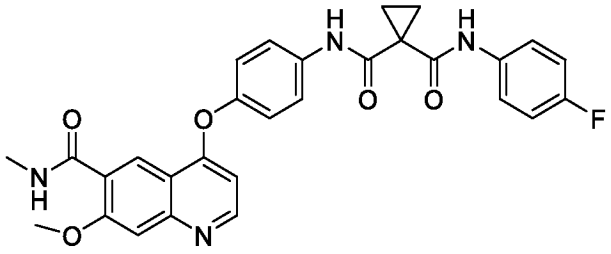
[0003] Человеческий Axl принадлежит к подсемейству рецепторных тирозинкиназ Tyro3, Axl и Mer (TAM), которое включает Mer. Киназы TAM характеризуются внеклеточным лиганд-связывающим доменом, состоящим из двух иммуноглобулиноподобных доменов и двух доменов фибронектина III типа. Axl сверхэкспрессируется в ряде типов опухолевых клеток и первоначально был клонирован от пациентов с хроническим миелоидным лейкозом. При сверхэкспрессии Axl проявляет трансформирующий потенциал. Считается, что передача сигналов Axl вызывает рост опухоли за счет активации пролиферативных и антиапоптотических сигнальных путей. Axl был связан с такими видами рака, как рак легких, миелоидный лейкоз, рак матки, рак яичников, глиомы, меланома, рак щитовидной железы, почечно-клеточная карцинома, остеосаркома, рак желудка, рак простаты и рак молочной железы. Сверхэкспрессия Axl приводит к плохому прогнозу для пациентов с указанными видами рака.

[0004] Активация Mer, как и Axl, передает нисходящие сигнальные пути, которые вызывают рост и активацию опухоли. Mer связывает лиганды, такие как растворимый белок Gas-6. Связывание Gas-6 с Mer индуцирует аутофосфорилирование Mer на его внутриклеточном домене, что приводит к активации нисходящего сигнала. Сверхэкспрессия Mer в раковых клетках приводит к увеличению метастазирования, скорее всего, за счет образования растворимого белка внеклеточного домена Mer в качестве рецептора-ловушки. Опухолевые клетки секретируют растворимую форму внеклеточного рецептора Mer, которая снижает способность растворимого лиганда Gas-6 активировать Mer на эндотелиальных клетках, что приводит к прогрессированию рака.

[0005] Следовательно, существует потребность в соединениях, которые ингибируют рецепторные тирозинкиназы TAM, такие как Axl и Mer, для лечения выбранных видов рака.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0006] В настоящем изобретении предложены кристаллические формы солей Соединения 1, N-(4-фторфенил)-N-(4-((7-метокси-6-(метилкарбамоил)хинолин-4-ил)окси)фенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид, которое имеет структуру:



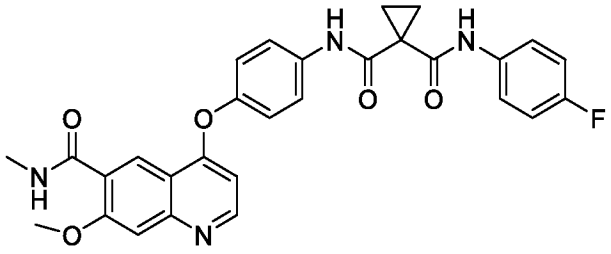
.

Соединение 1

[0007] Соединение 1 раскрыто в WO 2019/148044, содержание которого полностью включено в данный документ посредством ссылки.

[0008] Конкретные кристаллические солевые формы активного фармацевтического ингредиента (API), такого как Соединение 1, могут иметь ряд преимуществ по сравнению с другими полиморфными или аморфными формами, например, повышенную стабильность при хранении или обработке, более благоприятную растворимость и повышенную биодоступность. В данном документе представлено несколько стабильных кристаллических солевых форм Соединения 1.

[0009] В одном из аспектов изобретение включает кристаллическую форму соли Соединения 1



,

Соединение 1

где кристаллическая форма соли выбрана из формы A безилата Соединения 1, формы B безилата Соединения 1, формы A бензоата Соединения 1, формы A камзилата Соединения 1, формы B камзилата Соединения 1, формы A цитрата Соединения 1, формы B цитрата Соединения 1, формы A эзилата Соединения 1, формы B эзилата Соединения 1, HBr-формы A Соединения 1, HBr-формы B Соединения 1, формы A лактата Соединения 1, формы A малата Соединения 1, формы A малеата Соединения 1, формы B малеата Соединения 1, формы A мезилата Соединения 1, формы B мезилата Соединения 1, формы C мезилата Соединения 1, формы A оксалата Соединения 1, формы B оксалата Соединения 1, формы C оксалата соединения 1, формы A пропионата Соединения 1, формы A сукцината Соединения 1, формы A сульфата Соединения 1, формы B сульфата Соединения 1, формы C сульфата Соединения 1, формы A тартрата Соединения 1, формы B гемитартрата Соединения 1, формы C тартрата Соединения 1, формы A тозилата Соединения 1 и формы B тозилата Соединения 1.

[0010] В одном из аспектов данное изобретение включает фармацевтическую композицию, содержащую кристаллическую форму соли, описанную в данном документе, и фармацевтически приемлемый наполнитель.

[0011] В другом аспекте изобретение включает способ лечения заболевания, расстройства или синдрома, опосредованного по меньшей мере частично, модуляцией активности протеинкиназы in vivo, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, кристаллической формы соли, или фармацевтической композиции, описанной в данном документе.

[0012] В одном из вариантов осуществления данного аспекта заболевание, расстройство или синдром, опосредованные по меньшей мере частично, модуляцией активности протеинкиназы in vivo , представляет собой рак.

[0013] В другом аспекте изобретение включает способ ингибирования протеинкиназы, при этом способ включает контактирование протеинкиназы с кристаллической солевой формой или фармацевтической композицией, описанными в данном документе.

[0014] В одном из вариантов осуществления данного аспекта протеинкиназа представляет собой Axl, Mer, c-Met, KDR или их комбинацию.

[0015] В другом аспекте представлены способы получения твердых форм, описанных в данном документе..

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ФИГУР

[0016] На Фиг. 1 представлена дифрактограмма РПД формы А безилата Соединения 1.

[0017] На Фиг. 2 представлена термограмма ДСК формы А безилата Соединения 1.

[0018] На Фиг. 3 представлена термограмма ТГА формы А безилата Соединения 1.

[0019] На Фиг. 4 представлена дифрактограмма РПД формы В безилата Соединения 1 (смесь с формой А безилата Соединения 1).

[0020] На Фиг. 5 представлена дифрактограмма РПД формы А бензоата Соединения 1.

[0021] На Фиг. 6 представлена дифрактограмма РПД формы А камзилата Соединения 1.

[0022] На Фиг. 7 представлена термограмма ДСК формы А камзилата Соединения 1.

[0023] На Фиг. 8 представлена термограмма ТГА формы А камзилата Соединения 1.

[0024] На Фиг. 9 представлена дифрактограмма РПД формы В камзилата Соединения 1.

[0025] На Фиг. 10 представлена дифрактограмма РПД формы А цитрата Соединения 1 (смесь с формой А Соединения 1).

[0026] На Фиг. 11 представлена дифрактограмма РПД формы В цитрата Соединения 1.

[0027] На Фиг. 12 представлена термограмма ДСК формы B цитрата Соединения 1.

[0028] На Фиг. 13 представлена термограмма ТГА формы B цитрата Соединения 1.

[0029] На Фиг. 14 представлен график изотермы ДСП формы B цитрата Соединения 1.

[0030] На Фиг. 15 представлена дифрактограмма РПД формы A эзилата Соединения 1.

[0031] На Фиг. 16 представлена термограмма ДСК формы A эзилата Соединения 1.

[0032] На Фиг. 17 представлена термограмма ТГА формы A эзилата Соединения 1.

[0033] На Фиг. 18 представлена дифрактограмма РПД формы B эзилата Соединения 1 (смесь с формой A эзилата Соединения 1).

[0034] На Фиг. 19 представлена дифрактограмма РПД HBr-формы A Соединения 1.

[0035] На Фиг. 20 представлена дифрактограмма РПД HBr-формы B Соединения 1.

[0036] На Фиг. 21 представлена дифрактограмма РПД формы A лактата Соединения 1 (смесь с формой A Соединения 1).

[0037] На Фиг. 22 представлена дифрактограмма РПД формы A малата Соединения 1 (смесь с формой A Соединения 1).

[0038] На Фиг. 23 представлена дифрактограмма РПД формы A малеата Соединения 1.

[0039] На Фиг. 24 представлена термограмма ДСК формы A малеата Соединения 1.

[0040] На Фиг. 25 представлена термограмма ТГА формы A малеата Соединения 1.

[0041] На Фиг. 26A - 26E представлены микрофотографии горячей стадии, изображающие форму A малеата Соединения 1 при (A) 28,0 °C, демонстрирующую кристаллическую форму при температуре окружающей среды, (B) 129,3 °C без изменения кристаллической формы, (C) 133,0 °C с некоторым плавлением, (D) 140,0 °C с полным плавлением, и (E) охлажденную до 28,3, демонстрирующую отсутствие перекристаллизации при температуре окружающей среды.

[0042] На Фиг. 27 представлен график изотермы ДСП формы A малеата Соединения 1.

[0043] На Фиг. 28 представлена дифрактограмма РПД формы B малеата Соединения 1 (смесь с малеатной формой A Соединения 1).

[0044] На Фиг. 29 представлена дифрактограмма РПД формы A мезилата Соединения 1.

[0045] На Фиг. 30 представлена дифрактограмма формы B мезилата Соединения 1.

[0046] На Фиг. 31 представлена дифрактограмма РПД формы C мезилата Соединения 1.

[0047] На Фиг. 32 представлена термограмма ДСК формы C мезилата Соединения 1.

[0048] На Фиг. 33 представлена термограмма ТГА формы C мезилата Соединения 1.

[0049] На Фиг. 34 представлен график изотермы ДСП формы C мезилата Соединения 1.

[0050] На Фиг. 35 представлена дифрактограмма РПД формы A оксалата Соединения 1.

[0051] На Фиг. 36 представлена дифрактограмма РПД формы B оксалата Соединения 1.

[0052] На Фиг. 37 представлена дифрактограмма РПД формы C оксалата Соединения 1.

[0053] На Фиг. 38 представлена дифрактограмма РПД формы A пропионата Соединения 1 (смесь с формой A Соединения 1).

[0054] На Фиг. 39 представлена дифрактограмма РПД формы A сукцината Соединения 1 (смесь с формой A Соединения 1).

[0055] На Фиг. 40 представлена дифрактограмма РПД формы A сульфата Соединения 1.

[0056] На Фиг. 41 представлена дифрактограмма РПД формы B сульфата Соединения 1.

[0057] На Фиг. 42 представлена дифрактограмма РПД формы C сульфата Соединения 1.

[0058] На Фиг. 43 представлена дифрактограмма РПД формы A сукцината Соединения 1 (смесь с формой A Соединения 1).

[0059] На Фиг. 44 представлена дифрактограмма РПД формы B гемитартрата Соединения 1.

[0060] На Фиг. 45 представлена термограмма ДСК формы B гемитартрата Соединения 1.

[0061] На Фиг. 46 представлена термограмма ТГА формы B гемитартрата Соединения 1.

[0062] На Фиг. 47 представлена дифрактограмма РПД формы A тозилата Соединения 1.

[0063] На Фиг. 48 представлена термограмма ДСК формы A тозилата Соединения 1.

[0064] На Фиг. 49 представлена термограмма ТГА формы A тозилата Соединения 1.

[0065] На Фиг. 50 представлен график изотермы ДСП формы A тозилата Соединения 1.

[0066] На Фиг. 51A - 51D представлены микрофотографии горячей стадии, изображающие форму A тозилата Соединения 1 при (A) 29,9 °C, демонстрирующую кристаллическую форму при температуре окружающей среды, (B) 199,3 °C без изменения кристаллической формы, (C) 214,4 °C с незначительным плавлением, (D) 217,9 °C с полным плавлением.

[0067] На Фиг. 52 представлена дифрактограмма РПД формы B тозилата Соединения 1.

[0068] На Фиг. 53 представлена термограмма ДСК формы B тозилата Соединения 1.

[0069] На Фиг. 54 представлена термограмма ТГА формы B тозилата Соединения 1.

[0070] На Фиг. 55 представлен график изотермы ДСП формы B тозилата Соединения 1.

[0071] На Фиг. 56A - 56E представлены микрофотографии горячей стадии, изображающие форму B тозилата Соединения 1 при (A) 25,5 °C, демонстрирующую кристаллическую форму при температуре окружающей среды, (B) 172,0 °C без изменения кристаллической формы, (C) 188,0 °C с очень незначительным плавлением, (D) 194,0 °C с почти полным плавлением, и (E) 200,1 °C с полным плавлением, (E) 28,4 °C с начальной рекристаллизацией.

[0072] На Фиг. 57 представлены результаты индексации для формы A безилата Соединения 1, включая табулированную пространственную группу, в соответствии с заданным коэффициентом затухания, параметрами элементарной ячейки и производными величинами.

[0073] На Фиг. 58 представлены результаты индексации для формы A камзилата Соединения 1, включая табулированную пространственную группу, в соответствии с заданным коэффициентом затухания, параметрами элементарной ячейки и производными величинами.

[0074] На Фиг. 59 представлены результаты индексации для формы B безилата Соединения 1, включая табулированную пространственную группу, в соответствии с заданным коэффициентом затухания, параметрами элементарной ячейки и производными величинами.

[0075] На Фиг. 60 представлены результаты индексации для формы A эзилата Соединения 1, включая табулированную пространственную группу, согласующуюся с заданным коэффициентом затухания, параметрами элементарной ячейки и производными величинами.

[0076] На Фиг. 61 представлены результаты индексации для HBr-формы B Соединения 1, включая табулированную пространственную группу, согласующуюся с заданным коэффициентом затухания, параметрами элементарной ячейки и производными величинами.

[0077] На Фиг. 62 представлены результаты индексации для формы A малеата Соединения 1, включая табулированную пространственную группу, в соответствии с заданным коэффициентом затухания, параметрами элементарной ячейки и производными величинами.

[0078] На Фиг. 63 представлены результаты индексации формы A мезилата Соединения 1, включая табулированную пространственную группу, в соответствии с

заданным коэффициентом затухания, параметрами элементарной ячейки и производными величинами.

[0079] На Фиг. 64 представлены результаты индексации формы B мезилата Соединения 1, включая табулированную пространственную группу, в соответствии с заданным коэффициентом затухания, параметрами элементарной ячейки и производными величинами.

[0080] На Фиг. 65 представлены результаты индексации формы C мезилата Соединения 1, включая табулированную пространственную группу, в соответствии с заданным коэффициентом затухания, параметрами элементарной ячейки и производными величинами.

[0081] На Фиг. 66 представлены результаты индексации формы B гемитартрата Соединения 1, включая табулированную пространственную группу, в соответствии с заданным коэффициентом затухания, параметрами элементарной ячейки и производными величинами.

[0082] На Фиг. 67 представлены результаты индексации формы A тозилата Соединения 1, включая табулированную пространственную группу, в соответствии с заданным коэффициентом затухания, параметрами элементарной ячейки и производными величинами.

[0083] На Фиг. 68 представлены результаты индексации формы B тозилата Соединения 1, включая табулированную пространственную группу, в соответствии с заданным коэффициентом затухания, параметрами элементарной ячейки и производными величинами.

[0084] На Фиг. 69 представлена дифрактограмма РПД формы C тартрата Соединения 1.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0085] ОПРЕДЕЛЕНИЯ, АББРЕВИАТУРЫ И АКРОНИМЫ

[0086] **Аналитические методики**

Аббревиатуры/Акронимы	**Полное название/описание**
ДСК	Дифференциальная сканирующая калориметрия
ДСП	Динамическая сорбция паров (воды)
ВТМ	Высокотемпературная микроскопия
ЯМР	Спектроскопия ядерного магнитного резонанса
ОМ	Оптическая микроскопия
МПС	Микроскопия в поляризованном свете
ТГА	Термогравиметрия или термогравиметрический анализ
РПД	Рентгеновская порошковая дифракция

[0087] **Экспериментальные методики**

Аббревиатуры/Акронимы	**Полное название/описание**

СС	Резкое охлаждение
СР	Резкое осаждение
БО	Быстрое охлаждение
БИ	Быстрое испарение
РК	Реакционная кристаллизация
МО	Медленное охлаждение
МИ	Медленное испарение
ДП	Диффуззия паров
НП	Напряжение паров

[0088] **Прочая информация**

Аббревиатуры/Акронимы	**Полное название/описание**
~	Около или приблизительно
АФИ	Активный фармацевтический ингредиент
ДЛ/Э	Двойное лучепреломление и экстинкция
Эндо/эндо	Эндотерма или эндотермический
экв	Эквивалент
Эзо/экзо	Экзотерма или экзотермический
СО	Свободное основание
СФ	Свободная форма
МК	Морозильная камера
ЛИМС	Лабораторная информационная менеджмент-система
Макс/макс	Максимум или максимумы
Obs	Наблюдение или наблюдаемый
ПО	Предпочтительная ориентация
ppt	Осадок или осаждение
хол	Холодильник
ОВ	Относительная влажность
КТ	Комнатная температура
Раств/раств	Раствор
вак	Вакуум
% масс	Массовый процент

[0089] **Растворители**

Аббревиатуры/Акронимы	**Полное название/описание**
ACN	Ацетонитрил

AcOH	Уксусная кислота
ДХМ	Дихлорметан
ДМСО	Диметилсульфоксид
EtOAc	Этилацетат
EtOH	Этанол
HFIPA	Гексафторизопропанол
ИПС	Изопропиловый спирт, 2-пропанол
МЭК	Метилэтилкетон
MeOH	Метанол
MTBE	Метил-трет-бутиловый эфир
ТФЭ	2,2,2-трифторэтанол
ТГФ	Тетрагидрофуран

[0090] В контексте данного документа применяются следующие определения, если не указано иное.

[0091] Для целей настоящего изобретения химические элементы идентифицируются в соответствии с Периодической таблицей элементов, версия CAS, Справочником по химии и физике, 95-е изд. Кроме того, общие принципы органической химии описаны в «Organic Chemistry,» 2^{e} изд., Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 2006, и «March's Advanced Organic Chemistry», 7e изд., Изд.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2013, полное содержание которых включено в данный документ посредством ссылки.

[0092] В контексте данного документа термин «низкая/ограниченная/значительная гигроскопичность» относится к материалу, который демонстрирует водопоглощение <0,5/<2,0/≥ 2,0 мас.% в указанном диапазоне относительной влажности.

[0093] В контексте данного документа термин «стехиометрический гидрат» относится к кристаллическому материалу с определенным содержанием воды в расширенном диапазоне ОВ. Типичные стехиометрические гидраты представляют собой полугидраты, моногидраты, полуторагидраты, дигидраты и т. д.

[0094] В контексте данного документа термин «переменный гидрат» относится к кристаллическому материалу с переменным содержанием воды в расширенном диапазоне относительной влажности, но без фазового перехода.

[0095] В контексте данного документа химический термин обозначенный как «форма», относится к химическому соединению или его соли, которое состоит из одной фазы.

[0096] В контексте данного документа термин «низкая/ограниченная/средняя/хорошая/высокая растворимость» относится к материалу, имеющему растворимость < 1/1-20/20-100/100-200/> 200 мг/мл.

[0097] В контексте данного документа термин «кристаллический» относится к материалу, который дает дифрактограмму РПД с острыми пиками (аналогичными ширине аппаратных пиков) и слабым диффузным рассеянием относительно пиков.

[0098] В контексте данного документа термин «разупорядоченный кристаллический» относится к материалу, который дает дифрактограмму РПД с широкими пиками (относительно ширины аппаратных пиков) и/или сильным диффузным рассеянием относительно пиков. Материалы с неупорядоченной структурой могут быть:

1) микрокристаллическими,

2) кристаллическими с большой плотностью дефектов,

3) смесями кристаллической и рентгеноаморфной фаз или

4) комбинацией вышеперечисленного.

[0099] В контексте данного документа термин «недостаточный сигнал» означает, что спектрографический анализ образца дает спектр или диаграмму (выход), имеющую недостаточный сигнал выше ожидаемого фонового шума.

[00100] Используемый здесь термин «монокристаллическая фаза» относится к дифрактограмме РПД, которая, как считается, содержит доказательство монокристаллической формы из-за того, что пики Брэгга индексируются одной элементарной ячейкой. Индексирование - это процесс присвоения каждому пику на дифрактограмме меток индекса Миллера. Кроме того, в процессе индексации определяется размер и форма элементарной кристаллической ячейки.

[00101] В контексте данного документа термин «суспензия» относится к суспензии, приготовленной путем добавления достаточного количества твердых веществ к данному растворителю в условиях окружающей среды так, чтобы присутствовали нерастворенные твердые вещества. Типичная суспензия включает перемешивание (обычно путем перемешивания или вибрации), действие, которое также называется «суспендированием», в запечатанном флаконе при заданной температуре в течение длительного периода времени. Как правило, твердые частицы извлекаются через определенный период времени с использованием описанного в данном документе способа.

[00102] В контексте данного документа термин «рентгеноаморфный» или «аморфный» относится к материалу, в котором присутствует диффузное рассеяние, но нет признаков пиков Брэгга на РПД дифрактограмме.

[00103] В контексте данного документа термин «кристаллический» относится к соединениям в твердом состоянии, имеющим периодическое и повторяющееся трехмерное внутреннее расположение атомов, ионов или молекул, характерное для кристаллов, например, расположенных в фиксированных геометрических узорах или решетках, которые имеют строгий дальний порядок. Термин "кристаллический" не обязательно означает, что соединение существует в виде кристаллов, но означает, что оно имеет кристаллоподобную внутреннюю организацию.

[00104] В контексте данного документа термин «в основном кристаллический» относится к твердому материалу, который преимущественно расположен в виде фиксированных геометрических узоров или решеток, которые имеют строгий дальний порядок. Например, в основном кристаллические материалы имеют кристалличность более, чем около 85% (например, кристалличность более, чем около 90%, кристалличность более, чем около 95% или кристалличность более, чем около 99%). Также следует отметить, что термин «в основном кристаллический» включает дескриптор «кристаллический», который определен в предыдущем абзаце.

[00105] «Пациент» для целей настоящего изобретения включает людей и любых других животных, особенно млекопитающих, и другие организмы. Таким образом, эти методы применимы как в терапии человека, так и в ветеринарии. В предпочтительном варианте осуществления пациент представляет собой млекопитающее, а в наиболее предпочтительном варианте осуществления пациент представляет собой человека. Примеры предпочтительных млекопитающих включают мышей, крыс, других грызунов, кроликов, собак, кошек, свиней, крупный рогатый скот, овец, лошадей и приматов.

[00106] «Киназозависимые заболевания или состояния» относятся к патологическим состояниям, которые зависят от активности одной или более киназ. Киназы прямо или косвенно участвуют в путях передачи сигнала при различных видах клеточной активности, включая пролиферацию, адгезию, миграцию, дифференцировку и инвазию. Заболевания, связанные с активностью киназ, включают рост опухоли, патологическую неоваскуляризацию, которая поддерживает рост солидной опухоли, и связанные с другими заболеваниями, при которых наблюдается чрезмерная локальная васкуляризация.

[00107] «Терапевтически эффективное количество» представляет собой количество кристаллической формы соли Соединения 1, которое при введении пациенту облегчает симптом заболевания. Количество кристаллической формы соли Соединения 1 которое составляет« терапевтически эффективное количество», будет варьироваться в зависимости от соединения, болезненного состояния и его тяжести, возраста подлежащего лечению пациента и тому подобного. Терапевтически эффективное количество может быть определено обычным образом специалистом в данной области с учетом его собственных знаний и данного раскрытия.

[00108] Фраза «фармацевтически приемлемый» используется в данном документе для обозначения тех соединений, материалов, композиций и/или лекарственных форм, которые, в рамках здравого медицинского заключения, подходят для использования в контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции, иммуногенности или других проблем или осложнений, соизмеримых с разумным соотношением польза-риск.

[00109] В контексте данного документа фраза «фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество» относится к фармацевтически приемлемому материалу, композиции или носителю, такому как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель,

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

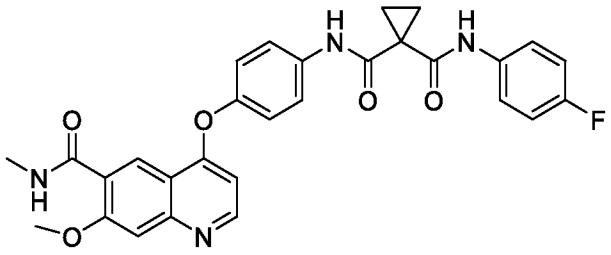
[00110] «Рак» относится к клеточно-пролиферативным болезненным состояниям, включая, но не ограничиваясь ими: Сердечное: саркома (ангиосаркома, фибросаркома, рабдомиосаркома, липосаркома), миксома, рабдомиома, фиброма, липома и тератома; Голова и шея: плоскоклеточный рак головы и шеи, рак гортани и гипофарингеальный рак, рак носовой полости и придаточных пазух носа, рак носоглотки, рак слюнных желез, рак полости рта и ротоглотки; Легкое: бронхогенная карцинома (плоскоклеточная, недифференцированная мелкоклеточная, недифференцированная крупноклеточная, аденокарцинома, немелкоклеточный рак легкого), альвеолярная (бронхиолярная) карцинома, альвеолярная саркома, саркома альвеолярной мягкой части, аденома бронхов, саркома, лимфома, хондроматозная гамартома. Мезотелиома; Толстая кишка: колоректальный рак, аденокарцинома, опухоли стромы желудочно-кишечного тракта, лимфома, карциноиды, синдром Турко; Со стороны желудочно-кишечного тракта: рак желудка, аденокарцинома пищеводно-желудочного перехода, пищевод (плоскоклеточный рак, аденокарцинома, лейомиосаркома, лимфома), желудок (карцинома, лимфома, лейомиосаркома), поджелудочная железа (протоковая аденокарцинома, инсулинома, глюкагонома, гастринома, карциноидные опухоли, випома), тонкая кишка (аденокарцинома, лимфома, карциноидные опухоли, саркома Карпози, лейомиома, гемангиома, липома, нейрофиброма, фиброма), толстый кишечник (аденокарцинома, тубулярная аденома, ворсинчатая аденома, гамартома, лейомиома); Грудь: метастатический рак молочной железы, протоковая карцинома in situ, инвазивная протоковая карцинома, тубулярный рак, медуллярная карцинома, муцинозная карцинома, лобулярная карцинома in situ, тройной отрицательный рак молочной железы; Мочеполовые пути: почки (аденокарцинома, опухоль Вильма [нефробластома], лимфома, лейкемия, почечно-клеточная карцинома, метастатическая почечно-клеточная карцинома), мочевой пузырь и уретра (плоскоклеточный рак, переходно-клеточная карцинома, аденокарцинома, уротелиальная карцинома), простата (аденокарцинома, саркома, кастрационнорезистентный рак простаты, костные метастазы, костные метастазы, связанные с кастрационнорезистентным раком простаты), яичко (семинома, тератома, эмбриональная карцинома, тератокарцинома, хориокарцинома, саркома,

интерстициально-клеточная карцинома, фиброма, фиброаденома, аденоматоидные опухоли, липома), светлоклеточная карцинома, папиллярная карцинома, рак полового члена, плоскоклеточная карцинома полового члена; Печень: гепатома (гепатоцеллюлярная карцинома), холангиокарцинома, гепатобластома, ангиосаркома, гепатоцеллюлярная аденома, гемангиома; Кость: остеогенная саркома (остеосаркома), фибросаркома, злокачественная фиброзная гистиоцитома, хондросаркома, саркома Юинга, злокачественная лимфома (ретикулум-клеточная саркома), множественная миелома, злокачественная гигантоклеточная хордома, остеохондрома, (костно-хрящевые экзостозы), доброкачественная хондрома, хондробластома, хондромиксофиброма, остеоид-остеома и гигантоклеточные опухоли; Щитовидная железа: медуллярный рак щитовидной железы, дифференцированный рак щитовидной железы, папиллярный рак щитовидной железы, фолликулярный рак щитовидной железы, гюртле-клеточный рак щитовидной железы и анапластический рак щитовидной железы; Нервная система: череп (остеома, гемангиома, гранулема, ксантома, деформирующий остит), мозговые оболочки (менингиома, менингиосаркома, глиоматоз), головной мозг (астроцитома, медуллобластома, глиома, эпендимома, герминома, [пинеалома], мультиформная глиобластома, олигодендроглиома, шваннома, ретинобластома, врожденные опухоли), нейрофиброма спинного мозга, менингиома, глиома, саркома), NF1, нейрофиброматоз, плексиформные нейрофибромы; Гинекологические: матка (рак эндометрия), шейка матки (рак шейки матки, предопухолевая дисплазия шейки матки), яичники (рак яичников [серозная цистаденокарцинома, муцинозная цистаденокарцинома, неклассифицированная карцинома], гранулезотекально-клеточные опухоли, опухоли из клеток Сертоли-Лейдига, дисгерминома, злокачественная тератома), вульва (плоскоклеточная карцинома, интраэпителиальная карцинома, аденокарцинома, фибросаркома, меланома), влагалище (светлоклеточная карцинома, плоскоклеточная карцинома, ботриоидная саркома, (эмбриональная рабдомиосаркома], маточные трубы (карцинома); Гематологические: кровь (миелолейкоз [острый и хронический], острый лимфобластный лейкоз, хронический лимфолейкоз, миелопролиферативные заболевания, множественная миелома, миелодиспластический синдром), миелофиброз, истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, болезнь Ходжкина, неходжкинская лимфома [злокачественная лимфома]; Кожа: злокачественная меланома, базальноклеточный рак, плоскоклеточный рак, саркома Карпози, диспластические невусы родинок, липома, ангиома, дерматофиброма, келоиды, псориаз; и Надпочечники: нейробластома. Таким образом, термин «раковая клетка», как предусмотрено в данном документе, включает клетку, пораженную любым из указанных выше состояний. В некоторых вариантах осуществления соединение или комбинация, раскрытые в данном документе, могут быть использованы для лечения заболеваний, включая ВИЧ, серповидно-клеточную анемию, болезнь «трансплантат против хозяина», острую болезнь «трансплантат против хозяина», хроническую болезнь «трансплантат против хозяина» и серповидноклеточную анемию.

[00111] В целом, номенклатура, используемая в данной заявке, основана на соглашениях о наименовании, принятых Международным союзом теоретической и прикладной химии (IUPAC). Представленные в данном документе химические структуры получены с использованием CHEMDRAW®. Любая открытая валентность, проявляющаяся на атоме углерода, кислорода или азота в приведенных в данном документе структурах, указывает на присутствие атома водорода.

[00112] ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

[00113] В одном из аспектов изобретение включает кристаллическую форму соли Соединения 1



,

Соединение 1,

которое представляет собой 1-N'-(4-Фторфенил)-1-N-[4-[7-метокси-6-(метилкарбамоил)хинолин-4-ил]оксифенил]циклопропан-1,1-дикарбоксамид, или N'-(4-Фторфенил)-N-[4-[7-метокси-6-(метилкарбамоил)хинолин-4-ил]оксифенил]циклопропан-1,1-дикарбоксамид, где кристаллическая солевая форма выбрана из формы A безилата Соединения 1, формы B безилата Соединения 1, формы A бензоата Соединения 1, формы A камзилата Соединения 1, формы B камзилата Соединения 1, формы A цитрата Соединения 1, формы B цитрата Соединения 1, формы A эзилата Соединения 1, формы B эзилата Соединения 1, формы A HBr Соединения 1, HBr-формы B Соединения 1, формы A лактата Соединения 1, формы A малата Соединения 1, формы A малеата Соединения 1, формы B малеата Соединения 1, формы A мезилата Соединения 1, формы B мезилата Соединения 1, формы C мезилата Соединения 1, формы A оксалата Соединения 1, формы B оксалата Соединения 1, формы C оксалата соединения 1, формы A пропионата Соединения 1, формы A сукцината Соединения 1, формы A сульфата Соединения 1, формы B сульфата Соединения 1, формы C сульфата Соединения 1, формы A тартрата Соединения 1, формы B гемитартрата Соединения 1, формы C тартрата Соединения 1, формы A тозилата Соединения 1 и формы B тозилата Соединения 1.

[00114] В одном из вариантов осуществления данного аспекта кристаллическая форма характеризуется как форма A безилата Соединения 1.

[00115] В одном из вариантов осуществления форма A безилата Соединения 1 характеризуется одним или более пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, где один или более пиков выбраны из 3,78, 7,56, 10,08, 10,42, 11,70, 11,78, 12,00, 12,71, 13,20, 13,92, 14,06, 14,44, 14,93, 15,18, 15,96, 16,21, 16,40, 16,73, 16,86, 17,38, 18,32, 19,07, 20,07, 20,26, 20,51, 20,94, 21,45, 21,60, 22,30, 22,90, 23,05, 23,28, 23,71, 24,28, 24,97, 25,30, 25,69, 26,33, 26,71, 27,29, 27,65, 28,07, 29,22 и 29,50.

[00116] В другом варианте осуществления форма А безилата Соединения 1 характеризуется одним или более пиками в дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, где один или более пиков выбраны из 3,78, 7,56, 10,42, 20,51, 20,94, 21,60 и 25,30.

[00117] В еще одном варианте осуществления форма А безилата Соединения 1 характеризуется всеми следующими пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, выбранными из 3,78, 7,56, 10,42, 20,51, 20,94, 21,60 и 25,30.

[00118] В еще одном варианте осуществления форма А безилата Соединения 1 характеризуется всеми следующими пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, выбранными из 3,78, 7,56, 10,08, 10,42, 11,70, 11,78, 12,00, 12,71, 13,20, 13,92, 14,06, 14,44, 14,93, 15,18, 15,96, 16,21, 16,40, 16,73, 16,86, 17,38, 18,32, 19,07, 20,07, 20,26, 20,51, 20,94, 21,45, 21,60, 22,30, 22,90, 23,05, 23,28, 23,71, 24,28, 24,97, 25,30, 25,69, 26,33, 26,71, 27,29, 27,65, 28,07, 29,22 и 29,50.

[00119] В другом варианте осуществления форма А безилата Соединения 1 характеризуется первой эндотермой при температуре около 144°С и второй эндотермой при температуре около 170°С на термограмме ДСК.

[00120] В другом варианте осуществления форма А безилата Соединения 1 характеризуется потерей массы около 7,9% в температурном диапазон 39-177 °С на термограмме ТГА.

[00121] В одном из вариантов осуществления данного аспекта кристаллическая форма характеризуется как форма В безилата Соединения 1.

[00122] В одном из вариантов осуществления форма В безилата Соединения 1 характеризуется дифрактограммой РПД, по существу идентичной представленной на Фигуре 4.

[00123] В одном из вариантов осуществления данного аспекта кристаллическая форма характеризуется как форма А бензоата Соединения 1.

[00124] В одном из вариантов осуществления форма А бензоата Соединения 1 характеризуется дифрактограммой РПД, по существу идентичной представленной на Фигуре 5.

[00125] В одном из вариантов осуществления данного аспекта кристаллическая форма характеризуется как форма А камзилата Соединения 1.

[00126] В одном из вариантов осуществления форма А камзилата Соединения 1 характеризуется одним или более пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, где один или более пиков выбраны из 5,55, 7,90, 8,25, 8,38, 9,55, 9,87, 10,26, 11,12, 11,34, 12,50, 12,94, 13,40, 13,65, 14,79, 15,83, 16,16, 16,41, 16,54, 16,82, 17,10, 17,69, 18,02, 18,22, 18,47, 18,91, 19,10, 19,47, 20,04, 20,87, 21,05, 22,16, 22,36, 22,93, 23,71, 24,55, 25,33, 26,02, 26,40, 27,09, 27,33, 27,97, 28,32, 28,68, и 28,98.

[00127] В другом варианте осуществления форма А камзилата Соединения 1 характеризуется одним или более пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, где один или более пиков выбраны из 5,55, 9,87, 10,26, 16,16, 16,82, 20,87, 22,36, и 23,71.

[00128] В еще одном варианте осуществления форма А камзилата Соединения 1 характеризуется всеми следующими пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, выбранными из 5,55, 9,87, 10,26, 16,16, 16,82, 20,87, 22,36 и 23,71.

[00129] В еще одном варианте осуществления форма А камзилата Соединения 1 характеризуется всеми следующими пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, выбранными из 5,55, 7,90, 8,25, 8,38, 9,55, 9,87, 10,26, 11,12, 11,34, 12,50, 12,94, 13,40, 13,65, 14,79, 15,83, 16,16, 16,41, 16,54, 16,82, 17,10, 17,69, 18,02, 18,22, 18,47, 18,91, 19,10, 19,47, 20,04, 20,87, 21,05, 22,16, 22,36, 22,93, 23,71, 24,55, 25,33, 26,02, 26,40, 27,09, 27,33, 27,97, 28,32, 28,68, и 28,98.

[00130] В другом варианте осуществления форма А камзилата Соединения 1 характеризуется первой эндотермой при температуре около 110°С и второй при около 174°С на термограмме ДСК.

[00131] В другом варианте осуществления форма А камзилата Соединения 1 характеризуется потерей массы около 5,9% в температурном диапазон 38-170 °С на термограмме ТГА.

[00132] В одном из вариантов осуществления данного аспекта кристаллическая форма характеризуется как форма В камзилата Соединения 1.

[00133] В одном из вариантов осуществления форма В камзилата Соединения 1 характеризуется одним или более пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, где один или более пиков выбраны из 5,25, 8,32, 8,51, 8,76, 9,05, 9,58, 9,88, 10,00, 10,52, 10,80, 11,06, 11,96, 12,24, 12,58, 13,98, 15,62, 15,81, 16,15, 16,70, 17,12, 17,42, 17,71, 18,41, 19,37, 19,55, 20,63, 21,13, 21,56, 21,89, 22,50, 23,04, 24,43, 26,08, 27,07, 27,97, 28,22, и 28,73.

[00134] В другом варианте осуществления форма В камзилата Соединения 1 характеризуется одним или более пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, где один или более пиков выбраны из 5,25, 10,52, 16,15, 21,13, 21,56, и 21,89.

[00135] В еще одном варианте осуществления форма В камзилата Соединения 1 характеризуется всеми следующими пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, выбранными из 5,25, 10,52, 16,15, 21,13, 21,56, и 21,89.

[00136] В еще одном варианте осуществления форма В камзилата Соединения 1 характеризуется всеми следующими пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, выбранными из 5,25, 8,32, 8,51, 8,76, 9,05, 9,58, 9,88, 10,00, 10,52, 10,80, 11,06, 11,96, 12,24, 12,58, 13,98, 15,62, 15,81, 16,15, 16,70, 17,12, 17,42, 17,71, 18,41, 19,37, 19,55, 20,63, 21,13, 21,56, 21,89, 22,50, 23,04, 24,43, 26,08, 27,07, 27,97, 28,22, и 28,73.

[00137] В одном из вариантов осуществления данного аспекта кристаллическая форма характеризуется как форма А цитрата Соединения 1.

[00138] В еще одном варианте осуществления форма А цитрата Соединения 1 характеризуется дифрактограммой РПД, по существу идентичной представленной на Фигуре 10.

[00139] В одном из вариантов осуществления данного аспекта кристаллическая форма характеризуется как форма В цитрата Соединения 1.

[00140] В одном из вариантов осуществления форма B цитрата Соединения 1 характеризуется одним или более пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, где один или более пиков выбраны из 4,58, 5,95, 7,61, 8,88, 9,19, 9,94, 11,93, 13,26, 13,79, 14,29, 14,68, 15,26, 15,95, 16,64, 17,11, 17,87, 18,21, 18,43, 18,90, 19,36, 19,67, 20,14, 20,57, 21,47, 22,30, 22,64, 23,06, 23,80, 24,25, 24,55, 24,81, 25,10, 25,45, 25,54, 25,85, 26,35, 26,51, 26,83, 27,16, 27,57, 27,85, 28,08, и 28,47.

[00141] В другом варианте осуществления форма B цитрата Соединения 1 характеризуется одним или более пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, где один или более пиков выбраны из 4,58, 5,95, 8,88, 11,93, 13,79, 14,29, 16,64, 18,90, 21,47, 23,80, 24,25, и 25,85.

[00142] В еще одном варианте осуществления форма B цитрата Соединения 1 характеризуется всеми следующими пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, выбранными из 4,58, 5,95, 8,88, 11,93, 13,79, 14,29, 16,64, 18,90, 21,47, 23,80, 24,25, и 25,85.

[00143] В еще одном варианте осуществления форма B цитрата Соединения 1 характеризуется всеми следующими пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, выбранными из 4,58, 5,95, 7,61, 8,88, 9,19, 9,94, 11,93, 13,26, 13,79, 14,29, 14,68, 15,26, 15,95, 16,64, 17,11, 17,87, 18,21, 18,43, 18,90, 19,36, 19,67, 20,14, 20,57, 21,47, 22,30, 22,64, 23,06, 23,80, 24,25, 24,55, 24,81, 25,10, 25,45, 25,54, 25,85, 26,35, 26,51, 26,83, 27,16, 27,57, 27,85, 28,08, и 28,47.

[00144] В другом варианте осуществления форма B цитрата Соединения 1 характеризуется эндотермой при около 175°C на термограмме ДСК. В другом варианте осуществления форма B цитрата Соединения 1 характеризуется эндотермой с начальной температурой при около 175°C на термограмме ДСК.

[00145] В другом варианте осуществления форма B цитрата Соединения 1 характеризуется потерей массы выше температуры 175°C на термограмме ТГА.

[00146] В другом варианте осуществления форма B цитрата Соединения 1 характеризуется потерей массы, начинающейся при температуре около 159 °C и заканчивающейся при около 220 °C на термограмме ТГА.

[00147] В одном из вариантов осуществления форма B цитрата Соединения 1 характеризуется увеличением на около 4,1% мас., как определено ДСП, при переносе из среды с относительной влажностью 5% в среду с относительной влажностью 95%.

[00148] В одном из вариантов осуществления данного аспекта кристаллическая форма характеризуется как форма A эзилата Соединения 1.

[00149] В одном из вариантов осуществления форма A эзилата Соединения 1 характеризуется одним или более пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, где один или более пиков выбраны из 3,97, 7,95, 9,89, 10,62, 10,92, 11,03, 11,34, 11,77, 12,03, 12,53, 12,71, 13,27, 14,00, 14,70, 15,08, 15,94, 16,17, 16,92, 17,01, 17,19, 17,35, 17,61, 18,15, 18,76, 19,03, 19,66, 19,89, 20,26, 20,65, 20,78, 21,44, 22,08, 23,14, 23,27, 23,99, 24,32, 25,43, 25,66, 25,85, 26,52, 26,87, 27,61, 27,96, 28,18, 28,40, и 28,91.

[00150] В одном из вариантов осуществления форма А эзилата Соединения 1 характеризуется одним или более пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, где один или более пиков выбраны из 3,97, 7,95, 9,89, 10,62, 13,27, 15,08, 16,17, 16,92, 17,01, 20,65, 20,78, 21,44, 22,08, 23,99, 25,43 и 26,52.

[00151] В еще одном варианте осуществления форма А эзилата Соединения 1 характеризуется всеми следующими пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, выбранными из 3,97, 7,95, 9,89, 10,62, 13,27, 15,08, 16,17, 16,92, 17,01, 20,65, 20,78, 21,44, 22,08, 23,99, 25,43 и 26,52.

[00152] В еще одном варианте осуществления форма А эзилата Соединения 1 характеризуется всеми следующими пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, выбранными из 3,97, 7,95, 9,89, 10,62, 10,92, 11,03, 11,34, 11,77, 12,03, 12,53, 12,71, 13,27, 14,00, 14,70, 15,08, 15,94, 16,17, 16,92, 17,01, 17,19, 17,35, 17,61, 18,15, 18,76, 19,03, 19,66, 19,89, 20,26, 20,65, 20,78, 21,44, 22,08, 23,14, 23,27, 23,99, 24,32, 25,43, 25,66, 25,85, 26,52, 26,87, 27,61, 27,96, 28,18, 28,40, и 28,91.

[00153] В другом варианте осуществления форма А эзилата Соединения 1 характеризуется первой эндотермой при температуре около 69 °С, второй эндотермой при температуре около 156°С и третьей эндотермой при температуре около 190°С на термограмме ДСК.

[00154] В другом варианте осуществления форма А эзилата Соединения 1 характеризуется потерей массы около 8,5% в температурном диапазон 38-188 °С на термограмме ТГА.

[00155] В одном из вариантов осуществления данного аспекта кристаллическая форма характеризуется как форма В эзилата Соединения 1.

[00156] В еще одном варианте осуществления форма В эзилата Соединения 1 характеризуется дифрактограммой РПД, по существу идентичной представленной на Фигуре 18.

[00157] В одном из вариантов осуществления данного аспекта кристаллическая форма характеризуется как HBr-форма А Соединения 1.

[00158] В одном из вариантов осуществления форма А HBr Соединения 1 характеризуется дифрактограммой РПД, по существу идентичной представленной на Фигуре 19.

[00159] В одном из вариантов осуществления данного аспекта кристаллическая форма характеризуется как HBr-форма В Соединения 1.

[00160] В одном из вариантов осуществления HBr-форма В Соединения 1 характеризуется одним или более пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, где один или более пиков выбраны из 5,26, 8,29, 9,75, 9,91, 10,56, 10,72, 12,25, 12,50, 12,75, 13,31, 13,54, 14,11, 14,72, 14,89, 15,87, 16,29, 16,50, 17,36, 17,78, 18,09, 18,44, 18,75, 19,12, 19,24, 19,56, 19,92, 20,40, 20,55, 20,69, 21,18, 22,09, 22,64, 23,24, 24,56, 25,80, 26,52, 27,23, 27,43, 28,13, 28,46, 28,76, 29,08, 29,66, и 30,07.

[00161] В другом варианте осуществления HBr-форма B Соединения 1 характеризуется одним или более пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, где один или более пиков выбраны из 5,26, 9,91, 10,72, 20,55, 20,69, 21,18, 22,09, 23,24, 24,56, и 25,80.

[00162] В еще одном варианте осуществления HBr-форма B Соединения 1 характеризуется всеми следующими пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, выбранными из 5,26, 9,91, 10,72, 20,55, 20,69, 21,18, 22,09, 23,24, 24,56, и 25,80.

[00163] В еще одном варианте осуществления HBr-форма B Соединения 1 характеризуется всеми следующими пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, выбранными из 5,26, 8,29, 9,75, 9,91, 10,56, 10,72, 12,25, 12,50, 12,75, 13,31, 13,54, 14,11, 14,72, 14,89, 15,87, 16,29, 16,50, 17,36, 17,78, 18,09, 18,44, 18,75, 19,12, 19,24, 19,56, 19,92, 20,40, 20,55, 20,69, 21,18, 22,09, 22,64, 23,24, 24,56, 25,80, 26,52, 27,23, 27,43, 28,13, 28,46, 28,76, 29,08, 29,66, и 30,07.

[00164] В одном из вариантов осуществления данного аспекта кристаллическая форма характеризуется как форма A лактата Соединения 1.

[00165] В еще одном варианте осуществления форма A лактата Соединения 1 характеризуется дифрактограммой РПД, по существу идентичной представленной на Фигуре 21.

[00166] В одном из вариантов осуществления данного аспекта кристаллическая форма характеризуется как форма A малата Соединения 1.

[00167] В еще одном варианте осуществления форма A малата Соединения 1 характеризуется дифрактограммой РПД, по существу идентичной представленной на Фигуре 22.

[00168] В одном из вариантов осуществления данного аспекта кристаллическая форма представляет собой форму A малеата Соединения 1.

[00169] В одном из вариантов осуществления форма A малеата Соединения 1 характеризуется одним или более пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, где один или более пиков выбраны из7,58, 8,34, 10,92, 12,38, 12,87, 14,17, 15,13, 15,78, 16,43, 16,91, 17,51, 18,09, 18,71, 20,30, 21,60, 21,99, 22,30, 22,49, 23,32, 23,56, 23,92, 24,79, 26,04, 26,41, 26,92, 27,62, 28,18, 28,54, и 29,01.

[00170] В одном из вариантов осуществления форма A малеата Соединения 1 характеризуется одним или более пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, где один или более пиков выбраны из 10,92, 15,13, 15,78, 16,43, 18,09, 18,71, 20,30, 21,99, 22,30, 22,49, 23,32, 23,56, 24,79, 26,41, 26,92 и 29,01.

[00171] В еще одном варианте осуществления форма A малеата Соединения 1 характеризуется всеми следующими пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, выбранными из 10,92, 15,13, 15,78, 16,43, 18,09, 18,71, 20,30, 21,99, 22,30, 22,49, 23,32, 23,56, 24,79, 26,41, 26,92 и 29,01.

[00172] В еще одном варианте осуществления форма A малеата Соединения 1 характеризуется всеми следующими пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета,

выбранными из 7,58, 8,34, 10,92, 12,38, 12,87, 14,17, 15,13, 15,78, 16,43, 16,91, 17,51, 18,09, 18,71, 20,30, 21,60, 21,99, 22,30, 22,49, 23,32, 23,56, 23,92, 24,79, 26,04, 26,41, 26,92, 27,62, 28,18, 28,54, и 29,01.

[00173] В другом варианте осуществления форма А малеата Соединения 1 характеризуется эндотермой при температуре около 117°С на термограмме ДСК.

[00174] В другом варианте осуществления форма А малеата Соединения 1 характеризуется потерей массы около 3,1% в температурном диапазон 42-146 °С на термограмме ТГА.

[00175] В другом варианте осуществления форма А малеата Соединения 1 характеризуется увеличением на около 2,5% мас., как определено ДСП, при переносе из среды с относительной влажностью 5% в среду с относительной влажностью 95%.

[00176] В одном из вариантов осуществления данного аспекта кристаллическая форма характеризуется как форма В малеата Соединения 1.

[00177] В еще одном варианте осуществления форма В малеата Соединения 1 характеризуется дифрактограммой РПД, по существу идентичной представленной на Фигуре 28.

[00178] В одном из вариантов осуществления данного аспекта кристаллическая форма характеризуется как форма А мезилата Соединения 1.

[00179] В одном из вариантов осуществления форма А мезилата Соединения 1 характеризуется одним или более пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 где один или более пиков выбраны из 5,06, 6,65, 7,66, 8,35, 10,16, 10,72, 11,98, 12,62, 13,32, 14,41, 14,79, 15,42, 15,72, 15,89, 16,23, 16,77, 17,20, 17,59, 18,08, 18,40, 18,81, 19,33, 19,53, 19,71, 20,14, 20,38, 20,73, 21,05, 21,56, 21,83, 22,16, 23,14, 24,06, 24,54, 24,77, 25,75, 26,82, 27,71, 27,94, 28,71, 29,27, и 29,85.

[00180] В другом варианте осуществления форма А мезилата Соединения 1 характеризуется одним или более пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, где один или более пиков выбраны из 5,06, 7,66, 14,79, 15,42, 16,23, 17,20, 17,59, 18,40, 19,33, 19,53, 20,38, 20,73, 21,83, 22,16, 23,14, 24,06, и 24,77.

[00181] В еще одном варианте осуществления форма А мезилата Соединения 1 характеризуется всеми следующими пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, выбранными из 5,06, 7,66, 14,79, 15,42, 16,23, 17,20, 17,59, 18,40, 19,33, 19,53, 20,38, 20,73, 21,83, 22,16, 23,14, 24,06, и 24,77.

[00182] В еще одном варианте осуществления форма А мезилата Соединения 1 характеризуется всеми следующими пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, выбранными из 5,06, 6,65, 7,66, 8,35, 10,16, 10,72, 11,98, 12,62, 13,32, 14,41, 14,79, 15,42, 15,72, 15,89, 16,23, 16,77, 17,20, 17,59, 18,08, 18,40, 18,81, 19,33, 19,53, 19,71, 20,14, 20,38, 20,73, 21,05, 21,56, 21,83, 22,16, 23,14, 24,06, 24,54, 24,77, 25,75, 26,82, 27,71, 27,94, 28,71, 29,27, и 29,85.

[00183] В одном из вариантов осуществления данного аспекта кристаллическая форма характеризуется как форма В мезилата Соединения 1.

[00184] В одном из вариантов осуществления форма B мезилата Соединения 1 характеризуется одним или более пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, где один или более пиков выбраны из 5,14, 6,62, 7,72, 7,89, 10,33, 10,73, 12,74, 13,31, 13,88, 14,23, 14,61, 15,21, 15,52, 15,87, 16,17, 17,18, 17,41, 17,88, 18,15, 18,46, 18,73, 19,13, 19,54, 20,15, 20,53, 20,75, 20,98, 21,27, 21,60, 22,03, 22,28, 23,07, 23,32, 24,16, 24,42, 24,87, 25,13, 25,64, 26,24, 26,95, 27,17, 27,49, 27,77, 28,42, и 29,54.

[00185] В другом варианте осуществления форма B мезилата Соединения 1 характеризуется одним или более пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, где один или более пиков выбраны из 14,61, 15,21, 16,17, 17,18, 17,41, 18,46, 19,13, 19,54, 20,15, 20,53, 20,75, 20,98, 21,27, 21,60, 22,03, 23,32, 24,16, 24,42, 24,87, и 25,13.

[00186] В еще одном варианте осуществления форма B мезилата Соединения 1 характеризуется всеми следующими пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, выбранными из 14,61, 15,21, 16,17, 17,18, 17,41, 18,46, 19,13, 19,54, 20,15, 20,53, 20,75, 20,98, 21,27, 21,60, 22,03, 23,32, 24,16, 24,42, 24,87, и 25,13.

[00187] В еще одном варианте осуществления форма B мезилата Соединения 1 характеризуется всеми следующими пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, выбранными из 5,14, 6,62, 7,72, 7,89, 10,33, 10,73, 12,74, 13,31, 13,88, 14,23, 14,61, 15,21, 15,52, 15,87, 16,17, 17,18, 17,41, 17,88, 18,15, 18,46, 18,73, 19,13, 19,54, 20,15, 20,53, 20,75, 20,98, 21,27, 21,60, 22,03, 22,28, 23,07, 23,32, 24,16, 24,42, 24,87, 25,13, 25,64, 26,24, 26,95, 27,17, 27,49, 27,77, 28,42, и 29,54.

[00188] В одном из вариантов осуществления данного аспекта кристаллическая форма характеризуется как форма C мезилата Соединения 1.

[00189] В одном из вариантов осуществления форма C мезилата Соединения 1 характеризуется одним или более пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, где один или более пиков выбраны из 7,55, 9,53, 10,25, 11,04, 11,49, 11,65, 12,24, 12,51, 13,88, 14,44, 15,36, 15,66, 16,29, 16,58, 17,16, 17,54, 19,04, 19,20, 19,79, 20,54, 21,12, 21,24, 21,62, 22,22, 23,15, 23,57, 23,99, 24,61, 24,77, 25,22, 25,61, 25,99, 26,60, 26,89, 27,29, 27,91, 29,03, и 29,29.

[00190] В другом варианте осуществления форма C мезилата Соединения 1 характеризуется одним или более пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, где один или более пиков выбраны из 7,55, 9,53, 11,49, 12,51, 14,44, 19,04, 20,54, 21,12, 21,24, и 23,15.

[00191] В еще одном варианте осуществления форма C мезилата Соединения 1 характеризуется всеми следующими пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, выбранными из 7,55, 9,53, 11,49, 12,51, 14,44, 19,04, 20,54, 21,12, 21,24, и 23,15.

[00192] В еще одном варианте осуществления форма C мезилата Соединения 1 характеризуется всеми следующими пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, выбранными из 7,55, 9,53, 10,25, 11,04, 11,49, 11,65, 12,24, 12,51, 13,88, 14,44, 15,36, 15,66, 16,29, 16,58, 17,16, 17,54, 19,04, 19,20, 19,79, 20,54, 21,12, 21,24, 21,62, 22,22, 23,15, 23,57, 23,99, 24,61, 24,77, 25,22, 25,61, 25,99, 26,60, 26,89, 27,29, 27,91, 29,03, и 29,29.

[00193] В другом варианте осуществления форма С мезилата Соединения 1 характеризуется первой эндотермой при температуре от около 96-98°С и второй эндотермой при температуре от около 198-203°С на термограмме ДСК. В другом варианте осуществления форма С мезилата Соединения 1 характеризуется первой эндотермой с пиком при температуре около 69 °С, причем, первая эндотерма имеет нижний предел температуры около 36 и верхний предел температуры около 96 °С, и второй эндотермой с пиком при температуре около 208 °С, причем вторая эндотерма имеет нижний предел температуры около 169 и верхний предел температуры около 219 °С.

[00194] В другом варианте осуществления форма С мезилата Соединения 1характеризуется потерей массы от 0,5 до 3,0% мас. в температурном диапазон 36-130 °С на термограмме ТГА.

[00195] В другом варианте осуществления форма С мезилата Соединения 1 характеризуется увеличением на около 5,1% мас., как определено ДСП, при переносе из среды с относительной влажностью 5% в среду с относительной влажностью 95%.

[00196] В одном из вариантов осуществления данного аспекта кристаллическая форма характеризуется как форма А оксалата Соединения 1.

[00197] В одном из вариантов осуществления форма А оксалата Соединения 1 характеризуется одним или более пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, где один или более пиков выбраны из 4,90, 5,25, 6,20, 8,05, 9,87, 10,54, 12,29, 14,79, 15,35, 15,84, 16,49, 16,89, 17,55, 18,27, 18,67, 19,12, 19,40, 19,81, 20,26, 20,50, 21,06, 21,74, 22,17, 22,93, 23,26, 23,50, 23,81, 24,66, 25,06, 25,95, 26,90, 27,82, и 28,24.

[00198] В одном из вариантов осуществления форма А оксалата Соединения 1 характеризуется одним или более пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, где один или более пиков выбраны из 4,90, 5,25, 9,87, 10,54, 12,29, 15,35, 18,67, 19,40, 19,81, 20,26, 22,93, и 24,66.

[00199] В другом варианте осуществления форма А оксалата Соединения 1 характеризуется всеми следующими пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, выбранными из 4,90, 5,25, 9,87, 10,54, 12,29, 15,35, 18,67, 19,40, 19,81, 20,26, 22,93, и 24,66.

[00200] В еще одном варианте осуществления форма А оксалата Соединения 1 характеризуется всеми следующими пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, выбранными из 4,90, 5,25, 6,20, 8,05, 9,87, 10,54, 12,29, 14,79, 15,35, 15,84, 16,49, 16,89, 17,55, 18,27, 18,67, 19,12, 19,40, 19,81, 20,26, 20,50, 21,06, 21,74, 22,17, 22,93, 23,26, 23,50, 23,81, 24,66, 25,06, 25,95, 26,90, 27,82, и 28,24.

[00201] В одном из вариантов осуществления данного аспекта кристаллическая форма характеризуется как форма В оксалата Соединения 1.

[00202] В одном из вариантов осуществления форма В оксалата Соединения 1 характеризуется одним или более пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, где один или более пиков выбраны из 4,20, 7,59, 8,02, 8,42, 10,53, 12,36, 12,66, 13,09, 13,35, 13,88, 14,15, 14,46, 15,06, 15,23, 17,42, 17,75, 18,28, 19,07, 19,52, 20,33, 21,18, 21,43, 21,74,

22,08, 22,59, 23,53, 24,21, 24,52, 24,71, 25,24, 25,85, 26,24, 26,55, 26,90, 27,43, 28,56, 29,30, и 29,51.

[00203] В другом варианте осуществления форма B оксалата Соединения 1 характеризуется одним или более пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, где один или более пиков выбраны из 4,20, 7,59, 10,53, 15,06, 15,23, 19,52, 21,18, 21,43, 22,59, 24,21, и 25,85.

[00204] В еще одном варианте осуществления форма B оксалата Соединения 1 характеризуется всеми следующими пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, выбранными из 4,20, 7,59, 10,53, 15,06, 15,23, 19,52, 21,18, 21,43, 22,59, 24,21, и 25,85.

[00205] В еще одном варианте осуществления форма B оксалата Соединения 1 характеризуется всеми следующими пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, выбранными из 4,20, 7,59, 8,02, 8,42, 10,53, 12,36, 12,66, 13,09, 13,35, 13,88, 14,15, 14,46, 15,06, 15,23, 17,42, 17,75, 18,28, 19,07, 19,52, 20,33, 21,18, 21,43, 21,74, 22,08, 22,59, 23,53, 24,21, 24,52, 24,71, 25,24, 25,85, 26,24, 26,55, 26,90, 27,43, 28,56, 29,30, и 29,51.

[00206] В одном из вариантов осуществления данного аспекта кристаллическая форма характеризуется как форма C оксалата Соединения 1.

[00207] В одном из вариантов осуществления форма C оксалата Соединения 1 характеризуется одним или более пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, где один или более пиков выбраны из 4,13, 7,70, 10,29, 10,59, 13,09, 13,70, 14,13, 15,33, 15,87, 16,57, 17,19, 17,50, 17,83, 18,15, 18,61, 19,24, 19,42, 20,11, 20,34, 20,64, 21,07, 21,47, 21,59, 21,91, 22,56, 22,92, 23,37, 23,87, 24,35, 25,35, 25,91, 26,47, 26,68, 27,74, 28,47, и 29,14.

[00208] В другом варианте осуществления форма C оксалата Соединения 1 характеризуется одним или более пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, где один или более пиков выбраны из 7,70, 10,29, 10,59, 13,09, 13,70, 15,33, 17,83, 18,15, 20,11, 21,07, 21,91, и 22,56.

[00209] В еще одном варианте осуществления форма C оксалата Соединения 1 характеризуется всеми следующими пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, выбранными из 7,70, 10,29, 10,59, 13,09, 13,70, 15,33, 17,83, 18,15, 20,11, 21,07, 21,91 и 22,56.

[00210] В другом варианте осуществления форма C оксалата Соединения 1 характеризуется всеми следующими пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, выбранными из 4,13, 7,70, 10,29, 10,59, 13,09, 13,70, 14,13, 15,33, 15,87, 16,57, 17,19, 17,50, 17,83, 18,15, 18,61, 19,24, 19,42, 20,11, 20,34, 20,64, 21,07, 21,47, 21,59, 21,91, 22,56, 22,92, 23,37, 23,87, 24,35, 25,35, 25,91, 26,47, 26,68, 27,74, 28,47, и 29,14.

[00211] В одном из вариантов осуществления данного аспекта кристаллическая форма характеризуется как форма A пропионата Соединения 1.

[00212] В одном из вариантов осуществления форма A пропионата Соединения 1 характеризуется дифрактограммой РПД, по существу идентичной представленной на Фигуре 38.

[00213] В одном из вариантов осуществления данного аспекта кристаллическая форма характеризуется как форма А сукцината Соединения 1.

[00214] В еще одном варианте осуществления форма А сукцината Соединения 1 характеризуется дифрактограммой РПД, по существу идентичной представленной на Фигуре 39.

[00215] В одном из вариантов осуществления данного аспекта кристаллическая форма характеризуется как форма А сульфата Соединения 1.

[00216] В одном из вариантов осуществления форма А сульфата Соединения 1 характеризуется одним или более пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, где один или более пиков выбраны из 4,74, 5,85, 9,47, 10,04, 11,74, 11,95, 13,77, 14,99, 15,42, 15,71, 16,48, 17,36, 17,66, 17,92, 18,59, 18,95, 19,36, 19,74, 20,22, 20,77, 21,38, 21,86, 22,74, 23,30, 23,70, 24,33, 25,07, 25,32, 25,67, 26,23, и 27,00.

[00217] В другом варианте осуществления форма А сульфата Соединения 1 характеризуется одним или более пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, где один или более пиков выбраны из 4,74, 5,85, 9,47, 10,04, 11,74, 11,95, 16,48, 20,22 и 22,74.

[00218] В еще одном варианте осуществления форма А сульфата Соединения 1 характеризуется всеми следующими пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, выбранными из 4,74, 5,85, 9,47, 10,04, 11,74, 11,95, 16,48, 20,22, и 22,74.

[00219] В другом варианте осуществления форма А сульфата Соединения 1 характеризуется всеми следующими пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, выбранными из 4,74, 5,85, 9,47, 10,04, 11,74, 11,95, 13,77, 14,99, 15,42, 15,71, 16,48, 17,36, 17,66, 17,92, 18,59, 18,95, 19,36, 19,74, 20,22, 20,77, 21,38, 21,86, 22,74, 23,30, 23,70, 24,33, 25,07, 25,32, 25,67, 26,23, и 27,00.

[00220] В одном из вариантов осуществления данного аспекта кристаллическая форма характеризуется как форма В сульфата Соединения 1.

[00221] В одном из вариантов осуществления форма В сульфата Соединения 1 характеризуется одним или более пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, где один или более пиков выбраны из 4,27, 8,57, 9,32, 10,95, 11,29, 12,07, 12,87, 13,25, 13,82, 14,13, 14,67, 16,94, 17,21, 17,64, 19,99, 20,26, 21,03, 21,44, 22,00, 22,71, 23,85, 25,20, и 26,02.

[00222] В другом варианте осуществления форма В сульфата Соединения 1 характеризуется одним или более пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, где один или более пиков выбраны из 4,27, 8,57, 9,32, 16,94, 19,99, 21,03, 21,44, 22,00 и 26,02.

[00223] В еще одном варианте осуществления форма В сульфата Соединения 1 характеризуется всеми следующими пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, выбранными из 4,27, 8,57, 9,32, 16,94, 19,99, 21,03, 21,44, 22,00, и 26,02.

[00224] В другом варианте осуществления форма В сульфата Соединения 1 характеризуется всеми следующими пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, выбранными из 4,27, 8,57, 9,32, 10,95, 11,29, 12,07, 12,87, 13,25, 13,82, 14,13, 14,67, 16,94, 17,21, 17,64, 19,99, 20,26, 21,03, 21,44, 22,00, 22,71, 23,85, 25,20, и 26,02.

[00225] В одном из вариантов осуществления данного аспекта кристаллическая форма характеризуется как форма С сульфата Соединения 1.

[00226] В одном из вариантов осуществления форма С сульфата Соединения 1 характеризуется одним или более пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, где один или более пиков выбраны из 3,19, 5,35, 9,04, 9,62, 10,73, 11,31, 11,60, 12,27, 12,67, 13,76, 14,31, 14,65, 15,21, 15,63, 16,11, 16,33, 16,63, 17,11, 18,32, 18,75, 18,99, 19,36, 19,47, 20,16, 20,55, 21,01, 21,52, 21,62, 21,89, 22,19, 22,53, 23,19, 23,79, 24,23, 24,81, 25,07, 25,41, 26,06, 26,73, 27,58, 28,16, 28,63, 28,90, 29,22, 29,47, и 29,73.

[00227] В другом варианте осуществления форма С сульфата Соединения 1 характеризуется одним или более пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, где один или более пиков выбраны из 3,19, 5,35, 9,62, 12,27, 16,33, 17,11, 18,75, 18,99, 19,36, 19,47, 20,55, 21,01, 21,52, 21,62, 21,89, 22,19, 23,79, 25,07, и 26,06.

[00228] В еще одном варианте осуществления форма С сульфата Соединения 1 характеризуется всеми следующими пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, выбранными из 3,19, 5,35, 9,62, 12,27, 16,33, 17,11, 18,75, 18,99, 19,36, 19,47, 20,55, 21,01, 21,52, 21,62, 21,89, 22,19, 23,79, 25,07, и 26,06.

[00229] В еще одном варианте осуществления форма С сульфата Соединения 1 характеризуется всеми следующими пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, выбранными из 3,19, 5,35, 9,04, 9,62, 10,73, 11,31, 11,60, 12,27, 12,67, 13,76, 14,31, 14,65, 15,21, 15,63, 16,11, 16,33, 16,63, 17,11, 18,32, 18,75, 18,99, 19,36, 19,47, 20,16, 20,55, 21,01, 21,52, 21,62, 21,89, 22,19, 22,53, 23,19, 23,79, 24,23, 24,81, 25,07, 25,41, 26,06, 26,73, 27,58, 28,16, 28,63, 28,90, 29,22, 29,47, и 29,73.

[00230] В одном из вариантов осуществления данного аспекта кристаллическая форма характеризуется как форма А тартрата Соединения 1.

[00231] В еще одном варианте осуществления форма А тартрата Соединения 1 характеризуется дифрактограммой РПД, по существу идентичной представленной на Фигуре 43.

[00232] В одном из вариантов осуществления данного аспекта кристаллическая форма характеризуется как форма В гемитартрата Соединения 1.

[00233] В одном из вариантов осуществления форма В гемитартрата Соединения 1 характеризуется одним или более пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, где один или более пиков выбраны из 5,17, 5,66, 7,22, 9,27, 10,10, 10,40, 11,37, 11,55, 12,77, 13,94, 14,51, 15,60, 16,06, 16,48, 17,09, 17,69, 17,90, 18,27, 18,94, 19,15, 19,59, 19,81, 20,06, 20,32, 21,23, 21,83, 22,34, 22,84, 23,53, 24,26, 24,70, 25,26, 25,80, 26,78, 27,29, 27,90, 29,04, и 29,45.

[00234] В другом варианте осуществления форма В гемитартрата Соединения 1 характеризуется одним или более пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, где один или более пиков выбраны из 5,17, 5,66, 10,10, 10,40, 11,37, 11,55, 14,51, 17,09, 21,23, 21,83, 23,53, 24,26, 25,26, и 26,78.

[00235] В еще одном варианте осуществления форма B гемитартрата Соединения 1 характеризуется всеми следующими пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, выбранными из 5,17, 5,66, 10,10, 10,40, 11,37, 11,55, 14,51, 17,09, 21,23, 21,83, 23,53, 24,26, 25,26, и 26,78.

[00236] В другом варианте осуществления форма B гемитартрата Соединения 1 характеризуется всеми следующими пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, выбранными из 5,17, 5,66, 7,22, 9,27, 10,10, 10,40, 11,37, 11,55, 12,77, 13,94, 14,51, 15,60, 16,06, 16,48, 17,09, 17,69, 17,90, 18,27, 18,94, 19,15, 19,59, 19,81, 20,06, 20,32, 21,23, 21,83, 22,34, 22,84, 23,53, 24,26, 24,70, 25,26, 25,80, 26,78, 27,29, 27,90, 29,04, и 29,45.

[00237] В другом варианте осуществления форма B гемитартрата Соединения 1 характеризуется первой эндотермой при температуре около 111°C и второй эндотермой при температуре около 148°C на термограмме ДСК.

[00238] В другом варианте осуществления форма B гемитартрата Соединения 1 характеризуется потерей массы около 7,4% мас. в температурном диапазон 39-157 °C на термограмме ТГА.

[00239] В одном из вариантов осуществления данного аспекта кристаллическая форма характеризуется как форма C тартрата Соединения 1.

[00240] В еще одном варианте осуществления форма C тартрата Соединения 1 характеризуется дифрактограммой РПД, по существу идентичной представленной на Фигуре 69.

[00241] В одном из вариантов осуществления данного аспекта кристаллическая форма характеризуется как форма A тозилата Соединения 1.

[00242] В одном из вариантов осуществления форма A тозилата Соединения 1 характеризуется одним или более пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, где один или более пиков выбраны из 5,81, 7,05, 8,52, 9,74, 10,40, 10,99, 11,26, 11,66, 12,58, 12,81, 14,28, 14,62, 15,30, 15,80, 16,03, 16,34, 17,12, 17,55, 18,03, 18,94, 19,26, 19,67, 20,31, 20,65, 21,02, 21,43, 22,11, 22,44, 22,66, 22,94, 23,07, 23,54, 23,79, 24,55, 24,88, 25,42, 25,83, 26,10, 26,53, 27,70, 28,11, 28,62, 29,18, 29,40, 29,66, и 29,83.

[00243] В другом варианте осуществления форма A тозилата Соединения 1 характеризуется одним или более пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, где один или более пиков выбраны из 8,52, 9,74, 14,28, 16,03, 17,55, 18,94, 19,26, 20,31, 21,02, 21,43, 22,11, 22,44, 22,66, 23,07, 24,55 и 27,70.

[00244] В еще одном варианте осуществления форма A тозилата Соединения 1 характеризуется всеми следующими пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, выбранными из 8,52, 9,74, 14,28, 16,03, 17,55, 18,94, 19,26, 20,31, 21,02, 21,43, 22,11, 22,44, 22,66, 23,07, 24,55 и 27,70.

[00245] В еще одном варианте осуществления форма A тозилата Соединения 1 характеризуется всеми следующими пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, выбранными из 5,81, 7,05, 8,52, 9,74, 10,40, 10,99, 11,26, 11,66, 12,58, 12,81, 14,28, 14,62, 15,30, 15,80, 16,03, 16,34, 17,12, 17,55, 18,03, 18,94, 19,26, 19,67, 20,31, 20,65, 21,02, 21,43,

22,11, 22,44, 22,66, 22,94, 23,07, 23,54, 23,79, 24,55, 24,88, 25,42, 25,83, 26,10, 26,53, 27,70, 28,11, 28,62, 29,18, 29,40, 29,66, и 29,83.

[00246] В другом варианте осуществления форма А тозилата Соединения 1 характеризуется эндотермой при температуре около 214°С на термограмме ДСК. В другом варианте осуществления форма А тозилата Соединения 1 характеризуется эндотермой с начальной температурой при около 214°С на термограмме ДСК.

[00247] В другом варианте осуществления форма А тозилата Соединения 1 характеризуется потерей массы около 0,9% мас. в температурном диапазон 72-231 °С на термограмме ТГА.

[00248] В другом варианте осуществления форма А тозилата Соединения 1 характеризуется увеличением на около 0,9% мас., как определено ДСП, при переносе из среды с относительной влажностью 5% в среду с относительной влажностью 95%.

[00249] В одном из вариантов осуществления данного аспекта кристаллическая форма характеризуется как форма В тозилата Соединения 1.

[00250] В одном из вариантов осуществления форма В тозилата Соединения 1 характеризуется одним или более пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2, где один или более пиков выбраны из 4,61, 8,69, 9,25, 10,68, 12,44, 12,69, 13,76, 14,42, 14,81, 15,47, 16,08, 16,57, 17,45, 17,76, 18,44, 18,83, 19,01, 19,35, 20,42, 20,84, 21,15, 21,69, 22,09, 22,86, 23,12, 24,08, 24,53, 24,86, 25,22, 25,91, 26,33, 26,82, 27,63, 28,61, 29,11, и 29,77.

[00251] В другом варианте осуществления форма В тозилата Соединения 1 характеризуется одним или более пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, где один или более пиков выбраны из 4,61, 9,25, 12,44, 15,47, 17,76, 19,01, 19,35, 25,91, 26,33, и 27,63.

[00252] В еще одном варианте осуществления форма В тозилата Соединения 1 характеризуется всеми следующими пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, выбранными из 4,61, 9,25, 12,44, 15,47, 17,76, 19,01, 19,35, 25,91, 26,33, и 27,63.

[00253] В другом варианте осуществления форма В тозилата Соединения 1 характеризуется всеми следующими пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, выбранными из 4,61, 8,69, 9,25, 10,68, 12,44, 12,69, 13,76, 14,42, 14,81, 15,47, 16,08, 16,57, 17,45, 17,76, 18,44, 18,83, 19,01, 19,35, 20,42, 20,84, 21,15, 21,69, 22,09, 22,86, 23,12, 24,08, 24,53, 24,86, 25,22, 25,91, 26,33, 26,82, 27,63, 28,61, 29,11, и 29,77.

[00254] В другом варианте осуществления форма В тозилата Соединения 1 характеризуется эндотермой при температуре ~183°С на термограмме ДСК. В другом варианте осуществления форма В тозилата Соединения 1 характеризуется резкой эндотермой с начальной температурой при ~183°С на термограмме ДСК. В другом варианте осуществления форма В тозилата Соединения 1 характеризуется резкой эндотермой с пиком при температуре ~191°С на термограмме ДСК.

[00255] В другом варианте осуществления форма В тозилата Соединения 1 характеризуется потерей массы около 0,7% мас. в температурном диапазон 39-214 °С на термограмме ТГА.

[00256] В другом варианте осуществления форма B тозилата Соединения 1 характеризуется увеличением на около 0,9% мас., как определено ДСП, при переносе из среды с относительной влажностью 5% в среду с относительной влажностью 95%.

[00257] В одном из аспектов данное изобретение включает фармацевтическую композицию, содержащую кристаллическую форму соли, описанную в данном документе, и фармацевтически приемлемый наполнитель.

[00258] В другом аспекте изобретение включает способ лечения заболевания, расстройства или синдрома, опосредованного по меньшей мере частично, модуляцией активности протеинкиназы in vivo, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, кристаллической формы соли, или фармацевтической композиции, описанной в данном документе.

[00259] В одном из вариантов осуществления данного аспекта заболевание, расстройство или синдром, опосредованные по меньшей мере частично, модуляцией активности протеинкиназы in vivo , представляет собой рак.

[00260] В другом аспекте изобретение включает способ ингибирования протеинкиназы, при этом способ включает контактирование протеинкиназы с кристаллической солевой формой или фармацевтической композицией, описанными в данном документе.

[00261] В одном из вариантов осуществления данного аспекта протеинкиназа представляет собой Axl, Mer, c-Met, KDR или их комбинацию.

[00262] *Кристаллические формы по изобретению*

[00263] Форма A безилата Соединения 1

[00264] Форма A безилата Соединения 1 представляет собой соль Соединения 1 и бензолсульфоновой кислоты в соотношении 1:1 и, кроме того, включает один молярный эквивалент ацетона в кристаллической решетке.

[00265] Дифрактограмма РПД формы A безилата Соединения 1 представлена на Фигуре 1, а перечень пиков данной дифрактограммы приведен в Таблице 1 ниже.

[00266] **Таблица 1: Пики РПД формы A безилата Соединения 1**

2θ (°)	**d-расстояние (Å)**	**Интенсивность (%)**
3,78 ± 0,20	23,386 ± 1,238	78
7,56 ± 0,20	11,677 ± 0,308	28
10,08 ± 0,20	8,766 ± 0,173	12
10,42 ± 0,20	8,480 ± 0,162	49
11,70 ± 0,20	7,561 ± 0,129	8
11,78 ± 0,20	7,506 ± 0,127	6
12,00 ± 0,20	7,369 ± 0,122	10
12,71 ± 0,20	6,958 ± 0,109	11
13,20 ± 0,20	6,702 ± 0,101	7

2θ (°)	**d-расстояние (Å)**	**Интенсивность (%)**
13,92 ± 0,20	6,358 ± 0,091	8
14,06 ± 0,20	6,294 ± 0,089	8
14,44 ± 0,20	6,128 ± 0,084	3
14,93 ± 0,20	5,928 ± 0,079	3
15,18 ± 0,20	5,833 ± 0,076	6
15,96 ± 0,20	5,547 ± 0,069	13
16,21 ± 0,20	5,465 ± 0,067	4
16,40 ± 0,20	5,401 ± 0,065	15
16,73 ± 0,20	5,295 ± 0,063	21
16,86 ± 0,20	5,254 ± 0,062	14
17,38 ± 0,20	5,099 ± 0,058	7
18,32 ± 0,20	4,840 ± 0,052	2
19,07 ± 0,20	4,650 ± 0,048	9
20,07 ± 0,20	4,420 ± 0,044	10
20,26 ± 0,20	4,380 ± 0,043	10
20,51 ± 0,20	4,327 ± 0,042	100
20,94 ± 0,20	4,238 ± 0,040	66
21,45 ± 0,20	4,139 ± 0,038	14
21,60 ± 0,20	4,112 ± 0,038	27
22,30 ± 0,20	3,984 ± 0,035	4
22,90 ± 0,20	3,880 ± 0,033	8
23,05 ± 0,20	3,856 ± 0,033	12
23,28 ± 0,20	3,818 ± 0,032	7
23,71 ± 0,20	3,750 ± 0,031	4
24,28 ± 0,20	3,662 ± 0,030	6
24,97 ± 0,20	3,564 ± 0,028	9
25,30 ± 0,20	3,518 ± 0,027	48
25,69 ± 0,20	3,464 ± 0,027	18
26,33 ± 0,20	3,382 ± 0,025	6
26,71 ± 0,20	3,335 ± 0,025	20
27,29 ± 0,20	3,265 ± 0,023	3
27,65 ± 0,20	3,224 ± 0,023	3
28,07 ± 0,20	3,176 ± 0,022	7

2θ (°)	**d-расстояние (Å)**	**Интенсивность (%)**
29,22 ± 0,20	3,054 ± 0,020	4
29,50 ± 0,20	3,025 ± 0,020	5

[00267] Дифрактограмма РПД формы А безилата Соединения 1 была успешно проиндексирована, предполагая, что материал состоит в основном или исключительно из монокристаллической фазы.

[00268] Данные элементарной ячейки для формы А безилата Соединения 1

Тип Браве	Триклинная
a [Å]	8,913
b [Å]	9,121
c [Å]	23,727
α [град.]	93,17
ß [град.]	98,70
γ [град.]	105,12
Объем [Å3/ячейка]	1 831,6
Хиральное содержание?	Не указано
Символ погасания	P-
Пространственная(ые) группа(ы)	P1 (1), P$\bar{1}$ (2)

[00269] Термограммы ДСК и ТГА формы А безилата Соединения 1 представлены на Фиг. 2 и 3 соответственно. Потеря массы ~ 7,9% в температурном диапазон 39-177 °C, определенная ТГА, соответствует 1 молярному эквиваленту ацетона. Термограмма ДСК демонстрирует две широкие эндотермы при ~ 144 ℃ и ~ 170 ℃.

[00270] Форма В безилата Соединения 1

[00271] Форма В безилата Соединения 1 представляет собой продукт, полученный после десольватации формы А безилата Соединения 1. Он был обнаружен как смесь с формой А безилата.

[00272] Дифрактограмма РПД формы В безилата Соединения 1 представлена на Фигуре 4

[00273] Форма А бензоата Соединения 1

[00274] Форма А бензоата Соединения 1 представляет собой соль, образованную добавлением бензойной кислоты к Соединению 1 в соотношении 1:1 в горячем метаноле.

[00275] Дифрактограмма РПД формы А бензоата Соединения 1 представлена на Фигуре 5.

[00276] Форма А камзилата Соединения 1

[00277] Форма А камзилата Соединения 1 представляет собой соль Соединения 1 и камфорсульфоновой кислоты в соотношении 1:1 и, кроме того, включает один молярный эквивалент ацетона в кристаллической решетке.

[00278] Дифрактограмма РПД формы А камзилата Соединения 1 представлена на Фиг. 6, а перечень пиков данной дифрактограммы приведен в Таблице 2 ниже.

[00279] **Таблица 2: Пики РПД формы А камзилата Соединения 1**

2θ (°)	**d-расстояние (Å)**	**Интенсивность (%)**
5,55 ± 0,20	15,916 ± 0,573	100
7,90 ± 0,20	11,179 ± 0,282	3
8,25 ± 0,20	10,704 ± 0,259	4
8,38 ± 0,20	10,545 ± 0,251	7
9,55 ± 0,20	9,250 ± 0,193	4
9,87 ± 0,20	8,951 ± 0,181	18
10,26 ± 0,20	8,617 ± 0,168	25
11,12 ± 0,20	7,951 ± 0,143	9
11,34 ± 0,20	7,800 ± 0,137	14
12,50 ± 0,20	7,075 ± 0,113	7
12,94 ± 0,20	6,837 ± 0,105	6
13,40 ± 0,20	6,601 ± 0,098	10
13,65 ± 0,20	6,480 ± 0,094	5
14,79 ± 0,20	5,986 ± 0,081	6
15,83 ± 0,20	5,593 ± 0,070	10
16,16 ± 0,20	5,480 ± 0,067	25
16,41 ± 0,20	5,397 ± 0,065	11
16,54 ± 0,20	5,354 ± 0,064	9
16,82 ± 0,20	5,266 ± 0,062	38
17,10 ± 0,20	5,180 ± 0,060	8
17,69 ± 0,20	5,010 ± 0,056	13
18,02 ± 0,20	4,918 ± 0,054	15
18,22 ± 0,20	4,866 ± 0,053	8
18,47 ± 0,20	4,799 ± 0,052	7
18,91 ± 0,20	4,689 ± 0,049	11
19,10 ± 0,20	4,643 ± 0,048	10
19,47 ± 0,20	4,556 ± 0,046	6
20,04 ± 0,20	4,427 ± 0,044	4

2*θ* **(°)**	**d-расстояние (Å)**	**Интенсивность (%)**
20,87 ± 0,20	4,254 ± 0,040	33
21,05 ± 0,20	4,218 ± 0,040	18
22,16 ± 0,20	4,008 ± 0,036	16
22,36 ± 0,20	3,973 ± 0,035	27
22,93 ± 0,20	3,876 ± 0,033	9
23,71 ± 0,20	3,750 ± 0,031	38
24,55 ± 0,20	3,623 ± 0,029	7
25,33 ± 0,20	3,513 ± 0,027	8
26,02 ± 0,20	3,421 ± 0,026	7
26,40 ± 0,20	3,373 ± 0,025	5
27,09 ± 0,20	3,289 ± 0,024	5
27,33 ± 0,20	3,260 ± 0,023	6
27,97 ± 0,20	3,187 ± 0,022	4
28,32 ± 0,20	3,149 ± 0,022	6
28,68 ± 0,20	3,110 ± 0,021	4
28,98 ± 0,20	3,078 ± 0,021	5

[00280] Дифрактограмма РПД была успешно проиндексирована.

[00281] Данные элементарной ячейки для формы А камзилата Соединения 1

Тип Браве	Примитивный моноклинный
a [Å]	11,413
b [Å]	31,799
c [Å]	11,622
α [град.]	90
β [град.]	101,91
γ [град.]	90
Объем [Å3/ячейка]	4 127,1
Хиральное содержание?	Хиральная
Символ погасания	P 1 2_1 1
Пространственная(ые) группа(ы)	$P2_1$ (4)

[00282] Спектр протонного ЯМР формы А камзилата Соединения 1 соответствует химической структуре Соединения 1 с присутствием 1 молярного эквивалента ацетона.

[00283] Анализ ТГА показывает, что материал легко десольватируется при нагревании, теряя 5,9% мас. В интервале 38 ºС - 170 ºС (Фигура 8), что соответствует

одному молярному эквиваленту ацетона. Термограмма ДСК демонстрирует две широкие эндотермы при 110 °C и 174°C (Фигура 7).

[00284] Форма B камзилата Соединения 1

[00285] Форма B камзилата Соединения 1 представляет собой материал, полученный после десольватации формы A камзилата Соединения 1.

[00286] Дифрактограмма РПД формы B камзилата Соединения 1 представлена на Фиг. 9, а перечень пиков данной дифрактограммы приведен в Таблице 3 ниже.

[00287] **Таблица 3: Пики РПД формы B камзилата Соединения 1**

2θ (°)	**d-расстояние (Å)**	**Интенсивность (%)**
5,25 ± 0,20	16,830 ± 0,641	100
8,32 ± 0,20	10,620 ± 0,255	3
8,51 ± 0,20	10,376 ± 0,243	5
8,76 ± 0,20	10,084 ± 0,230	6
9,05 ± 0,20	9,765 ± 0,215	5
9,58 ± 0,20	9,221 ± 0,192	6
9,88 ± 0,20	8,942 ± 0,180	10
10,00 ± 0,20	8,838 ± 0,176	10
10,52 ± 0,20	8,406 ± 0,159	14
10,80 ± 0,20	8,182 ± 0,151	10
11,06 ± 0,20	7,997 ± 0,144	7
11,96 ± 0,20	7,395 ± 0,123	4
12,24 ± 0,20	7,225 ± 0,118	6
12,58 ± 0,20	7,029 ± 0,111	3
13,98 ± 0,20	6,331 ± 0,090	3
15,62 ± 0,20	5,669 ± 0,072	9
15,81 ± 0,20	5,602 ± 0,070	10
16,15 ± 0,20	5,483 ± 0,067	18
16,70 ± 0,20	5,303 ± 0,063	7
17,12 ± 0,20	5,175 ± 0,060	5
17,42 ± 0,20	5,086 ± 0,058	5
17,71 ± 0,20	5,005 ± 0,056	9
18,41 ± 0,20	4,816 ± 0,052	4
19,37 ± 0,20	4,579 ± 0,047	4
19,55 ± 0,20	4,538 ± 0,046	5
20,63 ± 0,20	4,302 ± 0,041	4

2*θ* (°)	**d-расстояние (Å)**	**Интенсивность (%)**
21,13 ± 0,20	4,200 ± 0,039	15
21,56 ± 0,20	4,118 ± 0,038	27
21,89 ± 0,20	4,057 ± 0,037	12
22,50 ± 0,20	3,949 ± 0,035	8
23,04 ± 0,20	3,857 ± 0,033	3
24,43 ± 0,20	3,641 ± 0,029	5
26,08 ± 0,20	3,413 ± 0,026	3
27,07 ± 0,20	3,292 ± 0,024	3
27,97 ± 0,20	3,187 ± 0,022	5
28,22 ± 0,20	3,160 ± 0,022	4
28,73 ± 0,20	3,105 ± 0,021	3

[00288] Форма А цитрата Соединения 1

[00289] Форму А цитрата Соединения 1 кристаллизовали из смеси соединения 1 и лимонной кислоты с соотношением 1:1 в ацетоне.

[00290] Дифрактограмма РПД формы А цитрата Соединения 1 демонстрирует, что материал представляет собой смесь с формой свободного основания Соединения 1. Дифрактограмма представлена на Фигуре 10.

[00291] Форма В цитрата Соединения 1

[00292] Форма В цитрата Соединения 1 представляет собой соль 1: 1, полученную добавлением 2 молярных эквивалентов лимонной кислоты в ацетоне к Соединению 1 с получением соли Соединения 1 и лимонной кислоты в соотношении 1: 1.

[00293] Дифрактограмма РПД формы В цитрата Соединения 1 представлена на Фигуре 11, и дифрактограмма РПД также была успешно проиндексирована. Перечень пиков дифрактограммы приведен в Таблице 4 ниже

[00294] **Таблица 4: Пики РПД формы В цитрата Соединения 1**

2*θ* (°)	**d-расстояние (Å)**	**Интенсивность (%)**
4,58 ± 0,20	19,296 ± 0,843	40
5,95 ± 0,20	14,840 ± 0,498	72
7,61 ± 0,20	11,607 ± 0,305	19
8,88 ± 0,20	9,945 ± 0,223	32
9,19 ± 0,20	9,619 ± 0,209	10
9,94 ± 0,20	8,894 ± 0,179	12
11,93 ± 0,20	7,409 ± 0,124	76
13,26 ± 0,20	6,673 ± 0,100	10
13,79 ± 0,20	6,415 ± 0,093	33

2*θ* (°)	**d-расстояние (Å)**	**Интенсивность (%)**
14,29 ± 0,20	6,193 ± 0,086	46
14,68 ± 0,20	6,028 ± 0,082	27
15,26 ± 0,20	5,801 ± 0,076	11
15,95 ± 0,20	5,553 ± 0,069	10
16,64 ± 0,20	5,323 ± 0,064	35
17,11 ± 0,20	5,177 ± 0,060	16
17,87 ± 0,20	4,959 ± 0,055	27
18,21 ± 0,20	4,867 ± 0,053	21
18,43 ± 0,20	4,811 ± 0,052	8
18,90 ± 0,20	4,692 ± 0,049	74
19,36 ± 0,20	4,582 ± 0,047	31
19,67 ± 0,20	4,510 ± 0,045	22
20,14 ± 0,20	4,406 ± 0,043	19
20,57 ± 0,20	4,315 ± 0,042	29
21,47 ± 0,20	4,135 ± 0,038	55
22,30 ± 0,20	3,984 ± 0,035	25
22,64 ± 0,20	3,925 ± 0,034	7
23,06 ± 0,20	3,853 ± 0,033	14
23,80 ± 0,20	3,736 ± 0,031	100
24,25 ± 0,20	3,667 ± 0,030	89
24,55 ± 0,20	3,623 ± 0,029	28
24,81 ± 0,20	3,586 ± 0,028	32
25,10 ± 0,20	3,545 ± 0,028	34
25,45 ± 0,20	3,497 ± 0,027	18
25,54 ± 0,20	3,485 ± 0,027	20
25,85 ± 0,20	3,444 ± 0,026	43
26,35 ± 0,20	3,379 ± 0,025	13
26,51 ± 0,20	3,359 ± 0,025	19
26,83 ± 0,20	3,320 ± 0,024	16
27,16 ± 0,20	3,281 ± 0,024	7
27,57 ± 0,20	3,232 ± 0,023	11
27,85 ± 0,20	3,201 ± 0,023	10
28,08 ± 0,20	3,176 ± 0,022	8

2*θ* (°)	**d-расстояние (Å)**	**Интенсивность (%)**
28,47 ± 0,20	3,132 ± 0,022	31

[00295] Данные элементарной ячейки для формы B цитрата Соединения 1

Тип Браве	Примитивная орторомбическая
a [Å]	38,495
b [Å]	23,202
c [Å]	7,473
α [град.]	90
β [град.]	90
γ [град.]	90
Объем [Å3/ячейка]	6 674, 6
Хиральное содержание?	Ахиральный
Символ погасания	F b c a
Пространственная(ые) группа(ы)	Pbca (61)

[00296] Термограмма ТГА формы B цитрата Соединения 1 (фигура 13) демонстрирует незначительную потерю массы до разложения, начинающегося при температуре около 159°C и заканчивающегося при температуре около 220 °C. Термограмма ДСК (Фигура 12) также демонстрирует острую эндотерму с началом при ~ 175 °C, что указывает на разложение.

[00297] Анализ ДСП (Фигура 14) показывает, что образец формы B цитрата Соединения 1 претерпел прибавку в весе ~ 4,1% при относительной влажности от 5% до 95%. Вода, поглощенная образцом, высвобождалась при снижении относительной влажности с 95% до 5%. Анализ РПД показывает, что после анализа ДСП образец остался в виде формы B цитрата Соединения 1.

[00298] Форма A эзилата Соединения 1

[00299] Форма A эзилата Соединения 1 представляет собой соль Соединения 1 и этансульфоновой кислоты в соотношении 1:1 и, кроме того, включает один молярный эквивалент ацетона в кристаллической решетке.

[00300] Дифрактограмма РПД формы A эзилата Соединения 1 представлена на Фигуре 15, а перечень пиков данной дифрактограммы приведен в Таблице 5 ниже.

[00301] **Таблица 5: Пики РПД формы A эзилата Соединения 1**

2*θ* (°)	**d-расстояние (Å)**	**Интенсивность (%)**
3,97 ± 0,20	22,255 ± 1,122	86
7,95 ± 0,20	11,119 ± 0,279	100
9,89 ± 0,20	8,937 ± 0,180	38

2*θ* (°)	**d-расстояние (Å)**	**Интенсивность (%)**
10,62 ± 0,20	8,322 ± 0,156	63
10,92 ± 0,20	8,096 ± 0,148	12
11,03 ± 0,20	8,012 ± 0,145	12
11,34 ± 0,20	7,798 ± 0,137	6
11,77 ± 0,20	7,516 ± 0,127	16
12,03 ± 0,20	7,348 ± 0,122	5
12,53 ± 0,20	7,057 ± 0,112	11
12,71 ± 0,20	6,960 ± 0,109	6
13,27 ± 0,20	6,665 ± 0,100	54
14,00 ± 0,20	6,321 ± 0,090	13
14,70 ± 0,20	6,021 ± 0,081	5
15,08 ± 0,20	5,870 ± 0,077	42
15,94 ± 0,20	5,554 ± 0,069	17
16,17 ± 0,20	5,477 ± 0,067	40
16,92 ± 0,20	5,236 ± 0,061	32
17,01 ± 0,20	5,209 ± 0,061	33
17,19 ± 0,20	5,155 ± 0,060	7
17,35 ± 0,20	5,108 ± 0,058	6
17,61 ± 0,20	5,033 ± 0,057	7
18,15 ± 0,20	4,883 ± 0,053	16
18,76 ± 0,20	4,727 ± 0,050	5
19,03 ± 0,20	4,661 ± 0,049	8
19,66 ± 0,20	4,511 ± 0,045	18
19,89 ± 0,20	4,461 ± 0,044	8
20,26 ± 0,20	4,380 ± 0,043	22
20,65 ± 0,20	4,297 ± 0,041	87
20,78 ± 0,20	4,272 ± 0,041	81
21,44 ± 0,20	4,141 ± 0,038	47
22,08 ± 0,20	4,022 ± 0,036	51
23,14 ± 0,20	3,840 ± 0,033	10
23,27 ± 0,20	3,820 ± 0,032	11
23,99 ± 0,20	3,706 ± 0,030	42
24,32 ± 0,20	3,657 ± 0,030	17

2θ (°)	**d-расстояние (Å)**	**Интенсивность (%)**
25,43 ± 0,20	3,500 ± 0,027	62
25,66 ± 0,20	3,469 ± 0,027	26
25,85 ± 0,20	3,444 ± 0,026	17
26,52 ± 0,20	3,358 ± 0,025	35
26,87 ± 0,20	3,315 ± 0,024	9
27,61 ± 0,20	3,228 ± 0,023	7
27,96 ± 0,20	3,189 ± 0,022	18
28,18 ± 0,20	3,164 ± 0,022	22
28,40 ± 0,20	3,140 ± 0,022	13
28,91 ± 0,20	3,085 ± 0,021	7

[00302] Дифрактограмма РПД была успешно проиндексирована.

[00303] Данные элементарной ячейки для формы А эзилата Соединения 1

Тип Браве	Триклинная
a [Å]	8,593
b [Å]	9,223
c [Å]	22,439
α [град.]	94,60
ß [град.]	95,33
γ [град.]	103,05
Объем [Å3/ячейка]	1 715,6
Хиральное содержание?	Не указано
Символ погасания	P-
Пространственная(ые) группа(ы)	P1 (1), $P\bar{1}$ (2)

[00304] Термограмма ДСК формы А эзилата Соединения 1 представлена на Фигуре 16 и демонстрирует эндотермы при ~ 69 °C, ~ 156 °C и ~ 190 °C. Термограмма ТГА (Фигура 17) показывает, что материал теряет ~ 8,5% массы в температурном диапазоне 38-188 °C, что соответствует потере одного молярного эквивалента ацетона.

[00305] Форма В эзилата Соединения 1

[00306] Форма В эзилата соединения 1 была образована десольватацией формы А эзилата Соединения 1 и была определена как смесь с формой А эзилата Соединения 1. Эта форма не была дополнительно охарактеризована.

[00307] Дифрактограмма РПД формы В эзилата Соединения 1 представлена на Фигуре 18.

[00308] HBr-форма А Соединения 1

[00309] HBr-форма A Соединения 1 представляет собой соль, образованную добавлением HBr к Соединению 1 в соотношении 1:1, в горячей суспензии ацетона.

[00310] Дифрактограмма РПД HBr-формы A Соединения 1 представлена на Фигуре 19.

[00311] HBr-форма B Соединения 1

[00312] HBr-форма B Соединения 1 представляет собой соль, образованную добавлением 1 молярного эквивалента HBr к Соединению 1 в соотношении 1:1, в горячей суспензии MEK.

[00313] Дифрактограмма РПД HBr-формы B Соединения 1 представлена на Фигуре 20, а перечень пиков данной дифрактограммы приведен в Таблице 6 ниже.

[00314] **Таблица 6: Пики РПД HBr-формы B Соединения 1**

2*θ* (°)	**d-расстояние (Å)**	**Интенсивность (%)**
5,26 ± 0,20	16,777 ± 0,637	100
8,29 ± 0,20	10,661 ± 0,257	5
9,75 ± 0,20	9,068 ± 0,186	10
9,91 ± 0,20	8,916 ± 0,179	26
10,56 ± 0,20	8,367 ± 0,158	11
10,72 ± 0,20	8,243 ± 0,153	22
12,25 ± 0,20	7,219 ± 0,117	4
12,50 ± 0,20	7,075 ± 0,113	6
12,75 ± 0,20	6,938 ± 0,108	9
13,31 ± 0,20	6,648 ± 0,099	11
13,54 ± 0,20	6,535 ± 0,096	10
14,11 ± 0,20	6,270 ± 0,088	6
14,72 ± 0,20	6,011 ± 0,081	12
14,89 ± 0,20	5,943 ± 0,079	5
15,87 ± 0,20	5,581 ± 0,070	8
16,29 ± 0,20	5,438 ± 0,066	7
16,50 ± 0,20	5,368 ± 0,065	16
17,36 ± 0,20	5,104 ± 0,058	7
17,78 ± 0,20	4,984 ± 0,056	12
18,09 ± 0,20	4,899 ± 0,054	14
18,44 ± 0,20	4,808 ± 0,052	15
18,75 ± 0,20	4,728 ± 0,050	5
19,12 ± 0,20	4,637 ± 0,048	12
19,24 ± 0,20	4,609 ± 0,047	12

2*θ* (°)	**d-расстояние (Å)**	**Интенсивность (%)**
19,56 ± 0,20	4,535 ± 0,046	15
19,92 ± 0,20	4,453 ± 0,044	13
20,40 ± 0,20	4,350 ± 0,042	19
20,55 ± 0,20	4,319 ± 0,042	24
20,69 ± 0,20	4,290 ± 0,041	30
21,18 ± 0,20	4,191 ± 0,039	31
22,09 ± 0,20	4,021 ± 0,036	80
22,64 ± 0,20	3,924 ± 0,034	10
23,24 ± 0,20	3,825 ± 0,032	43
24,56 ± 0,20	3,622 ± 0,029	44
25,80 ± 0,20	3,450 ± 0,026	28
26,52 ± 0,20	3,358 ± 0,025	11
27,23 ± 0,20	3,272 ± 0,024	10
27,43 ± 0,20	3,249 ± 0,023	7
28,13 ± 0,20	3,169 ± 0,022	7
28,46 ± 0,20	3,134 ± 0,022	11
28,76 ± 0,20	3,101 ± 0,021	6
29,08 ± 0,20	3,069 ± 0,021	5
29,66 ± 0,20	3,009 ± 0,020	13
30,07 ± 0,20	2,970 ± 0,019	13

[00315] Дифрактограмма РПД HBr-формы B Соединения 1 была успешно проиндексирована.

[00316] Данные элементарной ячейки для HBr-формы B Соединения 1

Тип Браве	Примитивный моноклинный
a [Å]	10,652
b [Å]	9,460
c [Å]	33,496
α [град.]	90
ß [град.]	91,13
γ [град.]	90
Объем [Å3/ячейка]	3 374,7
Хиральное содержание?	Ахиральный
Символ погасания	P 1 2_1/c 1
Пространственная(ые) группа(ы)	$P2_1/c$ (14)

[00317] Форма А лактата Соединения 1

[00318] Форма А лактата Соединения 1 была образована добавлением одного молярного эквивалента молочной кислоты к Соединению 1 в горячей ацетоновой суспензии. Было установлено, что материал представляет собой смесь с кристаллической формой свободного основания Соединения 1.

[00319] Дифрактограмма РПД формы А лактата Соединения 1 представлена на Фигуре 21.

[00320] Форма А малата Соединения 1

[00321] Форму А малата Соединения 1 получали добавлением L-яблочной кислоты к Соединению 1 в ацетоне. Было установлено, что материал представляет собой смесь с кристаллической формой свободного основания Соединения 1.

[00322] Дифрактограмма РПД формы А малата Соединения 1 представлена на Фигуре 22.

[00323] Форма А малеата Соединения 1

[00324] Форма А малеата Соединения 1 представляет собой соль, полученную путем добавления водного раствора малеиновой кислоты к суспензии Соединения 1 в соотношении 1:1 в горячем МЭК или ацетоне.

[00325] Дифрактограмма РПД формы А малеата Соединения 1 представлена на Фигуре 23, а перечень пиков данной дифрактограммы приведен в Таблице 7 ниже.

[00326] **Таблица 7: Пики РПД формы А малеата Соединения 1**

2θ (°)	**d-расстояние (Å)**	**Интенсивность (%)**
7,58 ± 0,20	11,659 ± 0,307	9
8,34 ± 0,20	10,593 ± 0,254	7
10,92 ± 0,20	8,094 ± 0,148	34
12,38 ± 0,20	7,141 ± 0,115	8
12,87 ± 0,20	6,874 ± 0,106	13
14,17 ± 0,20	6,244 ± 0,088	4
15,13 ± 0,20	5,852 ± 0,077	47
15,78 ± 0,20	5,612 ± 0,071	20
16,43 ± 0,20	5,389 ± 0,065	21
16,91 ± 0,20	5,238 ± 0,061	7
17,51 ± 0,20	5,060 ± 0,057	7
18,09 ± 0,20	4,900 ± 0,054	27
18,71 ± 0,20	4,738 ± 0,050	21
20,30 ± 0,20	4,372 ± 0,043	23
21,60 ± 0,20	4,111 ± 0,038	14
21,99 ± 0,20	4,039 ± 0,036	26

2*θ* (°)	**d-расстояние (Å)**	**Интенсивность (%)**
22,30 ± 0,20	3,983 ± 0,035	34
22,49 ± 0,20	3,951 ± 0,035	100
23,32 ± 0,20	3,811 ± 0,032	24
23,56 ± 0,20	3,773 ± 0,032	80
23,92 ± 0,20	3,718 ± 0,031	11
24,79 ± 0,20	3,588 ± 0,028	48
26,04 ± 0,20	3,419 ± 0,026	12
26,41 ± 0,20	3,372 ± 0,025	30
26,92 ± 0,20	3,309 ± 0,024	39
27,62 ± 0,20	3,228 ± 0,023	18
28,18 ± 0,20	3,164 ± 0,022	8
28,54 ± 0,20	3,125 ± 0,021	6
29,01 ± 0,20	3,075 ± 0,021	23

[00327] Дифрактограмма РПД формы А малеата Соединения 1 была успешно проиндексирована, что указывает на то, что материал состоит из монокристаллической фазы.

[00328] Данные элементарной ячейки для формы А малеата Соединения 1

Тип Бравэ	Триклинная
a [Å]	6,264
b [Å]	15,319
c [Å]	16,232
α [град.]	95,43
β [град.]	90,51
γ [град.]	94,67
Объем [Å3/ячейка]	1 545,2
Хиральное содержание?	Ахиральный
Символ погасания	P-
Пространственная(ые) группа(ы)	P1 (1), P$\bar{1}$ (2)

[00329] Кривая термограммы ТГА (Фигура 25) демонстрирует потерю массы ~ 3,1% в температурном диапазоне 42-146 °C, в основном выше ~ 117 °C, вероятно, за счет разложения малеиновой кислоты. Кривая термограммы ДСК (Фигура 24) демонстрирует одну широкую эндотерму с началом при ~117 °C.

[00330] Изображения горячей стадии (Фигуры 26A - 26E) формы A малеата Соединения 1 подтверждают состояние в виде расплава.

[00331] Изотерма ДСП (Фигура 27) демонстрирует прирост/потерю массы ~ 2,5% в ходе эксперименте по сорбции/десорбции (ОВ=5% - 95%).

[00332] Материал, выведенный из эксперимента, оставался неизменным и идентифицирован РПД как форма A малеата Соединения 1.

[00333] Форма B малеата Соединения 1

[00334] Форму B малеата Соединения 1 получали из Формы A малеата Соединения 1 в ацетоне с увеличением масштаба процедуры получения продукта. Форма B малеата Соединения 1 была получена только в виде смеси с формой A малеата Соединения 1.

[00335] Дифрактограмма РПД формы B малеата Соединения 1 представлена на Фигуре 28.

[00336] Форма A мезилата Соединения 1

[00337] Форма A мезилата Соединения 1 представляет собой соль, полученную суспендированием Соединения 1 и метансульфоновой кислоты в соотношении 1:1 в ТГФ при комнатной температуре.

[00338] Дифрактограмма РПД формы A мезилата Соединения 1 представлена на Фигуре 29, а перечень пиков данной дифрактограммы приведен в Таблице 8 ниже.

[00339] **Таблица 8: Пики РПД формы A мезилата Соединения 1**

2θ (°)	**d-расстояние (Å)**	**Интенсивность (%)**
5,06 ± 0,20	17,449 ± 0,689	26
6,65 ± 0,20	13,274 ± 0,399	14
7,66 ± 0,20	11,534 ± 0,301	100
8,35 ± 0,20	10,587 ± 0,253	6
10,16 ± 0,20	8,701 ± 0,171	11
10,72 ± 0,20	8,247 ± 0,153	7
11,98 ± 0,20	7,385 ± 0,123	14
12,62 ± 0,20	7,010 ± 0,111	17
13,32 ± 0,20	6,642 ± 0,099	16
14,41 ± 0,20	6,143 ± 0,085	9
14,79 ± 0,20	5,984 ± 0,080	21
15,42 ± 0,20	5,742 ± 0,074	28
15,72 ± 0,20	5,631 ± 0,071	10
15,89 ± 0,20	5,573 ± 0,070	8
16,23 ± 0,20	5,457 ± 0,067	23
16,77 ± 0,20	5,284 ± 0,063	11
17,20 ± 0,20	5,151 ± 0,059	25

2*θ* (°)	**d-расстояние (Å)**	**Интенсивность (%)**
17,59 ± 0,20	5,039 ± 0,057	36
18,08 ± 0,20	4,903 ± 0,054	17
18,40 ± 0,20	4,819 ± 0,052	24
18,81 ± 0,20	4,713 ± 0,050	17
19,33 ± 0,20	4,588 ± 0,047	39
19,53 ± 0,20	4,541 ± 0,046	24
19,71 ± 0,20	4,501 ± 0,045	16
20,14 ± 0,20	4,405 ± 0,043	9
20,38 ± 0,20	4,354 ± 0,042	31
20,73 ± 0,20	4,280 ± 0,041	37
21,05 ± 0,20	4,218 ± 0,040	18
21,56 ± 0,20	4,118 ± 0,038	15
21,83 ± 0,20	4,067 ± 0,037	81
22,16 ± 0,20	4,008 ± 0,036	38
23,14 ± 0,20	3,841 ± 0,033	38
24,06 ± 0,20	3,695 ± 0,030	35
24,54 ± 0,20	3,624 ± 0,029	12
24,77 ± 0,20	3,591 ± 0,029	31
25,75 ± 0,20	3,457 ± 0,026	19
26,82 ± 0,20	3,322 ± 0,024	16
27,71 ± 0,20	3,217 ± 0,023	7
27,94 ± 0,20	3,191 ± 0,022	9
28,71 ± 0,20	3,107 ± 0,021	6
29,27 ± 0,20	3,049 ± 0,020	11
29,85 ± 0,20	2,990 ± 0,020	6

[00340] Дифрактограмма РПД формы А мезилата Соединения 1 была успешно проиндексирована, что указывает на то, что материал состоит из монокристаллической фазы.

[00341] Данные элементарной ячейки для формы А мезилата Соединения 1

Тип Браве	Примитивная орторомбическая
a [Å]	6,369
b [Å]	23,054
c [Å]	26,467
α [град.]	90
β [град.]	90
γ [град.]	90
Объем [Å3/ячейка]	3 886,2
Хиральное содержание?	Ахиральный
Символ погасания	$P2_12_12_1$
Пространственная(ые) группа(ы)	$P2_12_12_1$ (19)

[00342] Форма B мезилата Соединения 1

[00343] Форма B мезилата Соединения 1 представляет собой соль, полученную суспендированием Соединения 1 и метансульфоновой кислоты в соотношении 1:1 в горячем хлороформе Материал также включает около 1,5 молей хлороформа на моль Соединения 1.

[00344] Дифрактограмма РПД формы B мезилата Соединения 1 представлена на Фигуре 30, а перечень пиков данной дифрактограммы приведен в Таблице 9 ниже.

[00345] **Таблица 9: Пики РПД формы B мезилата Соединения 1**

2*θ* (°)	**d-расстояние (Å)**	**Интенсивность (%)**
5,14 ± 0,20	17,169 ± 0,667	16
6,62 ± 0,20	13,336 ± 0,402	14
7,72 ± 0,20	11,441 ± 0,296	16
7,89 ± 0,20	11,193 ± 0,283	10
10,33 ± 0,20	8,556 ± 0,165	12
10,73 ± 0,20	8,240 ± 0,153	8
12,74 ± 0,20	6,945 ± 0,109	26
13,31 ± 0,20	6,646 ± 0,099	10
13,88 ± 0,20	6,377 ± 0,091	8
14,23 ± 0,20	6,220 ± 0,087	17
14,61 ± 0,20	6,057 ± 0,082	35
15,21 ± 0,20	5,822 ± 0,076	44
15,52 ± 0,20	5,704 ± 0,073	24
15,87 ± 0,20	5,580 ± 0,070	12

2*θ* (°)	**d-расстояние (Å)**	**Интенсивность (%)**
16,17 ± 0,20	5,477 ± 0,067	38
17,18 ± 0,20	5,157 ± 0,060	78
17,41 ± 0,20	5,090 ± 0,058	42
17,88 ± 0,20	4,956 ± 0,055	12
18,15 ± 0,20	4,883 ± 0,053	23
18,46 ± 0,20	4,802 ± 0,052	36
18,73 ± 0,20	4,733 ± 0,050	23
19,13 ± 0,20	4,636 ± 0,048	60
19,54 ± 0,20	4,539 ± 0,046	35
20,15 ± 0,20	4,403 ± 0,043	40
20,53 ± 0,20	4,323 ± 0,042	34
20,75 ± 0,20	4,278 ± 0,041	75
20,98 ± 0,20	4,230 ± 0,040	47
21,27 ± 0,20	4,173 ± 0,039	49
21,60 ± 0,20	4,110 ± 0,038	55
22,03 ± 0,20	4,032 ± 0,036	100
22,28 ± 0,20	3,986 ± 0,035	27
23,07 ± 0,20	3,852 ± 0,033	31
23,32 ± 0,20	3,811 ± 0,032	72
24,16 ± 0,20	3,681 ± 0,030	34
24,42 ± 0,20	3,642 ± 0,029	50
24,87 ± 0,20	3,577 ± 0,028	37
25,13 ± 0,20	3,541 ± 0,028	34
25,64 ± 0,20	3,472 ± 0,027	26
26,24 ± 0,20	3,393 ± 0,025	22
26,95 ± 0,20	3,306 ± 0,024	18
27,17 ± 0,20	3,279 ± 0,024	17
27,49 ± 0,20	3,242 ± 0,023	21
27,77 ± 0,20	3,210 ± 0,023	17
28,42 ± 0,20	3,138 ± 0,022	19
29,54 ± 0,20	3,022 ± 0,020	30

[00346] Дифрактограмма РПД формы B мезилата Соединения 1 была успешно проиндексирована, что указывает на то, что материал состоит из монокристаллической фазы.

[00347] Данные элементарной ячейки для формы B мезилата Соединения 1

Тип Браве	Примитивный Орторомбическая
a [Å]	6,472
b [Å]	22,323
c [Å]	26,607
α [град.]	90
β [град.]	90
γ [град.]	90
Объем [Å3/ячейка]	3 844,0
Хиральное содержание?	Не указано
Символ погасания	P 2_1 2_1 2_1
Пространственная(ые) группа(ы)	P2_1 2_1 2_1 (19)

[00348] Форма C мезилата Соединения 1

[00349] Форма C Соединения 1 представляет собой соль, полученную смешиванием Соединения 1 и метансульфоновой кислоты в соотношении 1:1 в горячем метаноле. Материал также содержал ~0,1 молярного эквивалента метанола.

[00350] Дифрактограмма РПД формы C мезилата Соединения 1 представлена на Фигуре 31, а перечень пиков данной дифрактограммы приведен в Таблице 10 ниже.

[00351] **Таблица 10: Пики РПД формы C мезилата Соединения 1**

2*θ* (°)	**d-расстояние (Å)**	**Интенсивность (%)**
7,55 ± 0,20	11,702 ± 0,310	22
9,53 ± 0,20	9,278 ± 0,194	100
10,25 ± 0,20	8,621 ± 0,168	7
11,04 ± 0,20	8,008 ± 0,145	15
11,49 ± 0,20	7,692 ± 0,133	28
11,65 ± 0,20	7,587 ± 0,130	16
12,24 ± 0,20	7,223 ± 0,118	8
12,51 ± 0,20	7,072 ± 0,113	23
13,88 ± 0,20	6,373 ± 0,091	23
14,44 ± 0,20	6,129 ± 0,084	25
15,36 ± 0,20	5,765 ± 0,075	11
15,66 ± 0,20	5,653 ± 0,072	9

2*θ* (°)	**d-расстояние (Å)**	**Интенсивность (%)**
16,29 ± 0,20	5,437 ± 0,066	14
16,58 ± 0,20	5,342 ± 0,064	23
17,16 ± 0,20	5,164 ± 0,060	8
17,54 ± 0,20	5,053 ± 0,057	23
19,04 ± 0,20	4,659 ± 0,048	49
19,20 ± 0,20	4,618 ± 0,048	22
19,79 ± 0,20	4,482 ± 0,045	20
20,54 ± 0,20	4,322 ± 0,042	47
21,12 ± 0,20	4,203 ± 0,039	58
21,24 ± 0,20	4,179 ± 0,039	64
21,62 ± 0,20	4,106 ± 0,038	9
22,22 ± 0,20	3,998 ± 0,036	24
23,15 ± 0,20	3,839 ± 0,033	78
23,57 ± 0,20	3,772 ± 0,032	39
23,99 ± 0,20	3,706 ± 0,030	35
24,61 ± 0,20	3,615 ± 0,029	15
24,77 ± 0,20	3,591 ± 0,029	18
25,22 ± 0,20	3,528 ± 0,028	37
25,61 ± 0,20	3,475 ± 0,027	10
25,99 ± 0,20	3,426 ± 0,026	9
26,60 ± 0,20	3,348 ± 0,025	10
26,89 ± 0,20	3,312 ± 0,024	11
27,29 ± 0,20	3,265 ± 0,023	10
27,91 ± 0,20	3,194 ± 0,022	28
29,03 ± 0,20	3,074 ± 0,021	16
29,29 ± 0,20	3,047 ± 0,020	9

[00352] Дифрактограмма РПД формы С мезилата Соединения 1 была успешно проиндексирована, что указывает на то, что материал состоит из монокристаллической фазы.

[00353] Данные элементарной ячейки для формы С мезилата Соединения 1

Тип Браве	Триклинная
a [Å]	8,884
b [Å]	11,922
c [Å]	15,312
α [град.]	88,79
ß [град.]	81,68
γ [град.]	78,70
Объем [Å3/ячейка]	1 573,6
Хиральное содержание?	Не указано
Символ погасания	P-
Пространственная(ые) группа(ы)	P1 (1), P$\bar{1}$ (2)

[00354] Термограмма ДСК формы C мезилата Соединения 1 представлена на Фигуре 32 и демонстрирует широкую эндотерму с пиком при около 69 °C, причем эндотерма имеет нижний предел около 36 и верхний предел около 96 °C. Термограмма также демонстрирует другую острую эндотерму с пиком при около 208 °C, причем эндотерма имеет нижний предел около 169 и верхний предел около 219 °C. ТГА, Фигура 33, указывает потерю массы ~ 2,3% в температурном диапазоне 38-115 °C, что соответствует ~ 0,08 молярным эквивалентам метанола.

[00355] Изотерма ДСП (Фигура 34) демонстрирует прирост/потерю массы около 5,1% в ходе эксперименте по сорбции/десорбции (ОВ=5% - 95%).

[00356] Форма A оксалата Соединения 1

[00357] Форма A оксалата Соединения 1 представляет собой соль, полученную добавлением щавелевой кислоты в горячем ацетоне к Соединению 1 в соотношении 1:1 с образованием суспензии.

[00358] Дифрактограмма РПД формы A оксалата Соединения 1 представлена на Фигуре 35, а перечень пиков данной дифрактограммы приведен в Таблице 11 ниже.

[00359] **Таблица 11: Пики РПД формы A оксалата Соединения 1**

2θ **(°)**	**d-расстояние (Å)**	**Интенсивность (%)**
4,90 ± 0,20	18,008 ± 0,734	62
5,25 ± 0,20	16,811 ± 0,640	100
6,20 ± 0,20	14,248 ± 0,459	5
8,05 ± 0,20	10,969 ± 0,272	8
9,87 ± 0,20	8,951 ± 0,181	24
10,54 ± 0,20	8,389 ± 0,159	21
12,29 ± 0,20	7,195 ± 0,117	41

2*θ* (°)	**d-расстояние (Å)**	**Интенсивность (%)**
14,79 ± 0,20	5,985 ± 0,080	7
15,35 ± 0,20	5,768 ± 0,075	28
15,84 ± 0,20	5,589 ± 0,070	9
16,49 ± 0,20	5,371 ± 0,065	12
16,89 ± 0,20	5,246 ± 0,062	5
17,55 ± 0,20	5,049 ± 0,057	7
18,27 ± 0,20	4,852 ± 0,053	5
18,67 ± 0,20	4,750 ± 0,050	32
19,12 ± 0,20	4,638 ± 0,048	12
19,40 ± 0,20	4,572 ± 0,047	22
19,81 ± 0,20	4,478 ± 0,045	32
20,26 ± 0,20	4,380 ± 0,043	31
20,50 ± 0,20	4,329 ± 0,042	12
21,06 ± 0,20	4,215 ± 0,040	10
21,74 ± 0,20	4,084 ± 0,037	21
22,17 ± 0,20	4,007 ± 0,036	17
22,93 ± 0,20	3,876 ± 0,033	46
23,26 ± 0,20	3,822 ± 0,032	20
23,50 ± 0,20	3,782 ± 0,032	23
23,81 ± 0,20	3,734 ± 0,031	18
24,66 ± 0,20	3,607 ± 0,029	30
25,06 ± 0,20	3,550 ± 0,028	11
25,95 ± 0,20	3,431 ± 0,026	20
26,90 ± 0,20	3,312 ± 0,024	7
27,82 ± 0,20	3,204 ± 0,023	9
28,24 ± 0,20	3,157 ± 0,022	17

[00360] Форма B оксалата Соединения 1

[00361] Форма B оксалата Соединения 1 представляет собой соль, полученную добавлением щавелевой кислоты к Соединению 1 в соотношении 1:1 в горячем МЭК с образованием суспензии.

[00362] Дифрактограмма РПД формы B оксалата Соединения 1 представлена на Фигуре 36, а перечень пиков данной дифрактограммы приведен в Таблице 12 ниже.

[00363] **Таблица 12: Пики РПД формы B оксалата Соединения 1.**

2*θ* (°)	**d-расстояние (Å)**	**Интенсивность (%)**

2θ (°)	**d-расстояние (Å)**	**Интенсивность (%)**
4,20 ± 0,20	21,026 ± 1,001	34
7,59 ± 0,20	11,640 ± 0,306	100
8,02 ± 0,20	11,013 ± 0,274	16
8,42 ± 0,20	10,496 ± 0,249	15
10,53 ± 0,20	8,391 ± 0,159	90
12,36 ± 0,20	7,154 ± 0,115	13
12,66 ± 0,20	6,989 ± 0,110	21
13,09 ± 0,20	6,759 ± 0,103	19
13,35 ± 0,20	6,629 ± 0,099	27
13,88 ± 0,20	6,377 ± 0,091	16
14,15 ± 0,20	6,254 ± 0,088	15
14,46 ± 0,20	6,119 ± 0,084	14
15,06 ± 0,20	5,878 ± 0,078	40
15,23 ± 0,20	5,815 ± 0,076	59
17,42 ± 0,20	5,088 ± 0,058	21
17,75 ± 0,20	4,994 ± 0,056	29
18,28 ± 0,20	4,850 ± 0,053	20
19,07 ± 0,20	4,649 ± 0,048	19
19,52 ± 0,20	4,544 ± 0,046	32
20,33 ± 0,20	4,365 ± 0,042	19
21,18 ± 0,20	4,190 ± 0,039	44
21,43 ± 0,20	4,143 ± 0,038	37
21,74 ± 0,20	4,085 ± 0,037	24
22,08 ± 0,20	4,022 ± 0,036	29
22,59 ± 0,20	3,932 ± 0,034	43
23,53 ± 0,20	3,778 ± 0,032	19
24,21 ± 0,20	3,673 ± 0,030	37
24,52 ± 0,20	3,627 ± 0,029	28
24,71 ± 0,20	3,600 ± 0,029	25
25,24 ± 0,20	3,525 ± 0,027	19
25,85 ± 0,20	3,444 ± 0,026	41
26,24 ± 0,20	3,393 ± 0,025	26
26,55 ± 0,20	3,355 ± 0,025	30

2*θ* (°)	**d-расстояние (Å)**	**Интенсивность (%)**
26,90 ± 0,20	3,312 ± 0,024	28
27,43 ± 0,20	3,249 ± 0,023	24
28,56 ± 0,20	3,123 ± 0,021	29
29,30 ± 0,20	3,045 ± 0,020	17
29,51 ± 0,20	3,024 ± 0,020	21

[00364] Форма С оксалата Соединения 1

[00365] Форма С оксалата Соединения 1 представляет собой соль, полученную добавлением щавелевой кислоты в горячем ТФЭ к Соединению 1 в соотношении 1:1 с образованием суспензии.

[00366] Дифрактограмма РПД формы С оксалата Соединения 1 представлена на Фигуре 37, а перечень пиков данной дифрактограммы приведен в Таблице 13 ниже.

[00367] **Таблица 13: Пики РПД формы С оксалата Соединения 1**

2*θ* (°)	**d-расстояние (Å)**	**Интенсивность (%)**
4,13 ± 0,20	21,391 ± 1,036	30
7,70 ± 0,20	11,473 ± 0,298	98
10,29 ± 0,20	8,594 ± 0,167	34
10,59 ± 0,20	8,351 ± 0,157	53
13,09 ± 0,20	6,760 ± 0,103	51
13,70 ± 0,20	6,459 ± 0,094	76
14,13 ± 0,20	6,261 ± 0,088	13
15,33 ± 0,20	5,774 ± 0,075	100
15,87 ± 0,20	5,580 ± 0,070	12
16,57 ± 0,20	5,346 ± 0,064	12
17,19 ± 0,20	5,154 ± 0,060	15
17,50 ± 0,20	5,063 ± 0,057	19
17,83 ± 0,20	4,971 ± 0,055	42
18,15 ± 0,20	4,883 ± 0,053	39
18,61 ± 0,20	4,764 ± 0,051	14
19,24 ± 0,20	4,610 ± 0,047	22
19,42 ± 0,20	4,567 ± 0,047	18
20,11 ± 0,20	4,412 ± 0,043	49
20,34 ± 0,20	4,362 ± 0,042	34
20,64 ± 0,20	4,299 ± 0,041	37
21,07 ± 0,20	4,212 ± 0,040	69

2θ (°)	**d-расстояние (Å)**	**Интенсивность (%)**
21,47 ± 0,20	4,135 ± 0,038	35
21,59 ± 0,20	4,112 ± 0,038	36
21,91 ± 0,20	4,053 ± 0,037	67
22,56 ± 0,20	3,937 ± 0,034	69
22,92 ± 0,20	3,877 ± 0,033	20
23,37 ± 0,20	3,804 ± 0,032	34
23,87 ± 0,20	3,725 ± 0,031	39
24,35 ± 0,20	3,653 ± 0,030	18
25,35 ± 0,20	3,511 ± 0,027	33
25,91 ± 0,20	3,436 ± 0,026	33
26,47 ± 0,20	3,364 ± 0,025	31
26,68 ± 0,20	3,338 ± 0,025	36
27,74 ± 0,20	3,213 ± 0,023	32
28,47 ± 0,20	3,132 ± 0,022	27
29,14 ± 0,20	3,062 ± 0,021	25

[00368] Форма А пропионата Соединения 1

[00369] Форма А пропионата Соединения 1 представляет собой соль, полученную добавлением пропионовой кислоты к Соединению 1 в соотношении 1:1 и суспендированием в горячем ацетоне. Форма А пропионата Соединения 1 была образована только как незначительная часть смеси с формой свободного основания Соединения 1.

[00370] Дифрактограмма РПД формы А бензоата Соединения 1 представлена на Фигуре 38.

[00371] Форма А сукцината Соединения 1

[00372] Форма А сукцината Соединения 1 представляет собой соль, полученную добавлением одного или двух молярных эквивалентов янтарной кислоты к Соединению 1 и суспендированием в горячем ацетоне. Форма А сукцината Соединения 1 была образована только как смесь с формой свободного основания Соединения 1.

[00373] Дифрактограмма РПД формы А сукцината Соединения 1 представлена на Фигуре 39.

[00374] Форма А сульфата Соединения 1

[00375] Форма А сульфата Соединения 1 представляет собой соль, полученную добавлением одного молярного эквивалента серной кислоты к Соединению 1 в соотношении 1:1, в ТГФ.

[00376] Дифрактограмма РПД формы А сульфата Соединения 1 представлена на Фигуре 40, а перечень пиков данной дифрактограммы приведен в Таблице 14 ниже.

[00377] **Таблица 14: Пики РПД формы А сульфата Соединения 1**

2*θ* (°)	**d-расстояние (Å)**	**Интенсивность (%)**
4,74 ± 0,20	18,617 ± 0,785	100
5,85 ± 0,20	15,104 ± 0,516	14
9,47 ± 0,20	9,327 ± 0,196	11
10,04 ± 0,20	8,804 ± 0,175	15
11,74 ± 0,20	7,534 ± 0,128	24
11,95 ± 0,20	7,397 ± 0,123	13
13,77 ± 0,20	6,428 ± 0,093	7
14,99 ± 0,20	5,905 ± 0,078	12
15,42 ± 0,20	5,742 ± 0,074	7
15,71 ± 0,20	5,637 ± 0,071	7
16,48 ± 0,20	5,374 ± 0,065	19
17,36 ± 0,20	5,105 ± 0,058	11
17,66 ± 0,20	5,019 ± 0,056	8
17,92 ± 0,20	4,946 ± 0,055	8
18,59 ± 0,20	4,768 ± 0,051	11
18,95 ± 0,20	4,680 ± 0,049	12
19,36 ± 0,20	4,581 ± 0,047	18
19,74 ± 0,20	4,493 ± 0,045	23
20,22 ± 0,20	4,388 ± 0,043	35
20,77 ± 0,20	4,272 ± 0,041	25
21,38 ± 0,20	4,153 ± 0,038	17
21,86 ± 0,20	4,063 ± 0,037	13
22,74 ± 0,20	3,907 ± 0,034	39
23,30 ± 0,20	3,814 ± 0,032	15
23,70 ± 0,20	3,751 ± 0,031	12
24,33 ± 0,20	3,655 ± 0,030	14
25,07 ± 0,20	3,549 ± 0,028	11
25,32 ± 0,20	3,515 ± 0,027	14
25,67 ± 0,20	3,467 ± 0,027	13
26,23 ± 0,20	3,395 ± 0,025	19
27,00 ± 0,20	3,299 ± 0,024	15

[00378] Форма В сульфата Соединения 1

[00379] Форма B сульфата Соединения 1 представляет собой соль, полученную добавлением одного молярного эквивалента серной кислоты к Соединению 1 в соотношении 1:1, в горячем метаноле.

[00380] Дифрактограмма РПД формы B сульфата Соединения 1 представлена на Фигуре 41, а перечень пиков данной дифрактограммы приведен в Таблице 15 ниже.

[00381] **Таблица 15: Пики РПД формы B сульфата Соединения 1**

2θ (°)	**d-расстояние (Å)**	**Интенсивность (%)**
4,27 ± 0,20	20,683 ± 0,969	100
8,57 ± 0,20	10,313 ± 0,240	75
9,32 ± 0,20	9,481 ± 0,203	94
10,95 ± 0,20	8,071 ± 0,147	16
11,29 ± 0,20	7,834 ± 0,138	18
12,07 ± 0,20	7,329 ± 0,121	13
12,87 ± 0,20	6,875 ± 0,106	15
13,25 ± 0,20	6,678 ± 0,100	15
13,82 ± 0,20	6,404 ± 0,092	21
14,13 ± 0,20	6,264 ± 0,088	25
14,67 ± 0,20	6,032 ± 0,082	20
16,94 ± 0,20	5,230 ± 0,061	32
17,21 ± 0,20	5,147 ± 0,059	23
17,64 ± 0,20	5,024 ± 0,057	17
19,99 ± 0,20	4,439 ± 0,044	48
20,26 ± 0,20	4,380 ± 0,043	26
21,03 ± 0,20	4,221 ± 0,040	67
21,44 ± 0,20	4,141 ± 0,038	41
22,00 ± 0,20	4,036 ± 0,036	43
22,71 ± 0,20	3,913 ± 0,034	35
23,85 ± 0,20	3,728 ± 0,031	30
25,20 ± 0,20	3,531 ± 0,028	27
26,02 ± 0,20	3,422 ± 0,026	44

[00382] Форма C сульфата Соединения 1

[00383] Форма C сульфата Соединения 1 представляет собой соль, полученную добавлением одного молярного эквивалента серной кислоты к Соединению 1 в соотношении 1:1, в горячем хлороформе.

[00384] Дифрактограмма РПД формы C сульфата Соединения 1 представлена на Фигуре 42, а перечень пиков данной дифрактограммы приведен в Таблице 16 ниже.

[00385] **Таблица 16: Пики РПД формы B сульфата Соединения 1**

2*θ* (°)	**d-расстояние (Å)**	**Интенсивность (%)**
3,19 ± 0,20	27,658 ± 1,733	23
5,35 ± 0,20	16,519 ± 0,618	33
9,04 ± 0,20	9,776 ± 0,216	12
9,62 ± 0,20	9,182 ± 0,190	72
10,73 ± 0,20	8,239 ± 0,153	8
11,31 ± 0,20	7,820 ± 0,138	8
11,60 ± 0,20	7,619 ± 0,131	8
12,27 ± 0,20	7,208 ± 0,117	36
12,67 ± 0,20	6,978 ± 0,110	12
13,76 ± 0,20	6,432 ± 0,093	22
14,31 ± 0,20	6,183 ± 0,086	10
14,65 ± 0,20	6,040 ± 0,082	20
15,21 ± 0,20	5,820 ± 0,076	21
15,63 ± 0,20	5,664 ± 0,072	21
16,11 ± 0,20	5,498 ± 0,068	18
16,33 ± 0,20	5,424 ± 0,066	16
16,63 ± 0,20	5,327 ± 0,064	51
17,11 ± 0,20	5,177 ± 0,060	66
18,32 ± 0,20	4,839 ± 0,052	21
18,75 ± 0,20	4,730 ± 0,050	42
18,99 ± 0,20	4,670 ± 0,049	68
19,36 ± 0,20	4,582 ± 0,047	32
19,47 ± 0,20	4,555 ± 0,046	32
20,16 ± 0,20	4,401 ± 0,043	15
20,55 ± 0,20	4,318 ± 0,042	39
21,01 ± 0,20	4,224 ± 0,040	28
21,52 ± 0,20	4,125 ± 0,038	36
21,62 ± 0,20	4,107 ± 0,038	34
21,89 ± 0,20	4,056 ± 0,037	39
22,19 ± 0,20	4,004 ± 0,036	50
22,53 ± 0,20	3,943 ± 0,035	25
23,19 ± 0,20	3,833 ± 0,033	15

2*θ* (°)	**d-расстояние (Å)**	**Интенсивность (%)**
23,79 ± 0,20	3,737 ± 0,031	47
24,23 ± 0,20	3,670 ± 0,030	20
24,81 ± 0,20	3,586 ± 0,028	37
25,07 ± 0,20	3,549 ± 0,028	100
25,41 ± 0,20	3,502 ± 0,027	31
26,06 ± 0,20	3,416 ± 0,026	41
26,73 ± 0,20	3,332 ± 0,024	20
27,58 ± 0,20	3,231 ± 0,023	21
28,16 ± 0,20	3,167 ± 0,022	13
28,63 ± 0,20	3,116 ± 0,021	13
28,90 ± 0,20	3,087 ± 0,021	12
29,22 ± 0,20	3,054 ± 0,020	16
29,47 ± 0,20	3,029 ± 0,020	19
29,73 ± 0,20	3,003 ± 0,020	21

[00386] Форма А тартрата Соединения 1

[00387] Форма А тартрата Соединения 1 представляет собой соль, полученную добавлением одного молярного эквивалента L-винной кислоты к Соединению 1 в соотношении 1:1, в ТГФ. Форма А тартрата Соединения 1 была образована только как смесь с формой свободного основания Соединения 1.

[00388] Дифрактограмма РПД формы А тартрата Соединения 1 представлена на Фигуре 43.

[00389] Форма В гемитартрата Соединения 1

[00390] Форма В гемитартрата Соединения 1 представляет собой соль, полученную добавлением одного молярного эквивалента L-винной кислоты к Соединению 1, в соотношении 2:1 в ацетоне. Материал также содержит около 0,7 молярного эквивалента ацетона.

[00391] Дифрактограмма РПД формы В гемитартрата Соединения 1 представлена на Фигуре 44, а перечень пиков данной дифрактограммы приведен в Таблице 17 ниже.

[00392] **Таблица 17: Пики РПД формы В гемитартрата Соединения 1**

2*θ* (°)	**d-расстояние (Å)**	**Интенсивность (%)**
5,17 ± 0,20	17,079 ± 0,660	55
5,66 ± 0,20	15,592 ± 0,550	24
7,22 ± 0,20	12,229 ± 0,338	18
9,27 ± 0,20	9,534 ± 0,205	11
10,10 ± 0,20	8,752 ± 0,173	26

2*θ* (°)	**d-расстояние (Å)**	**Интенсивность (%)**
10,40 ± 0,20	8,503 ± 0,163	23
11,37 ± 0,20	7,776 ± 0,136	26
11,55 ± 0,20	7,659 ± 0,132	37
12,77 ± 0,20	6,929 ± 0,108	8
13,94 ± 0,20	6,346 ± 0,091	19
14,51 ± 0,20	6,100 ± 0,084	31
15,60 ± 0,20	5,676 ± 0,072	8
16,06 ± 0,20	5,514 ± 0,068	17
16,48 ± 0,20	5,374 ± 0,065	14
17,09 ± 0,20	5,184 ± 0,060	53
17,69 ± 0,20	5,011 ± 0,056	12
17,90 ± 0,20	4,951 ± 0,055	12
18,27 ± 0,20	4,851 ± 0,053	15
18,94 ± 0,20	4,681 ± 0,049	11
19,15 ± 0,20	4,630 ± 0,048	13
19,59 ± 0,20	4,529 ± 0,046	12
19,81 ± 0,20	4,478 ± 0,045	15
20,06 ± 0,20	4,423 ± 0,044	19
20,32 ± 0,20	4,367 ± 0,043	19
21,23 ± 0,20	4,182 ± 0,039	48
21,83 ± 0,20	4,068 ± 0,037	48
22,34 ± 0,20	3,976 ± 0,035	14
22,84 ± 0,20	3,891 ± 0,034	13
23,53 ± 0,20	3,778 ± 0,032	100
24,26 ± 0,20	3,666 ± 0,030	45
24,70 ± 0,20	3,601 ± 0,029	11
25,26 ± 0,20	3,523 ± 0,027	34
25,80 ± 0,20	3,450 ± 0,026	13
26,78 ± 0,20	3,326 ± 0,024	59
27,29 ± 0,20	3,266 ± 0,023	16
27,90 ± 0,20	3,195 ± 0,022	30
29,04 ± 0,20	3,073 ± 0,021	8
29,45 ± 0,20	3,030 ± 0,020	17

[00393] Дифрактограмма РПД формы B гемитартрата Соединения 1 была успешно проиндексирована, что указывает на то, что материал состоит из монокристаллической фазы.

[00394] Данные элементарной ячейки для формы B гемитартрата Соединения 1

Тип Браве	Примитивный моноклинный
a [Å]	5 356
b [Å]	34 062
c [Å]	17,503
α [град.]	90
ß [град.]	92,11
γ [град.]	90
Объем [Å3/ячейка]	3 191,0
Хиральное содержание?	Хиральная
Символ погасания	P 1 2_1 1
Пространственная(ые) группа(ы)	$P2_1$ (4)

[00395] Термограмма ДСК формы B гемитартрата Соединения 1 представлена на Фигуре 45 и демонстрирует широкую эндотерму при ~ 111°C и другую острую эндотерму при ~ 148 °C. ТГА, Фигура 46, указывает потерю массы ~ 7,4% в температурном диапазоне 39-157 °C, что соответствует ~ 0,8 молярным эквивалентам ацетона.

[00396] Форма A тозилата Соединения 1

[00397] Форма A тозилата Соединения 1 представляет собой соль, полученную добавлением одного молярного эквивалента п-толуолсульфоновой кислоты к Соединению 1, в соотношении 1:1 в горячем ацетоне. Материал также содержит ~0,2 молярного эквивалента ацетона.

[00398] Дифрактограмма РПД формы A тозилата Соединения 1 представлена на Фигуре 47, а перечень пиков данной дифрактограммы приведен в Таблице 18 ниже.

[00399] **Таблица 18: Пики РПД формы A тозилата Соединения 1**

2*θ* (°)	**d-расстояние (Å)**	**Интенсивность (%)**
5,81 ± 0,20	15,205 ± 0,523	10
7,05 ± 0,20	12,532 ± 0,355	13
8,52 ± 0,20	10,364 ± 0,243	55
9,74 ± 0,20	9,076 ± 0,186	100
10,40 ± 0,20	8,497 ± 0,163	5
10,99 ± 0,20	8,042 ± 0,146	21
11,26 ± 0,20	7,849 ± 0,139	12

2*θ* (°)	**d-расстояние (Å)**	**Интенсивность (%)**
11,66 ± 0,20	7,582 ± 0,130	5
12,58 ± 0,20	7,030 ± 0,111	9
12,81 ± 0,20	6,904 ± 0,107	13
14,28 ± 0,20	6,199 ± 0,086	57
14,62 ± 0,20	6,053 ± 0,082	6
15,30 ± 0,20	5,787 ± 0,075	23
15,80 ± 0,20	5,606 ± 0,071	10
16,03 ± 0,20	5,524 ± 0,068	37
16,34 ± 0,20	5,420 ± 0,066	18
17,12 ± 0,20	5,174 ± 0,060	6
17,55 ± 0,20	5,050 ± 0,057	49
18,03 ± 0,20	4,917 ± 0,054	7
18,94 ± 0,20	4,682 ± 0,049	39
19,26 ± 0,20	4,605 ± 0,047	34
19,67 ± 0,20	4,509 ± 0,045	23
20,31 ± 0,20	4,370 ± 0,043	84
20,65 ± 0,20	4,297 ± 0,041	20
21,02 ± 0,20	4,222 ± 0,040	58
21,43 ± 0,20	4,143 ± 0,038	64
22,11 ± 0,20	4,018 ± 0,036	52
22,44 ± 0,20	3,960 ± 0,035	43
22,66 ± 0,20	3,921 ± 0,034	41
22,94 ± 0,20	3,874 ± 0,033	29
23,07 ± 0,20	3,851 ± 0,033	35
23,54 ± 0,20	3,776 ± 0,032	14
23,79 ± 0,20	3,737 ± 0,031	20
24,55 ± 0,20	3,623 ± 0,029	35
24,88 ± 0,20	3,576 ± 0,028	9
25,42 ± 0,20	3,501 ± 0,027	11
25,83 ± 0,20	3,446 ± 0,026	9
26,10 ± 0,20	3,412 ± 0,026	6
26,53 ± 0,20	3,357 ± 0,025	12
27,70 ± 0,20	3,218 ± 0,023	39

2*θ* (°)	**d-расстояние (Å)**	**Интенсивность (%)**
28,11 ± 0,20	3,172 ± 0,022	7
28,62 ± 0,20	3,116 ± 0,021	5
29,18 ± 0,20	3,058 ± 0,021	8
29,40 ± 0,20	3,036 ± 0,020	7
29,66 ± 0,20	3,010 ± 0,020	9
29,83 ± 0,20	2,993 ± 0,020	9

[00400] Дифрактограмма РПД формы А тозилата Соединения 1 была успешно проиндексирована, что указывает на то, что материал состоит из монокристаллической фазы.

[00401] Данные элементарной ячейки для формы А тозилата Соединения 1

Тип Браве	Триклинная
a [Å]	8,824
b [Å]	13,010
c [Å]	15,364
α [град.]	96,03
ß [град.]	95,62
γ [град.]	103,96
Объем [Å3/ячейка]	1 688,2
Хиральное содержание?	Не указано
Символ погасания	P-
Пространственная(ые) группа(ы)	P1 (1), P$\bar{1}$ (2)

[00402] Термограмма ДСК для формы А тозилата Соединения 1 представлена на Фигуре 48 и демонстрирует острую эндотерму с началом при около 214 °С. ТГА, Фигура 49, указывает потерю массы ~ 0,9% в температурном диапазоне 72-231 °С, что соответствует ~ 0,1 молярного эквивалента ацетона.

[00403] Микрофотографии горячей стадии, показанные на Фигурах 51A-51D, подтверждают, что температура плавления формы А тозилата Соединения 1 составляет около 214 °С.

[00404] Изотерма ДСП (Фигура 50) демонстрирует прирост/потерю массы около 0,9% в ходе эксперименте по сорбции/десорбции (ОВ=5% - 95%).

[00405] Форма В тозилата Соединения 1

[00406] Форма В тозилата Соединения 1 представляет собой соль 1:1, полученную в ходе увеличения масштаба процедуры получения формы А тозилата Соединения 1.

[00407] Дифрактограмма РПД формы В тозилата Соединения 1 представлена на Фигуре 52, а перечень пиков данной дифрактограммы приведен в Таблице 19 ниже.

[00408] **Таблица 19: Пики РПД формы B тозилата Соединения 1**

***2θ* (°)**	**d-расстояние (Å)**	**Интенсивность (%)**
4,61 ± 0,20	19,171 ± 0,832	47
8,69 ± 0,20	10,171 ± 0,234	10
9,25 ± 0,20	9,550 ± 0,206	25
10,68 ± 0,20	8,274 ± 0,154	23
12,44 ± 0,20	7,107 ± 0,114	24
12,69 ± 0,20	6,972 ± 0,109	10
13,76 ± 0,20	6,429 ± 0,093	18
14,42 ± 0,20	6,138 ± 0,085	20
14,81 ± 0,20	5,975 ± 0,080	18
15,47 ± 0,20	5,725 ± 0,074	58
16,08 ± 0,20	5,509 ± 0,068	7
16,57 ± 0,20	5,345 ± 0,064	7
17,45 ± 0,20	5,078 ± 0,058	15
17,76 ± 0,20	4,991 ± 0,056	59
18,44 ± 0,20	4,808 ± 0,052	24
18,83 ± 0,20	4,709 ± 0,050	26
19,01 ± 0,20	4,665 ± 0,049	51
19,35 ± 0,20	4,584 ± 0,047	100
20,42 ± 0,20	4,345 ± 0,042	9
20,84 ± 0,20	4,259 ± 0,040	26
21,15 ± 0,20	4,198 ± 0,039	16
21,69 ± 0,20	4,095 ± 0,037	27
22,09 ± 0,20	4,021 ± 0,036	12
22,86 ± 0,20	3,887 ± 0,034	11
23,12 ± 0,20	3,843 ± 0,033	18
24,08 ± 0,20	3,692 ± 0,030	6
24,53 ± 0,20	3,626 ± 0,029	10
24,86 ± 0,20	3,579 ± 0,028	7
25,22 ± 0,20	3,528 ± 0,028	7
25,91 ± 0,20	3,436 ± 0,026	73
26,33 ± 0,20	3,382 ± 0,025	34
26,82 ± 0,20	3,321 ± 0,024	15

2θ (°)	**d-расстояние (Å)**	**Интенсивность (%)**
27,63 ± 0,20	3,226 ± 0,023	35
28,61 ± 0,20	3,118 ± 0,021	7
29,11 ± 0,20	3,066 ± 0,021	5
29,77 ± 0,20	2,999 ± 0,020	5

[00409] Дифрактограмма РПД формы B тозилата Соединения 1 была успешно проиндексирована, что указывает на то, что материал состоит из монокристаллической фазы.

[00410] Данные элементарной ячейки для формы B тозилата Соединения 1

Тип Браве	Триклинная
a [Å]	8,501
b [Å]	10,393
c [Å]	19,667
α [град.]	98,40
ß [град.]	99,75
γ [град.]	97,34
Объем [Å^3/ячейка]	1 673,3
Хиральное содержание?	Ахиральный
Символ погасания	P-
Пространственная(ые) группа(ы)	P1 (1), P$\bar{1}$ (2)

[00411] Термограмма ДСК для формы B тозилата Соединения 1 представлена на Фигуре 53 и демонстрирует острую эндотерму при ~183 °C. ТГА, Фигура 54, указывает потерю массы ~ 0,7% в температурном диапазоне 39-214 °C.

[00412] Микрофотографии горячей стадии, представленные на фигурах 56A-56F, демонстрируют, что форма B тозилата Соединения 1 начинает плавиться при ~ 183 °C, продолжает плавиться при ~ 194°C и является не полностью расплавленной до 200 °C.

[00413] Изотерма ДСП (Фигура 55) демонстрирует прирост/потерю массы около ~ 0,9% в ходе эксперименте по сорбции/десорбции (ОВ=5% - 95%).

[00414] ОБЩИЕ СПОСОБЫ ВВЕДЕНИЯ

[00415] Введение кристаллических солевых форм Соединения 1 или их фармацевтически приемлемых солей в чистом виде или в соответствующей фармацевтической композиции можно осуществлять с помощью любого из принятых способов введения или агентов для аналогичных целей. Таким образом, введение может осуществляться, например, перорально, назально, парентерально (внутривенно, внутримышечно или подкожно), местно, трансдермально, интравагинально, внутрипузырно, интрацистемально или ректально, в форме твердого, полутвердого,

лиофилизированного порошка или жидкой дозированной формы, такой как, например, таблетки, суппозитории, пилюли, мягкие эластичные и твердые желатиновые капсулы, порошки, растворы, суспензии аэрозоли и тому подобное, предпочтительно в единичных дозированных формах, подходящих для простого введения точных дозировок.

[00416] Композиции будут включать обычный фармацевтический наполнитель и кристаллическую форму соли Соединения 1 в качестве активного агента и, кроме того, могут включать другие лекарственные средства, фармацевтические агенты, адъюванты и т.д. Композиции по данному изобретению можно использовать в комбинации с противораковыми или другими агентами, которые обычно вводят пациенту, проходящему лечение от рака. Адъюванты включают консервирующие, смачивающие, суспендирующие, подслащивающие, ароматизирующие, парфюмерные, эмульгирующие и дозирующие агенты. Предотвращение действия микроорганизмов может быть обеспечено различными антибактериальными и противогрибковыми агентами, например, парабенами, хлорбутанолом, фенолом, сорбиновой кислотой и тому подобное. Также может быть желательно включить изотонические агенты, например сахара, хлорид натрия и тому подобное. Пролонгированное всасывание инъекционной лекарственной формы может быть достигнуто за счет использования агентов, задерживающих всасывание, например, моностеарата алюминия и желатина.

[00417] При желании фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может также содержать незначительные количества вспомогательных веществ, таких как смачивающие или эмульгирующие агенты, pH-буферные агенты, антиоксиданты и т.п., такие как, например, лимонная кислота, сорбитан, монолаурат, олеат триэтаноламина, бутилированный гидрокситолуол и др.

[00418] Композиции, подходящие для парентеральной инъекции, могут включать физиологически приемлемые стерильные водные или неводные растворы, дисперсии, суспензии или эмульсии и стерильные порошки для разбавления в стерильных растворах или дисперсиях для инъекций. Примеры подходящих водных и неводных вспомогательных веществ, разбавителей, растворителей или носителей включают воду, этанол, полиолы (пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, глицерин и т.п.), их подходящие смеси, растительные масла (такие как оливковое масло) и органические сложные эфиры для инъекций, такие как этилолеат. Надлежащую текучесть можно поддерживать, например, путем применения материалов для покрытия, таких как лецитин, путем поддержания необходимого размера частиц в случае дисперсий и путем применения поверхностно-активных веществ.

[00419] Одним предпочтительным путем введения является пероральное с использованием удобного режима ежедневного дозирования, который можно регулировать в зависимости от степени тяжести болезненного состояния, подлежащего лечению.

[00420] Твердые лекарственные формы для перорального введения включают капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В таких твердых лекарственных формах

активное соединение смешивается по крайней мере с одним инертным обычным вспомогательным веществом, таким как цитрат натрия или дикальцийфосфат, или (a) наполнителями или разбавителями, такими как, например, крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и кремниевая кислота, (b) связующими, как, например, производные целлюлозы, крахмал, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и аравийская камедь, (c) увлажнителями, такими, как например, глицерин, (d) разрыхлителями, такими как, например, агар-агар, карбонат кальция, картофельный крахмал или крахмал тапиоки, альгиновая кислота, кроскармеллоза натрия, сложные силикаты и карбонат натрия, (e) замедлителями растворения, такими как, например, парафин, (f) ускорителями всасывания, такими как, например, четвертичные аммониевые соединения, (g) смачивающими агентами, такими как, например, цетиловый спирт, и моностеарат глицерина, стеарат магния и тому подобными (h) адсорбентами, такими как, например, каолин и бентонит, и (i) смазывающими веществами, как например, тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия или их смеси. В случае капсул, таблеток и пилюль дозированные формы также могут содержать буферные агенты.

[00421] Твердые лекарственные формы как описано выше могут быть приготовлены с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия и другие, хорошо известные в области фармацевтических препаратов. Они могут содержать успокаивающие агенты, а также могут иметь такой состав, чтобы высвобождать активное соединение или соединения в определенной части кишечного тракта замедленным образом. Примерами встраиваемых композиций, которые можно использовать, являются полимерные вещества и воски. Активные соединения также могут быть в микроинкапсулированной форме, если приемлемо, с одним или несколькими из вышеупомянутых наполнителей.

[00422] Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают фармацевтически приемлемые эмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. Такие лекарственные формы получают, например, растворением, диспергированием и т.д. кристаллической солевой формы Соединения 1 и необязательно фармацевтических адъювантов во вспомогательном веществе, таком как, например, вода, физиологический раствор, водная декстроза, глицерин, этанол, и тому подобное; солюбилизирующие агенты и эмульгаторы, такие как, например, этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль и диметилформамид; масла, в частности хлопковое масло, арахисовое масло, масло зародышей кукурузы, оливковое масло, касторовое масло и кунжутное масло, глицерин, тетрагидрофурфуриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот сорбитана; или смеси этих веществ и т.п. с образованием раствора или суспензии.

[00423] Суспензии, в дополнение к активным соединениям, могут содержать суспендирующие агенты, такие как, например, этоксилированные изостеариловые спирты,

полиоксиэтиленсорбит, и сложные эфиры сорбита, микрокристаллическую целлюлозу, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакант, или смеси этих веществ и т.п.

[00424] Композиции для ректального введения представляют собой, например, суппозитории, которые могут быть приготовлены путем смешивания соединений по настоящему изобретению с, например, подходящими нераздражающими вспомогательными веществами или наполнителями, такими как масло какао, полиэтиленгликоль или воск для суппозиториев, который является твердым при обычных температурах, но жидким при температуре тела и поэтому плавится находясь в подходящей полости тела и высвобождает в ней активный компонент.

[00425] Лекарственные формы для местного введения соединения по данному изобретению включают мази, порошки, спреи и ингаляторы. Активный компонент смешивают в стерильных условиях с физиологически приемлемым наполнителем и любыми консервантами, буферами или пропеллентами при необходимости. Офтальмологические составы, глазные мази, порошки, и растворы также рассматриваются как входящие в объем данного изобретения.

[00426] Обычно, в зависимости от предполагаемого способа введения, фармацевтически приемлемые композиции будут содержать от около 1% до около 99% по массе кристаллической солевой формы Соединения 1 и от 99% до 1% по массе подходящего фармацевтического наполнителя. В одном примере композиция будет содержать от около 5% до около 75% по массе кристаллической солевой формы Соединения 1, а остальное является подходящими фармацевтическими наполнителями.

[00427] Фактические методы приготовления таких лекарственных форм известны или будут очевидны специалистам в данной области; например, см. Remington's Pharmaceutical Sciences, 21st Ed., (Lippincott, Williams and Wilkins Philadelphia, PA, 2006). В любом случае, композиция для введения будет содержать терапевтически эффективное количество кристаллической солевой формы Соединения 1 для лечения заболевания в соответствии с идеями данного изобретения.

[00428] Кристаллические солевые формы Соединения 1 вводят в терапевтически эффективном количестве, которое будет варьироваться в зависимости от множества факторов, включая активность Соединения 1, метаболическую стабильность и продолжительность действия Соединения 1, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, диету, режим и время введения, скорость выведения, комбинацию лекарств, тяжесть конкретных болезненных состояний и пациента, проходящего лечение. Кристаллические солевые формы Соединения 1 можно вводить пациенту при уровнях доз в диапазоне от около 0,1 до около 1000 мг в день. Для нормального взрослого человека с массой тела около 70 килограммов в качестве примера можно привести дозировку в диапазоне от около 0,01 до около 100 мг на килограмм массы тела в день. Однако конкретная используемая дозировка может варьироваться. Например, дозировка может зависеть от ряда факторов, включая потребности пациента, тяжесть состояния, которое лечат, и фармакологическую активность используемого соединения. Определение

оптимальных дозировок для конкретного пациента хорошо известно специалистам в данной области.

[00429] **Комбинированная терапия**

[00430] Кристаллическая солевая форма Соединения 1, раскрытая в данном документе, может вводиться в виде монотерапии или в комбинации («совместно вводиться») с одним или несколькими дополнительными видами терапии для лечения заболевания или расстройства, например, заболевания или расстройства, связанного с гиперпролиферацией, такого как рак. Способы лечения, которые можно использовать в сочетании с раскрытым в данном документе соединением, включают: (i) хирургическое вмешательство; (ii) лучевую терапию (например, гамма-излучение, нейтронная лучевая терапия, электронная лучевая терапия, протонная терапия, брахитерапия и системные радиоактивные изотопы); (iii) эндокринную терапия; (iv) адъювантную терапию, иммунотерапию, терапию CAR T-клетками; и (v) другие химиотерапевтические агенты.

[00431] Термин «совместно ввводимые» («совместное введение») относится либо к одновременному введению, либо к любому способу раздельного последовательного введения кристаллической солевой формы Соединения 1, раскрытой в данном документе, и дополнительного активного фармацевтического ингредиента или ингредиентов, включая цитотоксические агенты и лучевую терапию. Если введение не является одновременным, соединения вводятся в непосредственной временной близости друг от друга. Кроме того, не имеет значения, вводятся ли соединения в одной и той же лекарственной форме, например одно соединение можно вводить местно, а другое соединение можно вводить перорально.

[00432] Как правило, любой агент, обладающий активностью против заболевания или состояния, которое лечится, может вводиться совместно. Примеры таких агентов для лечения рака можно найти, например, на сайте https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/drugs (последнее посещение 22 января 2019 года) и в общедоступных источниках, таких как Cancer Principles and Practice of Oncology by V. T. Devita and S. Hellman (editors), 11th edition (2018), Lippincott Williams & Wilkins Publishers. Специалист в данной области техники сможет определить, какие комбинации агентов будут полезны, исходя из конкретных характеристик препаратов и соответствующего заболевания.

[00433] В одном из вариантов осуществления способ лечения включает совместное введение кристаллической солевой формы Соединения 1, как описано в данном документе, и по меньшей мере одну иммунотерапию. Иммунотерапия (также называемая терапией с модификатором биологического отклика, биотерапией, биотерапией, иммунотерапией или биологической терапией) представляет собой лечение, при котором части иммунной системы используются для борьбы с болезнью. Иммунотерапия может помочь иммунной системе распознать раковые клетки или усилить ответную реакцию против раковых клеток. Иммунотерапия включает активную и пассивную иммунотерапию. Активные иммунотерапии стимулируют собственную иммунную

систему организма, в то время как пассивные иммунотерапии обычно используют компоненты иммунной системы, созданные вне организма.

[00434] Примеры активной иммунотерапии включают, но не ограничиваются ими, вакцины, в том числе противораковые вакцины, опухолевоклеточные вакцины (аутологичные или аллогенные), вакцины на основе дендритных клеток, антигенные вакцины, антиидиотипические вакцины, ДНК-вакцины, вирусные вакцины или вакцина на основе опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (TIL) с интерлейкином-2 (IL-2) или терапию лимфокин-активированными клетками-киллерами (LAK).

[00435] Примеры пассивных иммунотерапий включают, но не ограничиваются ими, моноклональные антитела и таргетные терапии, содержащие токсины. Моноклональные антитела включают голые антитела и конъюгированные моноклональные антитела (также называемые маркированными тегом, мечеными или нагруженными антителами). Голые моноклональные антитела не имеют прикрепленного лекарственного средства или радиоактивного материала, тогда как конъюгированные моноклональные антитела присоединяются, например, к химиотерапевтическому препарату (химиомеченному), радиоактивной частице (меченой радиоактивным изотопом) или токсину (иммунотоксину). Примеры таких препаратов с голыми моноклональными антител включают, но не ограничиваются ими, Ритуксимаб (Ритуксан), антитело против антигена CD20, используемое для лечения, например, В-клеточной неходжкинской лимфомы; Трастузумаб (Герцептин), антитело против белка HER2, используемое для лечения, например, распространенного рака молочной железы; Алемтузумаб (Campath), антитело против антигена CD52, используемое для лечения, например, В-клеточного хронического лимфоцитарного лейкоза (В-ХЛЛ); Цетуксимаб (Эрбитукс), антитело против белка EGFR, используемое, например, в комбинации с иринотеканом для лечения, например, распространенного колоректального рака и рака головы и шеи; и Бевацизумаб (Авастин), который представляет собой антиангиогенезную терапию, которая действует против белка VEGF и используется, например, в комбинации с химиотерапией для лечения, например, метастатического колоректального рака. Примеры конъюгированных моноклональных антител включают, но не ограничиваются ими, меченное радиоактивным изотопом антитело Ибритумомаб тиуксетан (Зевалин), которое доставляет радиоактивность непосредственно к злокачественным В-лимфоцитам и используется для лечения, например, В-клеточной неходжкинской лимфомы; радиоактивно меченное антитело Тозитумомаб (Бексар), которое используется для лечения, например, некоторых типов неходжкинской лимфомы; и иммунотоксин Гемтузумаб озогамицин (Милотарг), который содержит калихеамицин и используется для лечения, например, острого миелогенного лейкоза (AML). BL22 представляет собой конъюгированное моноклональное антитело для лечения, например, волосатоклеточного лейкоза, иммунотоксины для лечения, например, лейкозов, лимфом и опухолей головного мозга, и радиоактивно меченные антитела, такие как OncoScint, например, для колоректального рака и рака яичников и ProstaScint, например, при раке простаты.

[00436] Дополнительные примеры терапевтических антител, которые можно использовать, включают, но не ограничиваются ими, HERCEPTIN ™ (Трастузумаб) (Genentech, Calif), который представляет собой гуманизированное моноклональное антитело против HER2 для лечения пациентов с метастатическим раком молочной железы; REOPRO.RTM. (абциксимаб) (Centocor), который представляет собой рецептор против гликопротеина IIb/IIIa на тромбоцитах для предотвращения образования сгустков; ZENAPAX ™ (даклизумаб) (Roche Pharmaceuticals, Швейцария), который представляет собой иммунодепрессивное гуманизированное моноклональное антитело против CD25 для предотвращения острого отторжения почечного аллотрансплантата; PANOREX™, который представляет собой мышиное антитело IgG2a против антигена клеточной поверхности 17-IA (Glaxo Wellcome/Centocor); BEC2, который представляет собой мышиное антиидиотипическое (Gd3эпитоп) антитело IgG (ImClone System); IMC-C225, который представляет собой химерное антитело IgG против EGFR (система ImClone); VITAXIN ™, который представляет собой гуманизированное антитело против интегрина альфа V бета 3 (Applied Molecular Evolution/Medlmmune); Campath 1H/LDP-03, которое представляет собой гуманизированное антитело IgG1 против CD52 (Leukosite); Smart M195, которое представляет собой гуманизированное антитело IgG против CD33 (Protein Design Lab/Kanebo); RITUXAN ™, который представляет собой химерное антитело IgG1 против CD20 (IDEC Pharm/Genentech, Roche/Zettyaku); LYMPHOCIDE ™, который представляет собой гуманизированное антитело IgG против CD22 (Immunomedics); LYMPHOCIDE ™ Y-90 (Immunomedics); Лимфоскан (меченный Tc-99m; радиовизуализация; Immunomedics); Nuvion (против CD3; Protein Design Labs); CM3 представляет собой гуманизированное антитело против ICAM3 (ICOS Pharm); IDEC-114 представляет собой приматизированное антитело против CD80 (IDEC Pharm/Mitsubishi); ZEVALIN™ представляет собой мышиное антитело с радиоактивной меткой против CD20 (IDEC/Schering AG); IDEC-131 представляет собой гуманизированное антитело против CD40L (IDEC/Eisai); IDEC-151 представляет собой приматизированное антитело против CD4 (IDEC); IDEC-152 представляет собой приматизированное антитело против CD23 (IDEC/Seikagaku); SMART anti-CD3 представляет собой гуманизированное антителоIgG против CD3 (Protein Design Lab); 5G1.1 представляет собой гуманизированное антитело против фактора комплемента 5 (C5) (Alexion Pharm); D2E7 представляет собой гуманизированное антитело против TNF-альфа (CAT/BASF); CDP870 представляет собой гуманизированное антитело против TNF-альфа. Fab-фрагмент (Celltech); IDEC-151 представляет собой приматизированное антитело IgG1 против CD4 (IDEC Pharm/SmithKline Beecham); MDX-CD4 представляет собой человеческое антитело IgG против CD4 (Medarex/Eisai/Genmab); CD20-sreptdavidin (+биотин-иттрий 90; NeoRx); CDP571 представляет собой гуманизированное антитело против TNF-альфа. Антитело IgG4 (Celltech); LDP-02 представляет собой гуманизированное антитело против альфа4 бета7 (LeukoSite/Genentech); ОртоКлон OKT4A представляет собой гуманизированное антитело IgG против CD4 (Орто Биотех); ANTOVA ™ представляет собой

гуманизированное антитело IgG против CD40L (Biogen); ANTEGREN ™ представляет собой гуманизированное антитело IgG против VLA-4 (Elan); и CAT-152 представляет собой человеческое антитело против TGF-бета$_2$ (Cambridge Ab Tech). Остальные представлены в следующих параграфах.

[00437] Иммунотерапия, которую можно использовать в комбинации с кристаллической солевой формой Соединения 1, как описано в данном документе, включает адъювантную иммунотерапию. Примеры включают цитокины, такие как гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), гранулоцитарно-колониестимулирующий фактор (G-CSF), воспалительный белок макрофагов (MIP) -1-альфа, интерлейкины (включая IL-1, IL- 2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-12, IL-15, IL-18, IL-21 и IL-27), факторы некроза опухоли (включая TNF-альфа) и интерфероны (включая IFN-альфа, IFN-бета и IFN-гамма); гидроксид алюминия (alum); Бацилла Кальметта-Герена (БЦЖ); Гемоцианин лимфы улитки (KLH); Неполный адъювант Фрейнда (IFA); QS-21; ДЕТОКС; Левамизол; и Динитрофенил (DNP) и их комбинации, такие как комбинации интерлейкинов, например IL-2, с другими цитокинами, такими как IFN-альфа.

[00438] В различных вариантах осуществления кристаллическую солевую форму Соединения 1 можно комбинировать с иммунологической терапией и/или иммунологическим терапевтическим агентом. В различных вариантах осуществления иммунологическая терапия и/или иммунологический терапевтический агент могут включать одно или более из следующего: адоптивный перенос клеток, ингибитор ангиогенеза, терапию бациллой Кальмета-Герена, биохимиотерапию, противораковую вакцину, Т-клеточную терапию с химерным антигенным рецептором (CAR), цитокиновую терапию, генную терапию, модулятор иммунных контрольных точек, иммуноконъюгат, радиоконъюгат, терапию онколитическим вирусом или таргетную лекарственную терапию. Иммунологическая терапия или иммунологический терапевтический агент в совокупности упоминается в данном документе как «иммунотерапевтический агент».

[00439] В настоящем раскрытии предложен способ предотвращения, лечения, уменьшения, ингибирования или контроля неоплазии, опухоли или рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение терапевтически эффективного количества кристаллической солевой формы Соединения 1 в комбинации с иммунотерапевтическим агентом. В одном неограничивающем варианте осуществления способ включает введение терапевтически эффективного количества комбинации, содержащей кристаллическую солевую форму Соединения 1, в комбинации с иммунотерапевтическим агентом. В различных вариантах осуществления комбинация обеспечивает кооперативный эффект, аддитивный эффект или синергетический эффект в снижении количества раковых клеток при лечении комбинацией по сравнению с каждым видом лечения отдельно. В некоторых вариантах осуществления введение терапевтически эффективного количества комбинации, включающей кристаллическую солевую форму Соединения 1 и иммунотерапевтический агент, приводит к синергической противоопухолевой активности

и/или противоопухолевой активности, которая является более сильной, чем аддитивный эффект введения кристаллической солевой формы Соединения 1 или одного иммунотерапевтического агента.

[00440] Раковые опухоли человека несут в себе многочисленные генетические и эпигенетические изменения, порождая неоантигены, потенциально распознаваемые иммунной системой (Sjoblom et al. (2006) Science 314:268-74). Адаптивная иммунная система, состоящая из Т- и В-лимфоцитов, обладает мощным противораковым потенциалом с широкой способностью и исключительной специфичностью для ответа на различные опухолевые антигены. Кроме того, иммунная система демонстрирует значительную пластичность и компонент памяти. Успешное использование всех этих свойств адаптивной иммунной системы сделало бы иммунотерапию уникальной среди всех методов лечения рака.

[00441] В настоящем раскрытии предложена комбинация кристаллической солевой формы Соединения 1 и иммунотерапевтического агента. Эти иллюстративные комбинации можно использовать для лечения субъекта, страдающего раком. В различных вариантах осуществления иммунотерапевтические агенты, которые находят применение в настоящих композициях, составах и способах, могут включать один или более агентов или терапий, включая: адоптивный перенос клеток, ингибитор ангиогенеза, терапию бациллой Кальмета-Герена, биохимиотерапию, противораковую вакцину, Т-клеточную терапию с химерным антигенным рецептором (CAR), цитокиновую терапию, генную терапию, модулятор иммунных контрольных точек, например, ингибитор иммунных контрольных точек, иммуноконъюгат, радиоконъюгат, терапию онколитическим вирусом или таргетную лекарственную терапию.

[00442] В некоторых вариантах осуществления настоящего раскрытия терапевтически эффективная комбинация включает кристаллическую солевую форму Соединения 1 и иммунотерапевтический агент. В различных связанных вариантах осуществления кристаллическая солевая форма Соединения 1 усиливает активность иммунотерапевтического агента.

[00443] В определенных вариантах осуществления каждого из вышеупомянутых аспектов, а также других аспектов и вариантов осуществления, описанных в других разделах данного документа, иммунотерапевтический агент усиливает активность кристаллической солевой формы Соединения 1 по настоящему изобретению.

[00444] В определенных вариантах осуществления каждого из вышеупомянутых аспектов, а также других аспектов и вариантов осуществления, описанных в других разделах данного документа, кристаллическая солевая форма Соединения 1 и иммунотерапевтический агент действуют синергетически. В различных вариантах осуществления, описанных в данном документе, иллюстративный иммунотерапевтический агент представляет собой модулятор иммунных клеток (например, Т-клеток, дендритных клеток, натуральных клеток-киллеров и т.п.), выбранный из агониста или активатора костимулирующей молекулы, при этом модулятор

представляет собой моноклональный антитело, биспецифическое антитело, содержащее одну или более антигенсвязывающих фрагментов иммунных контрольных точек, триспецифическое антитело или поливалентное антитело/слитый белок/конструкцию, взаимодействующие с иммунными клетками, известные в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтический агент может представлять собой антитело, которое модулирует костимулирующую молекулу, связывается с антигеном на поверхности иммунной клетки или раковой клетки. В каждом из этих различных вариантов осуществления модулятор антитела может представлять собой моноклональное антитело, поликлональное антитело, биспецифическое антитело, антитело в триспецифическом или мультиспецифическом формате, слитый белок или его фрагмент, например, диатело, одноцепочечное (sc) диатело (scFv)2, миниантитело, минитело, барназа-барстар, scFv-Fc, sc(Fab)2, конструкцию тримерного антитела, конструкцию антитела-триатела, конструкцию антитела-тримертела, конструкцию антитела-тритела, конструкцию антитела-коллатела, (scFv-TNFa)3 или конструкцию антитела F(ab)3/DNL.

[00445] В определенных вариантах осуществления каждого из вышеупомянутых аспектов, а также других аспектов и вариантов осуществления, описанных в других разделах данного документа, иммунотерапевтический агент представляет собой средство, которое модулирует иммунные ответы, например, ингибитор контрольной точки или агонист контрольной точки. В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтический агент представляет собой средство, усиливающее противоопухолевые иммунные ответы. В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтический агент представляет собой средство, повышающее клеточный иммунитет. В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтический агент представляет собой средство, повышающее активность Т-клеток. В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтический агент представляет собой средство, повышающее активность цитолитических Т-клеток (CTL).

[00446] В некоторых вариантах осуществления способы лечения по настоящему изобретению могут включать введение кристаллической солевой формы Соединения 1 в комбинации с молекулой, например, связующим агентом, например, антителом или его функциональным фрагментом, который модулирует (активирует или подавляет) белок контрольной точки. Ингибитор контрольной точки может представлять собой любую молекулу, средство, лечение и/или способ ингибирования иммунной контрольной точки и/или стимуляции ингибитора иммунной контрольной точки, например, путем стимуляции внутреннего ингибитора иммунной контрольной точки; ингибирования фактора транскрипции, участвующего в экспрессии иммунной контрольной точки; и/или совместного действия с некоторым дополнительным внешним фактором. Например, ингибитор контрольной точки может включать в себя лечение, которое ингибирует факторы транскрипции, участвующие в экспрессии генов иммунных контрольных точек, или способствует экспрессии факторов транскрипции для генов-супрессоров опухоли,

например, BACH2 (Luan et al., (2016). Transcription Factors and Checkpoint Inhibitor Expression with Age: Markers of Immunosenescence. Blood, 128(22), 5983). Более того, ингибитор контрольных точек может подавлять транскрипцию генов иммунных контрольных точек; модификацию и/или процессинг mRNA иммунных контрольных точек; трансляцию белков иммунных контрольных точек; и/или молекулы, участвующие в иммунитете или пути иммунных контрольных точек, например, факторы транскрипции PD-1, такие как HIF-1, STAT3, NF-κB и AP-1, или активации общих онкогенных путей, таких как JAK/STAT, RAS/ERK, или PI3K/AKT/mTOR (Zerdes et al., Genetic, transcriptional and post-translational regulation of the programmed death protein ligand 1 in cancer: biology and clinical correlations, Oncogene volume 37, pages 4639-4661 (2018), раскрытие которой включено в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме).

[00447] Ингибиторы контрольных точек могут включать в себя виды лечения, молекулы, средства и/или способы, которые регулируют иммунные контрольные точки на уровне транскрипции, например, с использованием совместной супрессии пути РНК-интерференции и/или посттранскрипционного сайленсинга генов (PTGS) (например, микроРНК, miRNA; сайленсинг-РНК, малая интерферирующая РНК или короткая интерферирующая РНК (siRNA). Было показано, что транскрипционная регуляция молекул контрольных точек включает mir-16, который, как было показано, нацелен на 3'UTR mRNA контрольных точек CD80, CD274 (PD-L1) и CD40 (Leibowitz et al., Post-transcriptional regulation of immune checkpoint genes by mir-16 in melanoma, Annals of Oncology (2017) 28; v428-v448). Также было показано, что mir-33a участвует в регуляции экспрессии PD-1 в случаях аденокарциномы легких (Boldini et al., Role of microRNA-33a in regulating the expression of PD-1 in lung adenocarcinoma, Cancer Cell Int. 2017; 17: 105, раскрытие которой включено в данный документ посредством ссылки в полном объеме).

[00448] Т-клеточно-специфические химеры аптамер-siRNA были предложены в качестве высокоспецифичного способа ингибирования молекул в пути иммунных контрольных точек (Hossain et al., The aptamer-siRNA conjugates: reprogramming T cells for cancer therapy, Ther. Deliv. 2015 Jan; 6(1): 1-4, раскрытие которой включено в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме).

[00449] В качестве альтернативы участников пути иммунных контрольных точек можно ингибировать с помощью лечения, которое влияет на ассоциированные пути, например, метаболизм. Например, избыточное количество промежуточного соединения гликолиза пирувата в митохондриях из макрофагов CAD способствовало экспрессии PD-L1 вследствие индукции сигнального пути с участием костного морфогенетического белка 4/фосфорилированного SMAD1/5/регуляторного фактора IFN 1 (BMP4/p-SMAD1/5/IRF1). Соответственно, применение видов лечения, которые модулируют метаболический путь, может приводить к последующей модуляции иммуноингибирующего пути контрольной точки PD-1/PD-L1 (Watanabe et al., Pyruvate controls the checkpoint inhibitor PD-L1 and suppresses T cell immunity, J Clin Invest. 2017 Jun 30; 127(7): 2725-2738).

[00450] Иммунитет в отношении контрольных точек можно регулировать с помощью онколитических вирусов, которые селективно реплицируются в опухолевых клетках и индуцируют острые иммунные ответы в опухолевом микроокружении, т.е., действуя как генетические векторы, несущие специфические средства (например, антитела, miRNA, siRNA и т.п.) к раковым клеткам и влияя на их онколиз и секрецию цитокинов и хемокинов для синергизма с ингибированием иммунных контрольных точек (Shi et al., Cancer Immunotherapy: A Focus on the Regulation of Immune Checkpoints, Int J Mol Sci. 2018 May; 19(5): 1389). В настоящее время проводятся клинические испытания, в которых в качестве ингибиторов контрольных точек используют следующие вирусы: полиовирус, вирус кори, аденовирусы, поксвирусы, вирус простого герпеса (HSV), вирусы Коксаки, реовирусы, вирус ньюкаслской болезни (NDV), T-VEC (вирус герпес, кодированный GM-CSF (гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором)) и H101 (Shi et al., выше).

[00451] Ингибиторы контрольных точек могут функционировать на трансляционном уровне иммунитета контрольных точек. Трансляция mRNA в белок представляет собой основное событие в регуляции экспрессии генов, поэтому ингибирование трансляции иммунных контрольных точек представляет собой способ, с помощью которого можно ингибировать путь иммунных контрольных точек.

[00452] Ингибирование пути иммунных контрольных точек может происходить на любой стадии процесса трансляции иммунных контрольных точек. Например, лекарственные средства, молекулы, агенты, виды лечения и/или способы могут ингибировать процесс инициации (при этом рибосомная субъединица 40S рекрутируется к 5'-концу mRNA и сканирует 5'UTR mRNA по направлению к ее 3'-концу. Ингибирование может происходить путем нацеливания на антикодон инициирующей РНК для переноса метионила (tRNA) (Met-tRNAi), спаривания его оснований со стартовым кодоном или рекрутинга субъединицы 60S для инициации элонгации и последовательного добавления аминокислот в трансляция генов, специфичных для иммунных контрольных точек. В качестве альтернативы ингибитор контрольных точек может ингибировать контрольные точки на уровне трансляции, предупреждая образование тройного комплекса (TC), т.е. фактора инициации эукариот (eIF)2 (или одной или нескольких его субъединиц α, β и γ); GTP; и Met-tRNAi.

[00453] Ингибирование контрольных точек может происходить в результате дестабилизации eIF2α путем предупреждения его фосфорилирования с помощью протеинкиназы R (PKR), PERK, GCN2 или HRI, или с помощью предупреждения ассоциации TC с субъединицей 40S рибосомы и/или другими факторами инициации, предупреждая, таким образом, образование преинициаторного комплекса (PIC); ингибирования комплекса eIF4F и/или его кэп-связывающего белка eIF4E, каркасного белка eIF4G или хеликазы eIF4A. Способы, в которых обсуждаются трансляционный контроль рака, описаны в Truitt et al., New frontiers in translational control of the cancer

genome, Nat Rev Cancer. 2016 Apr 26; 16(5): 288-304, раскрытие которой включено в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме.

[00454] Ингибиторы контрольных точек могут также включать виды лечения, молекулы, средства и/или способы, которые регулируют иммунные контрольные точки на клеточном и/или белковом уровне, например, путем ингибирования рецептора иммунных контрольных точек. Ингибирование контрольных точек может происходить в результате применения антител, фрагментов антител, антигенсвязывающих фрагментов, малых молекул и/или других лекарственных средств, агентов, видов лечение и/или способов.

[00455] Иммунные контрольные точки относятся к ингибирующим путям в иммунной системе, которые отвечают за поддержание аутотолерантности и модуляцию степени ответа иммунной системы для сведения к минимуму повреждения периферических тканей. Однако опухолевые клетки могут также активировать контрольные точки иммунной системы для снижения эффективности иммунного ответа («блокировать» иммунный ответ) в отношении опухолевых тканей. В отличие от большинства противораковых средств, ингибиторы контрольных точек не нацелены непосредственно на опухолевые клетки, а скорее нацелены на рецепторы лимфоцитов или их лиганды для того, чтобы усилить эндогенную противоопухолевую активность иммунной системы. (Pardoll, 2012, Nature Reviews Cancer 12:252-264).

[00456] В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтический агент представляет собой модулятор активности PD-1, модулятор активности PD-L1, модулятор активности PD-L2, модулятор активности CTLA-4, модулятор активности CD28, модулятор активности CD80, модулятор активности CD86, модулятор активности 4-1BB, модулятор активности OX40, модулятор активности KIR, модулятор активности Tim-3, модулятор активности LAG3, модулятор активности CD27, модулятор активности CD40, модулятор активности GITR, модулятор активности TIGIT, модулятор активности CD20, модулятор активности CD96, модулятор активности IDO1, цитокин, хемокин, интерферон, интерлейкин, лимфокин, представитель семейства факторов некроза опухолей (TNF) или иммуностимулирующий олигонуклеотид. В некоторых вариантах осуществления модулятор иммунных контрольных точек, т.е., ингибитор или антагонист, или активатор или агонист, представляет собой, например, модулятор CD28, модулятор 4-1BB, модулятор OX40, модулятор CD27, модулятор CD80, модулятор CD86, модулятор CD40 или модулятор GITR, модулятор Lag-3, модулятор 41BB, модулятор LIGHT, модулятор CD40, модулятор GITR, модулятор TGF-бета, модулятор TIM-3, модулятор SIRP-альфа, модулятор TIGIT, модулятор VSIG8, модулятор BTLA, модулятор SIGLEC7, модулятор SIGLEC9, модулятор ICOS, модулятор B7H3, модулятор B7H4, модулятор FAS и/или модулятор BTNL2. В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтический агент представляет собой модулятор иммунных контрольных точек, как описано выше (например, антитело-модулятор иммунных контрольных точек, которое может быть представлено в форме моноклонального антитела, биспецифического антитело, содержащего один или несколько антигенсвязывающих фрагментов иммунных

контрольных точек, триспецифического антитела, или мультивалентного антитела/слитого белка/конструкции, взаимодействующих с иммунными клетками, известных в данной области техники).

[00457] В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтический агент представляет собой средство, которое ингибирует активность PD-1. В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтический агент представляет собой средство, которое ингибирует активность PD-L1 и/или PD-L2. В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтический агент представляет собой средство, которое ингибирует активность CTLA-4. В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтический агент представляет собой средство, которое ингибирует активность CD80 и/или CD86. В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтический агент представляет собой средство, которое ингибирует активность TIGIT. В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтический агент представляет собой средство, которое ингибирует активность KIR. В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтический агент представляет собой средство, которое который усиливает или стимулирует активность активирующих рецепторов иммунных контрольных точек.

[00458] PD-1 (также известный как белок программируемой клеточной смерти 1, CD279, PDCD1) представляет собой рецептор клеточной поверхности, играющий определяющую роль в регулировании баланса между стимулирующими и ингибирующими сигналами в иммунной системе и поддержании периферической толерантности (Ishida, Y et al. 1992 EMBO J. 11 3887; Kier, Mary E et al. 2008 Annu Rev Immunol 26 677-704; Okazaki, Taku et al. 2007 International Immunology 19 813-824). PD-1 представляет собой ингибирующий представитель суперсемейства иммуноглобулинов, гомологичный CD28. Структура PD-1 представляет собой мономерный трансмембранный белок 1 типа, состоящий из одного внеклеточного домена, подобного вариабельной области иммуноглобулина, и цитоплазматического домена, содержащего иммунорецепторный ингибирующий мотив на основе тирозина (ITIM) и иммунорецепторный мотив переключения на основе тирозина (ITSM). Экспрессия PD-1 индуцируется на Т-клетках, В-клетках, естественных клетках-киллерах (NK) и моноцитах, например, при активации лимфоцитов посредством передачи сигналов с участием Т-клеточного рецептора (TCR) или В-клеточного рецептора (BCR) (Kier, Mary E et al. 2008 Annu Rev Immunol 26 677-704; Agata, Y et al 1996 Int Immunol 8 765-72). PD-1 представляет собой рецептор лигандов CD80, CD86, PD-L1 (B7-H1, CD274) и PD-L2 (B7-DC, CD273), которые являются представителями семейства B7, экспрессируемыми на клеточной поверхности (Freeman, Gordon et al. 2000 J Exp Med 192 1027; Latchman, Y et al. 2001 Nat Immunol 2: 261) При взаимодействии с лигандом PD-1 рекрутирует фосфатазы, такие как SHP-1 и SHP-2, к своии внутриклеточным тирозиновым мотивам, которые впоследствии дефосфорилируют эффекторные молекулы, активируемые передачей сигналов с участием TCR или BCR (Chemnitz, J et al. 2004 J Immunol 173: 945-954; Riley,

James L 2009 Immunological Reviews 229: 114-125). Таким образом, PD-1 передает ингибирующие сигналы в Т- и В-клетки только тогда, когда он задействован одновременно с TCR или BCR.

[00459] Было продемонстрировано, что PD-1 подавляет ответы эффекторных Т-клеток посредством как внутренних, так и внешних функциональных клеточных механизмов. Ингибирующая передача сигналов посредством PD-1 вызывает состояние невосприимчивости Т-клеток, в результате чего клетки неспособны клонально размножаться или продуцировать оптимальные уровни эффекторных цитокинов. PD-1 может также индуцировать апоптоз в Т-клетках благодаря своей способности ингибировать сигналы выживания в результате костимуляции, что приводит к снижению экспрессии основных антиапоптотических молекул, таких как Bcl-XL (Kier, Mary E et al., 2008 Annu Rev Immunol. 26: 677-704). В дополнение к этим прямым эффектам в недавних публикациях указывается, что PD-1 участвует в подавлении эффекторных клеток, способствуя индукции и поддержанию регуляторных Т-клеток (TREG). Например, было показано, что PD-L1, экспрессируемый на дендритных клетках, действует в синергии с TGF-β, способствуя индукции CD4+ FoxP3+ TREG с усиленной супрессорной функцией (Francisco, Loise M et al., 2009 J Exp Med 206: 3015-3029).

[00460] TIM-3 (также известный как домен Т-клеточного иммуноглобулина и домен 3 муцина, TIM-3, клеточный рецептор 2 вируса гепатита A, HAVCR2, HAVcr-2, KIM-3, TIMD-3, TIMD3, Tim-3, и CD366) представляет собой однопроходный мембранный белок I типа с массой ~ 33,4 кДа, участвующий в иммунных ответах (Sanchez-Fueyo et al., Tim-3 inhibits T helper type 1-mediated auto- and alloimmune responses and promotes immunological tolerance, Nat. Immunol. 4: 1093-1101(2003)).

[00461] TIM-3 избирательно экспрессируется на Th1-клетках и фагоцитарных клетках (например, макрофагах и дендритных клетках). Применение siRNA или блокирующего антитела для снижения экспрессии TIM-3 человека привело к повышенной секреции интерферона γ (IFN-γ) CD4-положительными Т-клетками, что указывает на ингибирующую роль TIM-3 в Т-клетках человека. Анализ клинических образцов, полученных от пациентов с аутоиммунным заболеванием, не показал экспрессии TIM-3 в CD4 положительных клетках. В частности, уровень экспрессии TIM-3 ниже, а секреция IFN-γ выше в клонах Т-клеток, полученных из спинномозговой жидкости пациентов с рассеянным склерозом, чем в клонах, полученных от нормальных здоровых людей (Koguchi K et al., J Exp Med. 203: 1413-8. (2006)).

[00462] TIM-3 представляет собой рецептор лиганда галектина-9, который является представителем семейства галектинов, молекул, повсеместно экспрессируемых на различных типах клеток, и который связывает β-галактозид; фосфатидилсерин (PtdSer) (DeKryff et al., T cell/transmembrane, Ig, and mucin-3 allelic variants differentially recognize phosphatidylserine and mediate phagocytosis of apoptotic cells, J Immunol. 2010 Feb 15; 184(4): 1918-30); белок 1 группы с высокой подвижностью (также известный как HMGB1, HMG1, HMG3, SBP-1, HMG-1 и бокс-1 высокомобильной группы) (Chiba et al., Tumor-

infiltrating DCs suppress nucleic acid-mediated innate immune responses through interactions between the receptor TIM-3 and the alarmin HMGB1, Nat Immunol. 2012 Sep; 13(9): 832-42); и молекулу 1 клеточной адгезии, связанную с раково-эмбриональным антигеном (также известную как CEACAM1, BGP, BGP1, BGPI, молекулу 1 клеточной адгезии, связанную с раково-эмбриональным антигеном) (Huang et al., CEACAM1 regulates TIM-3-mediated tolerance and exhaustion, Nature. 2015 Jan 15; 517(7534): 386-90).

[00463] BTLA (также известный как B- и T-лимфоцитарный аттенюатор, BTLA1, CD272 и ассоциированный с B- и T-лимфоцитами) представляет собой однопроходный мембранный белок I типа с массой ~ 27,3 кДа, участвующий в ингибировании лимфоцитов во время иммунного ответа. BTLA конститутивно экспрессируется как в B-, так и в T-клетках. BTLA взаимодействует с HVEM (медиатором проникновения вируса герпеса), представителем семейства рецепторов фактора некроза опухоли (TNFR) (Gonzalez et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2005, 102: 1116-21). Взаимодействие BTLA, который принадлежит к семейству CD28 суперсемейства иммуноглобулинов, и HVEM, костимулирующего рецептора фактора некроза опухоли (TNF) (TNFR), уникально тем, что оно определяет перекрестную связь между этими двумя семействами рецепторов. BTLA содержит мембранный проксимальный иммунорецепторный ингибирующий мотив на основе тирозина (ITIM) и мембранный дистальный иммунорецепторный мотив переключения на основе тирозина (ITSM). Нарушение ITIM или ITSM устраняло способность BTLA рекрутировать SHP1 или SHP2, предполагая, что BTLA рекрутирует SHP1 и SHP2 отличным от PD-1 образом, и оба мотива на основе тирозина необходимы для блокирования активации T-клеток. Цитоплазматический хвост BTLA также содержит третий консервативный тирозинсодержащий мотив в цитоплазматическом домене, аналогичный по последовательности с сайтом рекрутинга Grb-2 (YXN). Кроме того, фосфорилированный пептид, содержащий этот N-концевой мотив BTLA на основе тирозина, может взаимодействовать с GRB2 и субъединицей p85 PI3K in vitro, хотя функциональные эффекты этого взаимодействия остаются неизученными in vivo (Gavrieli et al., Bioochem. Biophysi Res Commun, 2003, 312, 1236-43). BTLA представляет собой рецептор лигандов PTPN6/SHP-1; PTPN11/SHP-2; TNFRSF14/HVEM; и B7H4.

[00464] VISTA (также известный как супрессор V-домена Ig активации T-клеток VSIR, B7-H5, B7H5, GI24, PP2135, SISP1, DD1alpha, VISTA, C10orf54, открытая рамка считывания 54 хромосомы 10, PD-1H и иммунорегуляторный рецептор V-совокупности) представляет собой однопроходный мембранный белок I типа с массой ~ 33,9 кДа, участвующий в ингибирующем ответе T-клеток, дифференцировке эмбриональных стволовых клеток посредством ингибирования передачи сигналов с участием BMP4 и активации MMP2, опосредованной MMP14 (Yoon et al., Control of signaling-mediated clearance of apoptotic cells by the tumor suppressor p53, Science. 2015 Jul 31; 349(6247): 1261669). VISTA взаимодействует с лигандом VSIG-3 (Wang et al., VSIG-3 as a ligand of VISTA inhibits human T-cell function, Immunology. 2019 Jan; 156(1): 74-85).

[00465] LAG-3 (также известный как ген активации лимфоцитов 3, LAG3, CD223 и активирующий лимфоциты 3) представляет собой однопроходный мембранный белок I типа с массой ~ 57,4 кДа, участвующий в активации лимфоцитов, который также связывается с антигенами HLA класса II. LAG-3 является представителем супергенного семейства иммуноглобулинов и экспрессируется на активированных Т-клетках (Huard et al., 1994, Immunogenetics 39: 213), NK-клетках (Triebel et al., 1990, J. Exp. Med. 171: 1393-1405), регуляторных Т-клетках (Huang et al., 2004, Immunity 21: 503-513; Camisaschi et al., 2010, J Immunol. 184: 6545-6551; Gagliani et al., 2013, Nat Med 19: 739-746) и плазмоцитоидных дендритных клетках (DC) (Workman et al., 2009, J Immunol 182: 1885-1891). LAG-3 представляет собой мембранный белок, кодируемый геном, расположенным в хромосоме 12, и структурно и генетически связан с CD4. Аналогично CD4, LAG-3 может взаимодействовать с молекулами MHC II класса на поверхности клетки (Baixeras et al., 1992, J. Exp. Med. 176: 327-337; Huard et al., 1996, Eur. J. Immunol. 26: 1180-1186). Было высказано предположение, что прямое связывание LAG-3 с MHC II класса играет роль в подавлении антигензависимой стимуляции CD4+ Т-лимфоцитов (Huard et al., 1994, Eur. J. Immunol. 24: 3216-3221), а блокада LAG-3, как также было показано, активирует CD8+ лимфоциты как в опухоли, так и в аутоантигене (Gross et al., 2007, J Clin Invest. 117: 3383-3392) и вирусных моделях (Blackburn et al. al., 2009, Nat. Immunol. 10: 29-37). Кроме того, внутрицитоплазматическая область LAG-3 может взаимодействовать с LAP (LAG-3-ассоциированный белок), который представляет собой молекулу передачи сигнала, участвующую в подавлении пути активации CD3/TCR (Iouzalen et al., 2001, Eur. J. Immunol. 31: 2885-2891). Более того, было показано, что регуляторные CD4+ CD25+ Т-клетки (Treg) экспрессируют LAG-3 при активации, что способствует супрессорной активности Treg-клеток (Huang, C. et al., 2004, Immunity 21: 503-513). LAG-3 может также отрицательно регулировать Т-клеточный гомеостаз с помощью клеток Treg как в Т-клеточно-зависимых, так и в независимых механизмах (Workman, C. J. and Vignali, D. A., 2005, J. Immunol. 174: 688-695).

[00466] Было показано, что LAG-3 взаимодействует с молекулами MHC II класса (Huard et al., CD4/major histocompatibility complex class II interaction analyzed with CD4- and lymphocyte activation gene-3 (LAG-3)-Ig fusion proteins, Eur J Immunol. 1995 Sep; 25(9): 2718-21).

[00467] Кроме того, известно, что некоторые киназы являются ингибиторами контрольных точек, например, CHEK-1, CHEK-2 и A2aR.

[00468] CHEK-1 (также известный как CHK 1-киназа, CHK1 и киназа контрольной точки 1) представляет собой серин/треонин-протеинкиназу с массой ~ 54,4 кДа, которая участвует в опосредованной контрольными точками остановке клеточного цикла и активации репарации ДНК в ответ на повреждение ДНК и/или нереплицированную ДНК.

[00469] CHEK-2 (также известный как CHK2-киназа, CDS1, CHK2, HuCds1, LFS2, PP1425, RAD53, hCds1 и киназа контрольной точки 2) представляет собой серин/треонин-протеинкиназу с массой ~ 60,9 кДа, участвующую в опосредованной контрольными

точками остановке клеточного цикла, активации репарации ДНК и апоптозе, опосредованном двухцепочечным разрывом.

[00470] A2aR (также известный как аденозиновый рецептор A2A, ADORA2A, аденозиновый рецептор A2a, A2aR, ADORA2 и RDC8) представляет собой многопроходный мембранный рецептор с массой ~ 44,7 кДа аденозина и других лигандов.

[00471] В некоторых вариантах осуществления иллюстративные иммунотерапевтические агенты могут включать один или несколько модуляторов антител, нацеленных на PD-1, PD-L1, PD-L2, CEACAM (например, CEACAM-1, -3 и/или -5), CTLA-4, TIM-3, LAG-3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4, TGF-бета, OX40, 41BB, LIGHT, CD40, GITR, TGF-бета, TIM-3, SIRP-альфа, VSIG8, BTLA, SIGLEC7, SIGLEC9, ICOS, B7H3, B7H4, FAS и/или BTNL2, среди других известных в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтический агент представляет собой средство, повышающее активность естественных клеток-киллеров (NK). В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтический агент представляет собой средство, которое ингибирует подавление иммунного ответа. В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтический агент представляет собой средство, которое ингибирует активность супрессорных клеток или активность супрессорных клеток. В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтический агент представляет собой средство или терапию, которые ингибируют активность Treg. В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтический агент представляет собой средство, которое ингибирует активность ингибирующих рецепторов иммунных контрольных точек.

[00472] В некоторых вариантах осуществления комбинация по настоящему раскрытию включает кристаллическую солевую форму Соединения 1 и иммунотерапевтический агент, где иммунотерапевтический агент включает модулятор Т-клеток, выбранный из агониста или активатора костимулирующей молекулы. В одном варианте осуществления агонист костимулирующей молекулы выбраны из агониста (например, агонистического антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или растворимого слитого белка) лиганда GITR, OX40, SLAM (например, SLAMF7), HVEM, LIGHT, CD2, CD27, CD28, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), CD30, CD40, BAFFR, CD7, NKG2C, NKp80, CD160, B7-H3 или CD83. В других вариантах осуществления комбинация эффекторных клеток включает привлекающий Т-клетки биспецифический активатор (например, молекулу биспецифического антитела, которая связывается с CD3 и опухолевым антигеном (например, EGFR, PSCA, PSMA, EpCAM, HER2 среди прочих).

[00473] В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтический агенет представляет собой модулятор активности PD-1, модулятор активности PD-L1, модулятор активности PD-L2, модулятор активности CTLA-4, модулятор активности CD28, модулятор активности CD80, модулятор активности CD86, модулятор активности 4-1BB, модулятор активности OX40, модулятор активности KIR, модулятор активности Tim-3,

модулятор активности LAG3, модулятор активности CD27, модулятор активности CD40, модулятор активности GITR, модулятор активности TIGIT, модулятор активности CD20, модулятор активности CD96, модулятор активности IDO1, модулятор активности SIRP-альфа, модулятор активности TIGIT, модулятор активности VSIG8, модулятор активности BTLA, модулятор активности SIGLEC7, модулятор активности SIGLEC9, модулятор активности ICOS, модулятор активности B7H3, модулятор активности B7H4, модулятор активности FAS, модулятор активности BTNL2, цитокин, хемокин, интерферон, интерлейкин, лимфокин, представитель семейства факторов некроза опухолей (TNF) или иммуностимулирующий олигонуклеотид.

[00474] В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтический агент представляет собой модулятор иммунных контрольных точек (например, ингибитор иммунных контрольных точек, например, ингибитор активности PD-1, модулятор активности PD-L1, модулятор активности PD-L2, модулятор CTLA-4 или агонист CD40 (например, молекула антитела против CD40), (xi) агонист OX40 (например, молекула антитела против OX40) или (xii) агонист CD27 (например, молекула антитела против CD27). В одном варианте осуществления иммунотерапевтический агент представляет собой ингибитор: PD-1, PD-L1, PD-L2, CTLA-4, TIM-3, LAG-3, CEACAM (например, CEACAM-1, -3 и/или -5), VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 и/или TGF-бета, галектина 9, CD69, галектина-1, CD113, GPR56, CD48, GARP, PD1H, LAIR1, TIM-1 и TIM-4. В одном варианте осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки ингибирует PD-1, PD-L1, LAG-3, TIM-3, CEACAM (например, CEACAM-1, -3 и/или -5), CTLA-4 или любую их комбинацию.

[00475] В одном варианте осуществления иммунотерапевтический агент представляет собой агонист белка, который стимулирует активацию Т-клеток, такого как B7-1, B7-2, CD28, 4-1BB (CD137), 4-1BBL, ICOS, ICOS-L, OX40, OX40L, GITR, GITRL, CD70, CD27, CD40, DR3 и CD28H.

[00476] В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтический агент, применяемый в комбинациях, раскрываемых в настоящем документе (например, в комбинации с кристаллической солевой формой Соединения 1 по настоящему изобретению), представляет собой активатор или агонист костимулирующей молекулы. В одном варианте осуществления агонист костимулирующей молекулы выбран из агониста (например, агонистического антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или растворимого слитого белка) лиганда CD2, CD28, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), GITR, CD30, BAFFR, HVEM, CD7, LIGHT, NKG2C, SLAMF7, NKp80, CD160, B7-H3 или CD83.

[00477] Ингибирование ингибирующей молекулы можно осуществлять на уровне ДНК, РНК или белка. В вариантах осуществления ингибирующая нуклеиновая кислота (например, dsRNA, siRNA или shRNA) может применяться для ингибирования экспрессии ингибирующей молекулы. В других вариантах осуществления ингибитор ингибирующего сигнала представляет собой полипептид, например, растворимый лиганд (например, PD-1-

Ig или CTLA-4 Ig), или его антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, например, моноклональное антитело, биспецифическое антитело, содержащее один или несколько антигенсвязывающих фрагментов иммунных контрольных точек, триспецифическое антитело или мультивалентное антитело/слитый белок/конструкцию, взаимодействующие с иммунными клетками, известные в данной области техники, которые связываются с ингибирующей молекулой; например, антитело или его фрагмент (также называемый в данном документе «молекулой антитела»), который связывается с PD-1, PD-L1, PD-L2, CTLA-4, TIM-3, LAG-3, CEACAM (например, CEACAM-1, -3 и/или -5), VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 и/или TGF-бета, галектином 9, CD69, галектином-1, CD113, GPR56, CD48, GARP, PD1H, LAIR1, TIM-1, TIM-4 или их комбинацией.

[00478] В некоторых вариантах осуществления комбинация включает кристаллическую солевую форму Соединения 1 и иммунотерапевтический агент, где иммунотерапевтический агент представляет собой моноклональное антитело или биспецифическое антитело. Например, моноклональное или биспецифическое антитело может специфически связываться с представителем пути c-Met и/или модулятором иммунных контрольных точек (например, биспецифическое антитело связывается как с рецептором фактора роста гепатоцитов (HGFR), так и с модулятором иммунных контрольных точек, описанными в данном документе, такое как антитело, которое связывает PD-1, PD-L1, PD-L2 или CTLA-4, LAG-3, OX40, 41BB, LIGHT, CD40, GITR, TGF-бета, TIM-3, SIRP-альфа, TIGIT, VSIG8, BTLA, SIGLEC7, SIGLEC9, ICOS, B7H3, B7H4, FAS, BTNL2 или CD27). В конкретных вариантах осуществления биспецифическое антитело специфически связывает белок HGFR человека и один из PD-1, PD-L1 и CTLA-4.

[00479] В некоторых вариантах осуществления способов, описанных в данном документе, иммунотерапевтический агент представляет собой антагонист PD-1, антагонист PD-L1, антагонист PD-L2, антагонист CTLA-4, антагонист CD80, антагонист CD86, антагонист KIR, антагонист Tim-3, антагонист LAG3, антагонист TIGIT, антагонист CD20, антагонист CD96 или антагонист IDO1.

[00480] В некоторых вариантах осуществления антагонист PD-1 представляет собой антитело, которое специфически связывает PD-1. В некоторых вариантах осуществления антитело, которое связывает PD-1, представляет собой пембролизумаб (KEYTRUDA®, MK-3475; Merck), пидилизумаб (CT-011; Curetech Ltd.), ниволумаб (OPDIVO®, BMS-936558, MDX-1106; Bristol Myer Squibb), MEDI0680 (AMP-514; AstraZenenca/MedImmune), REGN2810 (Regeneron Pharmaceuticals), BGB-A317 (BeiGene Ltd.), PDR-001 (Novartis) или STI-A1110 (Sorrento Therapeutics). В некоторых вариантах осуществления антитело, которое связывает PD-1, описано в публикации PCT WO 2014/179664, например, антитело, идентифицируемое как APE2058, APE1922, APE1923, APE1924, APE 1950 или APE1963 (Anaptysbio), или антитело, содержащее области CDR любого из этих антител. В других вариантах осуществления антагонист PD-1 представляет собой слитый белок, который содержит внеклеточный домен PD-L1 или PD-L2, например,

AMP-224 (AstraZeneca-MedImmune). В других вариантах осуществления антагонист PD-1 представляет собой пептидный ингибитор, например, AUNP-12 (Aurigene).

[00481] В некоторых вариантах осуществления антагонист PD-L1 представляет собой антитело, которое специфически связывает PD-L1. В некоторых вариантах осуществления антитело, которое связывает PD-L1, представляет собой атезолизумаб (RG7446, MPDL3280A; Genentech), MEDI4736 (AstraZeneca/MedImmune), BMS-936559 (MDX-1105; Bristol Myers Squibb), авелумаб (MSB0010718C; Merck KGaA), KD033 (Kadmon), часть антитела KD033 или STI-A1014 (Sorrento Therapeutics). В некоторых вариантах осуществления антитело, которое связывает PD-L1, описано в публикации PCT WO 2014/055897, например, Ab-14, Ab-16, Ab-30, Ab-31, Ab-42, Ab-50, Ab-52 или Ab-55, или представляет собой антитело, которое содержит области CDR любого из этих антител, описание которых включено в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме.

[00482] В некоторых вариантах осуществления антагонист CTLA-4 представляет собой антитело, которое специфически связывает CTLA-4. В некоторых вариантах осуществления антитело, которое связывает CTLA-4, представляет собой ипилимумаб (YERVOY®; Bristol Myer Squibb) или тремелимумаб (CP-675,206; Pfizer). В некоторых вариантах осуществления антагонист CTLA-4 представляет собой слитый белок CTLA-4 или растворимый рецептор CTLA-4, например, KARR-102 (Kahr Medical Ltd.).

[00483] В некоторых вариантах осуществления антагонист LAG3 представляет собой антитело, которое специфически связывает LAG3. В некоторых вариантах осуществления антитело, которое связывает LAG3, представляет собой IMP701 (Prima BioMed), IMP731 (Prima BioMed/GlaxoSmithKline), BMS-986016 (Bristol Myer Squibb), LAG525 (Novartis) и GSK2831781 (GlaxoSmithKline). В некоторых вариантах осуществления антагонист LAG3 включает растворимый рецептор LAG3, например, IMP321 (Prima BioMed).

[00484] В некоторых вариантах осуществления антагонист KIR представляет собой антитело, которое специфически связывает KIR. В некоторых вариантах осуществления антитело, которое связывает KIR представляет собой лирилумаб (Bristol Myer Squibb/Innate Pharma).

[00485] В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтический агент представляет собой цитокин, например хемокин, интерферон, интерлейкин, лимфокин или представитель семейства факторов некроза опухоли. В некоторых вариантах осуществления цитокин представляет собой IL-2, IL15 или гамма-интерферон.

[00486] В некоторых вариантах осуществления любого из вышеупомянутых аспектов или аспектов, описанных в других разделах настоящего документа, рак выбраны из группы, состоящей из рака легких (например, немелкоклеточного рака легких (NSCLC)), рака почки (например, уротелиальной карциномы почки), рака мочевого пузыря (например, уротелиальной (переходно-клеточной) карциномы мочевого пузыря), рака молочной железы, колоректального рака (например, аденокарциномы толстой кишки), рака яичников, рака поджелудочной железы, карциномы желудка, рака пищевода,

мезотелиомы, меланомы (например, меланомы кожи), рака головы и шеи (например, плоскоклеточного рака головы и шеи (HNSCC)), рака щитовидной железы, саркомы (например, саркомы мягких тканей, фибросаркомы, миксосаркомы, липосаркомы, остеогенной саркомы, остеосаркомы, хондросаркомы, ангиосаркомы, эндотелиосаркомы, лимфангиосаркомы, лимфангиоэндотелиосаркомы, лейомиосаркомы или рабдомиосаркомы), рака предстательной железы, глиобластомы, рака шейки матки, карциномы тимуса, лейкоза (например, острого лимфолейкоза (ALL), острого миелоцитарного лейкоза (AML), хронического миелоцитарного лейкоза (CML), хронического эозинофильного лейкоза или хронического лимфолейкоза (CLL)), лимфомы (например, лимфомы Ходжкина или неходжкинской лимфомы (NHL)), миеломы (например, множественной миеломы (MM)), грибовидного микоза, рака из клеток Меркеля, гематологического злокачественного новообразования, рак гематологических тканей, В-клеточного рака, рака бронхов, рака желудка, рака головного мозга или центральной нервной системы, рака периферической нервной системы, рака матки или эндометрия, рака полости рта или глотки, рака печени, рака яичек, рака желчных путей, рака тонкой кишки или аппендикса, рака слюнных желез, рака надпочечников, карциномы коры надпочечников, аденокарциномы, воспалительной миофибробластной опухоли, опухоль стромы желудочно-кишечного тракта (GIST), рака толстой кишки, миелодиспластического синдрома (MDS), миелопролиферативного заболевания (MPD), истинной полицитемии, хордомы, синовиомы, опухоли Юинга, плоскоклеточной карциномы, базальноклеточной карциномы, аденокарциномы, карциномы потовых желез, карциномы сальных желез, папиллярной карциномы, папиллярной аденокарциномы, медуллярной карциномы, бронхогенной карциномы, почечно-клеточной карциномы, гепатомы, карциномы желчных протоков, хориокарциномы, семиномы, эмбриональной карциномы, опухоли Вильмса, карциномы мочевого пузыря, эпителиальной карциномы, глиомы, анапластической астроцитомы, астроцитомы, медуллобластомы, краниофарингиомы, эпендимомы, пинеаломы, гемангиобластомы, невромы слухового нерва, олигодендроглиомы, менингиомы, нейробластомы, диффузной лимфобластомы, ретинобластомы, фолликулярной лимфомы, диффузной крупно-клеточной В-лимфомы, мантийно-клеточной лимфомы, гепатоцеллюлярной карциномы, рака щитовидной железы, мелкоклеточного рака, эссенциальной тромбоцитемии, агногенной миелоидной метаплазии, гиперэозинофильного синдрома, системного мастоцитоза, семейной гиперэозинофилии, нейроэндокринного рака или карциноидной опухоли.

[00487] В некоторых вариантах осуществления любого из вышеупомянутых аспектов или аспектов, описанных в других разделах настоящего документа, рак или опухоль субъекта не отвечает на ингибирование иммунных контрольных точек (например, на любой ингибитор иммунных контрольных точек, описанный в настоящем документе, такой как антагонист PD-1 или антагонист PD-L1) или рак или опухоль у субъекта прогрессировал после начального ответа на ингибирование иммунных контрольных точек

(например, на любой ингибитор иммунных контрольных точек, описанный в настоящем документе, такой как антагонист PD-1 или антагонист PD-L1).

[00488] В различных вариантах осуществления иммунотерапевтический агент может содержать антитело или его антигенсвязывающий фрагмент. В рамках этого определения ингибиторы иммунных контрольных точек включают биспецифические антитела и поливалентные антитела/слитый белок/конструкции, взаимодействующие с иммунными клетками, известные в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтические агенты, которые содержат биспецифические антитела, могут включать биспецифические антитела, которые являются бивалентными и связывают либо один и тот же эпитоп молекулы иммунной контрольной точки, два разных эпитопа одной и той же молекулы иммунной контрольной точки, либо разные эпитопы двух разных иммунных контрольных точек.

[00489] Специалисты в данной области техники могут реализовывать несколько форматов биспецифических антител, известных в данной области техники, для нацеливания на один или несколько из CTLA4, PD1, PD-L1, TIM-3, LAG-3, различных лигандов B-7, B7H3, B7H4, CHK 1- и CHK 2-киназ, BTLA, A2aR, OX40, 41BB, LIGHT, CD40, GITR, TGF-бета, SIRP-альфа, TIGIT, VSIG8, SIGLEC7, SIGLEC9, ICOS, FAS, BTNL2 и другие для применения в комбинации, описанной в данном документе.

[00490] В различных вариантах осуществления иммунотерапевтический агент может включать поливалентные антитела/слитый белок/конструкцию, взаимодействующие с иммунными клетками.

[00491] В одном из вариантов осуществления настоящего раскрытия ингибитор контрольной точки в комбинации с кристаллической солевой формой Соединения 1 применяют для уменьшения или ингибирования метастазирования первичной опухоли или рака в другие участки, или образования или приживаемости метастатических опухолей или видов рака в других участках, удаленных от первичной опухоли или рака, тем самым подавляя или уменьшая рецидив опухоли или рака или прогрессирование опухоли или рака.

[00492] В еще одном варианте осуществления настоящего раскрытия в данном документе предложена комбинированная терапия для лечения рака, которая включает кристаллическую солевую форму Соединения 1 и ингибитор контрольной точки со способностью вызывать сильные и продолжительные иммунные ответы с повышенным терапевтическим эффектом и более контролируемой токсичностью.

[00493] В другом варианте осуществления настоящего раскрытия в настоящем документе предложена комбинированная терапия для лечения рака, которая включает кристаллическую солевую форму Соединения 1 и ингибитор иммунных контрольных точек. В одном из вариантов осуществления настоящего раскрытия предложен способ лечения рака и/или предотвращения приживаемости метастазов путем применения кристаллической солевой формы Соединения 1 по настоящему изобретению, которое действует синергетически с ингибитором контрольной точки.

[00494] В других вариантах осуществления в настоящем раскрытии предложены способы для одного или более из следующего: 1) уменьшения или ингибирования роста, пролиферации, подвижности или инвазивности опухолевых или раковых клеток, которые потенциально или фактически приводят к развитию метастазов, 2) уменьшения или ингибирования образования или приживаемости метастазов, возникших из первичной опухоли или рака в одном или нескольких других участках, положениях или областях, отличных от первичной опухоли или рака; 3) уменьшения или ингибирования роста или пролиферации метастазов в одном или более других участках, положениях или областях, отличных от первичной опухоли или рака, после того, как метастаз образовался или прижился, 4) уменьшения или ингибирования образования или приживаемости дополнительных метастазов после образования или приживаемости метастазов, 5) длительной общей выживаемости, 6) длительной выживаемости без прогрессирования или 7) стабилизации заболевания. Способы включают введение субъекту, нуждающемуся в этом, кристаллической солевой формы Соединения 1 по настоящему изобретению в комбинации с ингибитором контрольной точки, как описано в данном документе.

[00495] В одном из вариантов осуществления настоящего раскрытия введение кристаллической солевой формы Соединения 1 в комбинации с иммунотерапевтическим агентом обеспечивает обнаруживаемое или измеримое улучшение состояния конкретного субъекта, такое как облегчение или нормализацию одного или более неблагоприятных (физических) симптомов или последствий, ассоциированных с наличием клеточного пролиферативного или клеточного гиперпролиферативного нарушения, неоплазии, опухоли или рака или метастазов, т.е. терапевтический эффект или благоприятное воздействие.

[00496] Терапевтический польза или положительный эффект представляют собой любое объективное или субъективное, проходящее, временное или долгосрочное улучшение состояния или патологии, или отложенное начало, снижение тяжести, продолжительности или частоты неблагоприятных симптомов, ассоциированных или вызванных пролиферацией клеток или клеточным гиперпролиферативным нарушением, таким как неоплазия, опухоль или рак или метастазирование. Они могут приводить к повышенной выживаемости. Удовлетворительная клиническая конечная точка способа лечения в соответствии с настоящим раскрытием достигается, например, когда имеет место постепенное или частичное снижение тяжести, продолжительности или частоты одной или нескольких сопутствующих патологий, неблагоприятных симптомов или осложнений, или ингибирования или отмены одного или нескольких физиологических, биохимических или клеточных проявлений или характеристик пролиферации клеток или клеточного гиперпролиферативного нарушения, такого как неоплазия, опухоль или рак или метастазирование. Таким образом, терапевтическая польза или улучшение может заключаться, но не ограничиваясь ими, в разрушении целевых пролиферирующих клеток (например, неоплазию, опухоли или рака или метастазов) или устранении одной или нескольких, большинства или всех патологий, неблагоприятных симптомов или

осложнений, ассоциированных с пролиферацией клеток или клеточным гиперпролиферативным нарушением, таким как неоплазия, опухоль или рак или метастазирование, или связанных с ними. Однако терапевтический эффект или улучшение не обязательно должны заключаться в излечении или полном разрушении всех целевых пролиферирующих клеток (например, неоплазии, опухоли или рака или метастазов) или устранении всех патологий, неблагоприятных симптомов или осложнений, ассоциированных с пролиферацией клеток или клеточным гиперпролиферативным нарушением, таким как неоплазия, опухоль или рак или метастазирование, или связанных с ними. Например, частичное разрушение опухолевой или раковой клеточной массы или стабилизация опухолевой или раковой массы, размера или количества клеток путем ингибирования прогрессирования или обострения опухоли или рака может снизить смертность и продлить продолжительность жизни, хотя бы на несколько дней, недель или месяцев, даже если часть или основная масса опухоли или рака, размер или количество клеток сохраняются.

[00497] Конкретные неограничивающие примеры терапевтического эффекта включают уменьшение неоплазии, опухоли или рака или объема метастазов (размера или массы клеток) или количества клеток; ингибирование или предупреждение увеличения объема неоплазии, опухоли или рака (например, стабилизацию); замедление или ингибирование прогрессирования, обострения или метастазирования неоплазии, опухоли или рака; или ингибирование пролиферации, роста или метастазирования неоплазии, опухоли или рака.

[00498] В одном из вариантов осуществления настоящего раскрытия введение иммунотерапевтического агента в комбинированной терапии с кристаллической солевой формой Соединения 1 обеспечивает обнаруживаемое или измеримое улучшение или общий ответ в соответствии с irRC (полученные на основе оценок ответа в определенный момент времени и основанные на опухолевой нагрузке), включая одно или более из следующего: (i) полное исчезновение, согласно irCR, всех поражений, измеримых или не подлежащих измерению, и отсутствие новых очагов (подтверждение повторной, последовательной оценкой не менее чем через 4 недели после даты первого документального подтверждения), (ii) снижение, согласно irPR, опухолевой нагрузки на $\geq$50% по сравнению с исходным уровнем (подтвержденное последовательной оценкой по меньшей мере через 4 недели после первого документального подтверждения).

[00499] Необязательно любой способ, описанный в данном документе, может не оказывать действия немедленно. Например, за лечением может последовать увеличение количества или массы неоплазии, опухолевых или раковых клеток, но со временем может произойти возможная стабилизация или уменьшение массы опухолевых клеток, размера или количества клеток у конкретного субъекта.

[00500] Дополнительные неблагоприятные симптомы и осложнения, ассоциированные с неоплазией, опухолью, раком и метастазированием, которые можно подавить, ослабить, уменьшить, отсрочить или предотвратить, включают, например,

тошноту, отсутствие аппетита, летаргию, боль и дискомфорт. Таким образом, частичное или полное уменьшение или снижение тяжести, продолжительности или частоты неблагоприятных симптомов или осложнений, ассоциированных с клеточным гиперпролиферативным нарушением, или вызванных им, улучшение качества жизни и/или благополучия субъекта, например, повышения энергии, аппетита, психологического благополучия представляют собой конкретные неограничивающие примеры терапевтического эффекта.

[00501] Таким образом, терапевтический эффект или улучшение могут также включать субъективное улучшение качества жизни субъекта, подлежащего лечению. В дополнительном варианте осуществления способ продлевает или увеличивает продолжительность жизни (выживаемость) субъекта. В другом варианте осуществления способ улучшает качество жизни субъекта.

[00502] В одном из вариантов осуществления введение иммунотерапевтического агента в комбинированной терапии с кристаллической солевой формой Соединения 1 приводит к клинически значимому улучшению одного или нескольких маркеров статуса и прогрессирования заболевания, выбранных из одного или более из следующего: (i) общей выживаемости, (ii) выживаемости без прогрессирования заболевания, (iii) общей скорости ответа, (iv) снижения метастатического заболевания, (v) уровней циркулирующих опухолевых антигенов, таких как углеводный антиген 19,9 (CA19.9) и раково-эмбриональный антиген (CEA) или другие в зависимости от опухоли, (vii) статуса питания (вес, аппетит, сывороточный альбумин), (viii) болевого контроля или применения анальгетиков и (ix) соотношения CRP/альбумин.

[00503] Лечение кристаллической солевой формой Соединения 1 в комбинации с иммунотерапевтическим агентом вызывает более сложный иммунитет, включая не только развитие врожденного иммунитета и иммунитета 1 типа, но также иммунорегуляцию, которая более эффективно восстанавливает соответствующие иммунные функции.

[00504] В различных иллюстративных способах антитело ингибитор контрольной точки (моноклональное или поликлональное, биспецифическое, триспецифическое или мультивалентное антитело/слитый белок/конструкция, взаимодействующие с иммунными клетками), направленное на молекулу контрольной точки, представляющую интерес (например, PD-1), может быть секвенировано и затем полинуклеотидная последовательность может быть клонирована в вектор для экспрессии или размножения. Последовательность, кодирующая антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, представляющие интерес, может сохраняться в векторе в клетке-хозяине, а затем клетка-хозяин может быть размножена и заморожена для последующего применения. Получение рекомбинантных моноклональных антител в культуре клеток можно осуществлять путем клонирования генов антител из В-клеток с помощью способов, известных в данной области техники. См., например, Tiller et al., 2008, J. Immunol. Methods 329: 112; патент США № 7314622.

[00505] Фармацевтические композиции, содержащие кристаллическую солевую форму Соединения 1 в соответствии с настоящим раскрытием, будут содержать эффективное количество кристаллической солевой формы Соединения 1, иммунотерапевтического агента и/или того и другого, обычно диспергированных в фармацевтически приемлемом наполнителе. Фразы «фармацевтически или фармакологически приемлемые» относятся к молекулярным объектам и композициям, которые не вызывают неблагоприятных, аллергических или других нежелательных реакций при введении животному, такому как, например, человек, в зависимости от ситуации. Приготовление фармацевтической композиции, которая содержит кристаллическую солевую форму Соединения 1, будет известно специалистам в данной области техники в свете настоящего раскрытия, как проиллюстрировано в Remington's Pharmaceutical Sciences, 21st Ed., (Lippincott, Williams and Wilkins Philadelphia, PA, 2006). Кроме того, следует понимать, что для введения животным (например, человеку) препараты должны соответствовать стандартам стерильности, пирогенности, общей безопасности и чистоты. Конкретным примером фармакологически приемлемого наполнителя для комбинированной композиции, содержащей кристаллическую солевую форму Соединения 1 в смеси с иммунотерапевтическим агентом, как описано в данном документе, является боратный буфер или стерильный солевой раствор (0,9% NaCl).

[00506] Составы иммунотерапевтического агента, например, антитела модулятора иммунной контрольной точки, применяемого в соответствии с настоящим описанием, могут быть приготовлены для хранения путем смешивания антитела, имеющего необходимую степень чистоты, с необязательными фармацевтически приемлемыми наполнителями или стабилизаторами, как подробно описано и проиллюстрировано в Remington's Pharmaceutical Sciences 21st Ed., (Lippincott, Williams and Wilkins Philadelphia, PA, 2006), в форме лиофилизированных составов или водных растворов и/или суспензий. Приемлемые наполнители, буферы или стабилизаторы являются нетоксичными для реципиентов в применяемых дозировках и концентрациях и включают приемлемые водные и/или неводные наполнители, которые можно применять в фармацевтических составах по настоящему изобретению, например воду, этанол, полиолы (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и т.п.) и их приемлемые смеси, растительные масла, такие как оливковое масло, и инъекционные органические сложные эфиры, такие как этилолеат. Надлежащую текучесть можно поддерживать, например, с помощью применения материалов покрытия, таких как лецитин, с помощью поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсий и с помощью применения поверхностно-активных веществ, буферов, таких как фосфат, цитрат и другие органические кислоты. Антиоксиданты могут включать, например, (1) водорастворимые антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, цистеина гидрохлорид, натрия бисульфат, натрия метабисульфит, натрия сульфит и т.п.; (2) маслорастворимые антиоксиданты, такие как аскорбилпальмитат, бутилированный гидроксианизол (BHA), бутилированный гидрокситолуол (BHT), лецитин, пропилгаллат, альфа-токоферол и т.п. и (3) агенты,

хелатирующие ионы металлов, такие как лимонная кислота, этилендиаминатетрауксусная кислота (EDTA), сорбитол, винная кислота, фосфорная кислота и т.п.; консерванты (такие как октадецилдиметилбензиламмония хлорид; гексаметония хлорид; бензалкония хлорид; бензетония хлорид; фенол, бутиловый или бензиловый спирт; алкилпарабены, такие как метил- или пропилпарабен; пирокатехин; резорцин; циклогексанол; 3-пентанол и м-крезол); низкомолекулярные вещества (менее чем приблизительно 10 остатков). Другие примеры фармацевтически приемлемых наполнителей могут включать полипептиды; белки, такие как сывороточный альбумин, желатин или иммуноглобулины; гидрофильные полимеры, такие как поливинилпирролидон; аминокислоты, такие как глицин, глутамин, аспарагин, гистидин, аргинин или лизин; моносахариды, дисахариды и другие углеводы, включающие глюкозу, маннозу или декстрины; хелатирующие агенты, такие как EDTA; сахара, такие как сахароза, маннит, трегалоза или сорбитол; солеобразующие противоионы, такие как натрий, комплексы металлов (например, Zn-белковые комплексы) и/или неионные поверхностно-активные вещества, такие как TWEEN™, PLURONICS™ или полиэтиленгликоль (PEG).

[00507] В одном иллюстративном варианте осуществления фармацевтические композиции необязательно могут содержать фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, необходимые для приближения к физиологическим условиям, такие как регуляторы pH и буферные агенты и агенты, регулирующие токсичность, например, ацетат натрия, хлорид натрия, хлорид калия, хлорид кальция и лактат натрия. В некоторых вариантах осуществления антитела-ингибиторы контрольных точек или их антигенсвязывающие фрагменты по настоящему раскрытию и могут быть лиофилизированы для хранения и восстановлены в подходящем наполнителе перед использованием в соответствии с известными в данной области способами лиофилизации и восстановления. В одной иллюстративной фармацевтической композиции, содержащей одно или более антител-ингибиторов контрольных точек или их антигенсвязывающий фрагмент, композицию готовят в виде стерильного, не содержащего консервантов раствора одного или более антител-ингибиторов контрольных точек или их антигенсвязывающих фрагментов для внутривенного или подкожного введения. Состав может поставляться в виде одноразовой, предварительно заполненной ручки, в виде одноразового, например, содержащего около 1 мл предварительно заполненного стеклянного шприца, или в виде одноразового флакона для институционального применения. Предпочтительно, чтобы фармацевтическая композиция, содержащая антитело-ингибитор контрольной точки или его антигенсвязывающий фрагмент, была прозрачной и бесцветной, с pH приблизительно 6,9-5,0, предпочтительно с pH 6,5-5,0 и даже более предпочтительно с pH в диапазоне от около 6,0 до около 5,0. В различных вариантах осуществления составы, содержащие фармацевтические композиции, могут содержать от около 500 мг до около 10 мг, или от около 400 мг до около 20 мг, или от около 300 мг до около 30 мг, или от около 200 мг до около 50 мг антитела-ингибитора контрольной точки или его антигенсвязывающего фрагмента на мл раствора при

разведении и введении субъекту. Иллюстративные наполнители для инъекций или инфузий могут включать маннит, моногидрат лимонной кислоты, двухосновный дигидрат натрия фосфат, моноосновный дигидрат натрия фосфат, полисорбат 80, натрия хлорид, натрия цитрат и воду для парентерального введения, например, внутривенного, внутримышечного, внутрибрюшинного или подкожного введения.

[00508] В другом иллюстративном варианте осуществления один или более иммунотерапевтических агентов или их антигенсвязывающий фрагмент приготовлены для внутривенного или подкожного введения в виде стерильного водного раствора, содержащего 1-75 мг/мл или более предпочтительно около 5-60 мг/мл, или еще более предпочтительно около 10-50 мг/мл или даже более предпочтительно около 10-40 мг/мл антитела с ацетатом натрия, полисорбатом 80 и хлоридом натрия при pH в диапазоне от около 5 до 6. Предпочтительно, состав для внутривенного или подкожного введения представляет собой стерильный водный раствор, содержащий 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 или 50 мг/мл иммунотерапевтического агента, например, антитела-ингибитора иммунной контрольной точки или его антигенсвязывающего фрагмента с 20 мМ ацетата натрия, 0,2 мг/мл полисорбата 80 и 140 мМ хлорида натрия при pH 5,5. Дополнительно раствор, содержащий антитело-ингибитор контрольной точки или его антигенсвязывающий фрагмент, может содержать, среди многих других соединений, гистидин, маннит, сахарозу, трегалозу, глицин, полиэтиленгликоль, EDTA, метионин и любую их комбинацию, и многие другие соединения, известные в соответствующей области.

[00509] В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция по настоящему раскрытию содержит следующие компоненты: 5-500 мг иммунотерапевтического агента или его антигенсвязывающего фрагмента по настоящему раскрытию, 10 мМ гистидина, 5% сахарозы и 0,01% полисорбата 80 при pH 5,8, с кристаллической солевой формой Соединения 1. Эта композиция может быть представлена в виде лиофилизированного порошка. При разведении порошка в полном объеме композиция сохраняет тот же состав. В качестве альтернативы порошок может быть разведен в половине объема, в таком случае композиция содержит 10-500 мг иммунотерапевтического агента или его антигенсвязывающего фрагмента по настоящему раскрытию, 20 мМ гистидина, 10% сахарозы и 0,02% полисорбата 80 при pH 5,8.

[00510] В одном варианте осуществления часть дозы вводят внутривенным болюсом, а остальную часть - путем инфузии состава иммунотерапевтического агента. Например, от около 0,001 до около 200 мг/кг, например, от около 0,001 мг/кг до около 100 мг/кг, или от около 0,001 мг/кг до около 50 мг/кг, или от около 0,001 мг/кг до около 10 мг/кг внутривенной инъекции иммунотерапевтического агента или его антигенсвязывающего фрагмента могут быть введены в виде болюса, а остальная доза антитела может быть введена с помощью внутривенной инъекции. Предварительно определенную дозу иммунотерапевтического агента или его антигенсвязывающего

фрагмента можно вводить, например, в течение периода от часа до двух часов или до пяти часов.

[00511] В другом варианте осуществления часть дозы вводят с помощью подкожной инъекции и/или инфузии в виде болюса, а остаток - с помощью инфузии состава иммунотерапевтического агента. В некоторых иллюстративных дозах состав иммунотерапевтического агента можно вводить подкожно в дозе от около 0,001 до около 200 мг/кг, например, от около 0,001 мг/кг до около 100 мг/кг, или от около 0,001 мг/кг до около 50 мг/кг, или от около 0,001 мг/кг до около 10 мг/кг внутривенной инъекции иммунотерапевтического агента или его антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых вариантах осуществления дозу можно вводить в виде болюса, а остаток иммунотерапевтического агента можно вводить с помощью подкожной или внутривенной инъекции. Предварительно определенную дозу иммунотерапевтического агента или его антигенсвязывающего фрагмента можно вводить, например, в течение периода от часа до двух часов или до пяти часов.

[00512] Состав в данном документе, также может содержать более одного активного соединения, при необходимости, для конкретного показания, подлежащего лечению, предпочтительно соединения с дополнительными видами активности, которые не оказывают неблагоприятного воздействия друг на друга. Например, может потребоваться предоставление одного или более иммунотерапевтических агентов с другими специфичностями. В качестве альтернативы или в дополнение композиция может содержать противовоспалительный агент, химиотерапевтический агент, цитотоксический агент, цитокин, агень, ингибирующий рост клеток, и/или низкомолекулярный антагонист. Такие молекулы присутствуют в надлежащей комбинации в количествах, которые эффективны для предполагаемого применения.

[00513] Составы, предназначенные для введения in vivo, должны быть стерильными или практически стерильными. Данное условие легко достигается фильтрацией через стерильные фильтрующие мембраны.

[00514] В различных вариантах осуществления иллюстративные составы фармацевтических композиций, описанных в данном документе, можно приготовить с помощью способов, общеизвестных в области получения фармацевтических составов. Как правило, такие способы приготовления могут включать этап объединения активного ингредиента с наполнителем или одним или несколькими другими вспомогательными ингредиентами а затем, при необходимости, упаковку продукта в требуемую однодозовую или многодозовую емкость.

[00515] В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая кристаллическую солевую форму Соединения 1, также может быть доставлена в везикуле, а иммунотерапевтический агент может быть доставлен в том же липосомальном составе или в отдельном составе, совместимом с липосомальным составом, содержащим кристаллическую солевую форму Соединения 1. В некоторых иллюстративных примерах липосома, содержащая один или более липосомальных поверхностных фрагментов,

например, полиэтиленгликоль, антитела и фрагменты антител, которые нацелены на необходимый поверхностный антиген опухоли, рецептор, фактор роста, гликопротеин, гликолипид или неоантиген, которые селективно транспортируются в определенные клетки или органы, таким образом улучшая адресную доставку лекарственного средства.

[00516] В другом варианте осуществления кристаллическая солевая форма Соединения 1 может быть доставленав везикуле, в частности, липосоме (см. Langer, Science 249: 1527-1533 (1990); Treat et al., in LIPOSOMES IN THE THERAPY OF INFECTIOUS DISEASE AND CANCER, Lopez-Berestein and Fidler (eds.), Liss, N.Y., pp. 353-365 (1989); Lopez-Berestein, там же, pp. 317-327; см. в целом там же).

[00517] В еще одном варианте осуществления кристаллическая солевая форма Соединения 1, или композиция, содержащая комбинацию, или композиция, содержащая иммунотерапевтический агент, могут быть доставлены в системе с контролируемым высвобождением. В одном варианте осуществления можно применять насос (см. Langer, выше; Sefton, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14: 201 (1987); Buchwald et al., Surgery 88: 507 (1980); Saudek et al., N. Engl. J. Med. 321: 574 (1989)). В другом варианте осуществления система с контролируемым высвобождением кристаллической солевой формы Соединения 1 может содержать полимерные ингредиенты для обеспечения длительного, промежуточного, пульсирующего или альтернативного высвобождения (см. MEDICAL APPLICATIONS OF CONTROLLED RELEASE, Langer and Wise (eds.), CRC Pres., Boca Raton, Fla. (1974); CONTROLLED DRUG BIOAVAILABILITY, DRUG PRODUCT DESIGN AND PERFORMANCE, Smolen and Ball (eds.), Wiley, New York (1984); Ranger and Peppas, J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem. 23: 61 (1983); см. также Levy et al., Science 228: 190 (1985); During et al., Ann. Neurol. 25: 351(1989); Howard et al., J. Neurosurg. 71: 105 (1989)). Можно применять другие системы с контролируемым высвобождением, обсуждаемые в обзоре Langer (Science 249: 1527-1533 (1990)).

[00518] Оптимальную концентрацию активного ингредиента (ингредиентов) в выбранной среде можно определять эмпирически, в соответствии с хорошо известными квалифицированному специалисту процедурами, и она будет зависеть от требуемого первичного фармацевтического состава и принятого способа применения.

[00519] В настоящем раскрытии также предложена фармацевтическая упаковка или набор, содержащие один или более контейнеров, наполненных одним или более ингредиентами фармацевтических композиций по настоящему раскрытию, которые, как минимум, будут содержать кристаллическую солевую форму Соединения 1 и одно или более антител-ингибиторов контрольных точек или их антигенсвязывающий фрагмент, как описано в данном документе. В других вариантах осуществления набор может содержать один или более дополнительных контейнеров, предоставляющих фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, например разбавитель. В одном варианте осуществления набор может содержать по меньшей мере один контейнер, причем контейнер может содержать кристаллическую солевую форму Соединения 1, антитело-ингибитор контрольной точки или его антигенсвязывающий фрагмент по

настоящему раскрытию. Набор также может содержать ряд инструкций по приготовлению и введению конечной фармацевтической композиции субъекту, нуждающемуся в этом, для лечения заболевания или нарушения, опосредованных молекулой контрольной точки.

[00520] В некоторых вариантах осуществления настоящего раскрытия иммунотерапевтический агент представляет собой популяцию иммунных клеток, которую можно вводить в комбинации с кристаллической солевой формой Соединения 1 для лечения субъекта, страдающего раком. В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтический агент представляет собой популяцию иммунных клеток, таких как лейкоциты (ядерные лейкоциты), содержащие (например, экспрессирующие) рецептор, который связывается с антигеном, представляющим интерес. Лейкоцит по настоящему раскрытию может представлять собой, например, нейтрофил, эозинофил, базофил, лимфоцит или моноцит. В некоторых вариантах осуществления лейкоцит представляет собой лимфоцит. Примеры лимфоцитов включают Т-клетки, В-клетки, естественные клетки-киллеры (NK) или NKT-клетки. В некоторых вариантах осуществления Т-клетка представляет собой CD4+ Th (Т-хелпер) клетку, CD8+ цитотоксическую Т-клетку, γδТ-клетку или регуляторную (супрессорную) Т-клетку. В некоторых вариантах осуществления иммунная клетка представляет собой дендритную клетку.

[00521] Иммунные клетки по настоящему раскрытию, в некоторых вариантах осуществления, генетически сконструированы для экспрессии антигенсвязывающего рецептора. Клетка считается «сконструированной», если она содержит сконструированную (экзогенную) нуклеиновую кислоту. Сконструированные нуклеиновые кислоты по настоящему раскрытию могут быть введены в клетку с помощью любого известного (например, стандартного) способа. Например, сконструированная нуклеиновая кислота может быть введена в клетку с помощью электропорации (см., например, Heiser W. C. Transcription Factor Protocols: Methods in Molecular Biology.TM. 2000; 130: 117-134), химической (например, с помощью фосфата кальция или липида) трансфекции (см., например, Lewis W. H., et al., Somatic Cell Genet. 1980 May; 6(3): 333-47; Chen C., et al., Mol Cell Biol. 1987 August; 7(8): 2745-2752), слияния с бактериальными протопластами, содержащими рекомбинантные плазмиды (см., например, Schaffner W. Proc Natl Acad Sci USA. 1980 April; 77(4): 2163-7), микроинъекции очищенной ДНК непосредственно в ядро клетки (см., например, Capecchi M. R. Cell. 1980 November; 22(2 Pt 2): 479-88) или ретровирусной трансдукции.

[00522] В некоторых аспектах настоящего раскрытия предложен подход на основе «адаптивных клеток», который включает выделение иммунных клеток (например, Т-клеток) от субъекта, страдающего раком, генную инженерию иммунных клеток (например, для экспрессии антигенсвязывающего рецептора, такого как химерный антигенный рецептор), экспансию клеток ex vivo и затем повторное введение иммунных клеток субъекту. Этот способ приводит к большему количеству сконструированных иммунных клеток у субъекта по сравнению с тем, что может быть достигнуто с помощью

обычных способов доставки генов и вакцинации. В некоторых вариантах осуществления иммунные клетки выделяют от субъекта, экспандируют ex vivo без генетической модификации и затем повторно вводят субъекту.

[00523] Иммунные клетки по настоящему раскрытию содержат рецепторы, которые связываются с антигенами, такими как антиген, кодируемый экзогенно доставленной нуклеиновой кислотой, предложенными в данном документе. В некоторых вариантах осуществления лейкоцит модифицирован (например, генетически модифицирован) для экспрессии рецептора, который связывается с антигеном. В некоторых вариантах осуществления рецептор может представлять собой встречающийся в природе антигенный рецептор (обычно экспрессируемый на иммунной клетке), рекомбинантный антигенный рецептор (обычно не экспрессируемый на иммунной клетке) или химерный антигенный рецептор (CAR). Встречающиеся в природе и рекомбинантные антигенные рецепторы, охватываемые настоящим раскрытием, включают Т-клеточные рецепторы, В-клеточные рецепторы, NK-клеточные рецепторы, NKT-клеточные рецепторы и рецепторы дендритных клеток. «Химерный антигенный рецептор» относится к искусственному рецептору иммунных клеток, который сконструирован для распознавания и связывания антигена, экспрессируемого опухолевыми клетками. Как правило, CAR конструируется для Т-клетки и представляет собой химеру из сигнального домена Т-клеточного рецепторного (TcR) комплекса и антигенраспознающего домена (например, одноцепочечный фрагмент (scFv) антитела) (Enblad et al., Human Gene Therapy. 2015; 26(8): 498-505), раскрытие которой включено в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме.

[00524] В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий рецептор представляет собой химерный антигенный рецептор (CAR). Т-клетка, которая экспрессирует CAR, называется «CAR Т-клеткой». CAR Т-клеточный рецептор в некоторых вариантах осуществления содержит сигнальный домен Т-клеточного рецепторного (TcR) комплекса и антигенраспознающий домен (например, одноцепочечный фрагмент (scFv) антитела) (Enblad et al., Human Gene Therapy. 2015; 26(8): 498-505), раскрытие которого включено в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме.

[00525] Существует четыре поколения CAR, каждое из которых содержит разные компоненты. CAR первого поколения присоединяют scFv, полученный из антител, к внутриклеточному сигнальному домену CD3-дзета (дзета или z) Т-клеточного рецептора посредством шарнирных и трансмембранных доменов. CAR второго поколения содержат дополнительный домен, например CD28, 4-1BB (41BB) или ICOS, для обеспечения костимулирующего сигнала. CAR третьего поколения содержат два костимулирующих домена, слитых с цепью CD3-дзета TcR. Костимулирующие домены третьего поколения могут содержать, например, комбинацию CD3z, CD27, CD28, 4-1BB, ICOS или OX40. CAR в некоторых вариантах осуществления содержат эктодомен (например, CD3), обычно происходящий из одноцепочечного вариабельного фрагмента (scFv), шарнира,

трансмембранного домена и эндодомена с одним (первое поколение), двумя (второе поколение) или тремя (третье поколение) сигнальными доменами, происходящими из CD3Z и/или костимулирующих молекул (Maude et al., Blood. 2015; 125(26): 4017-4023; Kakarla and Gottschalk, Cancer J. 2014; 20(2): 151-155), раскрытие которых включено в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме.

[00526] В некоторых вариантах осуществления химерный антигенный рецептор (CAR) представляет собой Т-клетку, перенаправленную для универсального уничтожения цитокинов (TRUCK), также известную как CAR четвертого поколения. TRUCK представляют собой CAR-перенаправленные Т-клетки, используемые в качестве носителей для продуцирования и высвобождения трансгенного цитокина, который накапливается в целевой ткани, например, в целевой опухолевой ткани. Трансгенный цитокин высвобождается при воздействии CAR на мишень. Клетки TRUCK могут депонировать различные терапевтические цитокины в мишени. Это может приводить к терапевтическим концентрациям в целевом участке и устранять системную токсичность.

[00527] CAR обычно различаются по своим функциональным свойствам. Сигнальный домен CD3-дзета Т-клеточного рецептора при вовлечении активирует и индуцирует пролиферацию Т-клеток, но может приводить и к анергии (отсутствию реакции защитных механизмов организма, что приводит к прямой индукции толерантности периферических лимфоцитов). Лимфоциты считаются анергическими, если они не отвечают на определенный антиген. Добавление костимулирующего домена в CAR второго поколения улучшало репликативную способность и устойчивость модифицированных Т-клеток. Аналогичные противоопухолевые эффекты наблюдаются in vitro в случае CAR CD28 или 4-1BB, однако доклинические исследования in vivo показывают, что CAR 4-1BB могут вызывать более высокую пролиферацию и/или устойчивость. Клинические испытания показывают, что оба этих CAR второго поколения способны индуцировать значительную пролиферацию Т-клеток in vivo, но CAR, содержащие костимулирующий домен 4-1BB, по-видимому, сохраняются дольше. CAR третьего поколения объединяют несколько сигнальных доменов (костимулирующих) для увеличения эффективности. CAR четвертого поколения дополнительно модифицированы конститутивной или индуцибельной кассетой экспрессии трансгенного цитокина, который высвобождается CAR Т-клеткой для модуляции Т-клеточного ответа. См., например, Enblad et al., Human Gene Therapy. 2015; 26(8): 498-505; Chmielewski and Hinrich, Expert Opinion on Biological Therapy. 2015; 15(8): 1145-1154, раскрытия которых включены в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме.

[00528] В некоторых вариантах осуществления иллюстративный иммунотерапевтический агент представляет собой химерный антигенный рецептор CAR первого поколения. В некоторых вариантах осуществления химерный антигенный рецептор представляет собой CAR второго поколения. В некоторых вариантах осуществления химерный антигенный рецептор представляет собой CAR третьего поколения. В некоторых вариантах осуществления химерный антигенный рецептор

представляет собой CAR четвертого поколения или Т-клетку, перенаправленную для универсального уничтожения цитокинов (TRUCK).

[00529] В некоторых вариантах осуществления химерный антигенный рецептор (CAR) содержит внеклеточный домен, включающий антигенсвязывающий домен, трансмембранный домен и цитоплазматический домен. В некоторых вариантах осуществления CAR является полностью человеческим. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий домен CAR является специфичным для одного или более антигенов. В некоторых вариантах осуществления «спейсерный» домен или «шарнирный» домен расположен между внеклеточным доменом (включающим антигенсвязывающий домен) и трансмембранным доменом CAR или между цитоплазматическим доменом и трансмембранным доменом CAR. «Спейсерный домен» относится к любому олигопептиду или полипептиду, который выполняет функцию связывания трансмембранного домена с внеклеточным доменом и/или цитоплазматическим доменом в полипептидной цепи. «Шарнирный домен» относится к любому олигопептиду или полипептиду, который функционирует для обеспечения гибкости CAR или его доменов или для предотвращения стерического затруднения CAR или его доменов. В некоторых вариантах осуществления спейсерный домен или шарнирный домен может содержать до 300 аминокислот (например, от 10 до 100 аминокислот или от 5 до 20 аминокислот). В некоторых вариантах осуществления один или несколько спейсерных доменов могут быть включены в другие области CAR.

[00530] В некоторых вариантах осуществления CAR по настоящему раскрытию содержит антигенсвязывающий домен, такой как одноцепочечный Fv (scFv), специфичный в отношении опухолевого антигена. Выбор связывающего домена зависит от типа и количества лигандов, которые определяют поверхность клетки-мишени. Например, антигенсвязывающий домен может быть выбран для распознавания лиганда, который выступает в качестве маркера клеточной поверхности на клетках-мишенях, ассоциированных с конкретным патологическим состоянием, таким как рак или аутоиммунное заболевание. Таким образом, примеры маркеров клеточной поверхности, которые могут выступать в качестве лигандов для антигенсвязывающего домена в CAR по настоящему раскрытию, включают маркеры, ассоциированные с раковыми клетками и/или другими формами патологических клеток. В некоторых вариантах осуществления CAR сконструирован для нацеливания на представляющий интерес опухолевый антиген посредством конструирования необходимого антигенсвязывающего домена, который специфично связывается с антигеном на клетке опухоли, кодированной сконструированной нуклеиновой кислотой, как представлено в данном документе.

[00531] Антигенсвязывающий домен (например, scFv), который «специфически связывается» с мишенью или эпитопом, является термином, понятным в данной области, и способы для определения такого специфического связывания также известны в данной области. Считается, что молекула демонстрирует «специфическое связывание», если она реагирует или связывается чаще, быстрее, с большей продолжительностью и/или с

большей аффинностью с конкретным антигеном-мишенью, чем с альтернативными мишенями. Антигенсвязывающий домен (например, scFv), который специфически связывается с первым антигеном-мишенью, может специфически связываться или не связываться со вторым антигеном-мишенью. Таким образом, «специфическое связывание» не обязательно требует исключительного связывания (хотя может его включать).

[00532] В некоторых вариантах осуществления иммунные клетки, экспрессирующие CAR, генетически модифицированы для распознавания множества мишеней или антигенов, что позволяет распознавать уникальные профили экспрессии мишени или антигена на опухолевых клетках. Примеры CAR, которые могут связываться с несколькими мишенями, включают «CAR с разделенным сигналом», которые ограничивают полную активацию иммунных клеток относительно опухолей, экспресиирующих несколько антигенов; «тандемные CAR» (TanCAR), которые содержат внеклеточные домены с двумя scFv; и «универсальные CAR внеклеточного домена», которые вводят авидин или специфический к флуоресцеин-изотиоцианату (FITC) scFv для распознавания опухолевых клеток, которые были инкубированы с меченными моноклональными антителами (Mab).

[00533] CAR считают «биспецифическим», если он распознает два отдельных антигена (имеет два отельных распознающих антиген домена). В некоторых вариантах осуществления биспецифический CAR включает два отдельных домена для распознавания антигенов, присутствующих в тандеме на одном трансгенном рецепторе (называемом TanCAR; см., например, Grada Z et al. Molecular Therapy Nucleic Acids 2013; 2: e105, включенный в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте). Таким образом, в некоторых вариантах осуществления способы включают доставку в опухоль комбинации, содержащей кристаллическую солевую форму Соединения 1 и иммунотерапевтический агент, причем иммунотерапевтический агент представляет собой сконструированную нуклеиновую кислоту, которая кодирует антиген, или доставку в опухоль сконструированной нуклеиновой кислоты, которая вызывает экспрессию аутоантигена, и доставку в опухоль иммунной клетки, экспрессирующей биспецифический CAR, который связывается с двумя антигенами, один из которых кодирован сконструированной нуклеиновой кислотой.

[00534] В некоторых вариантах осуществления CAR представляет собой антиген-специфический ингибирующий CAR (iCAR), который можно применять, например, для предотвращения токсичности вне опухоли (Fedorov, V D et al. Sci. Transl. Med., опубликовано онлайн 11 декабря 2013 г., включено в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте). iCAR содержат антиген-специфический ингибирующий рецептор, например, для блокирования неспецифической иммуносупрессии, которая может быть следствием дополнительной экспрессии опухолевой мишени. iCAR могут быть основаны, например, на ингибирующих молекулах CTLA-4 или PD-1. В некоторых вариантах осуществления данные iCAR блокируют Т-клеточные ответы от Т-клеток,

активированных либо их эндогенным Т-клеточным рецептором, либо активирующим CAR. В некоторых вариантах осуществления данный эффект ингибирования является временным.

[00535] В некоторых вариантах осуществления CAR можно применять в переносе адоптивных клеток, причем иммунные клетки удаляют у субъекта и модифицируют таким образом, что они экспрессируют рецепторы, специфические к антигену, например, опухоль-специфическому антигену. Модифицированные иммунные клетки, которые затем могут распознавать и уничтожать раковые клетки, повторно вводят субъекту (Pule, et al., Cytotherapy. 2003; 5(3): 211-226; Maude et al., Blood. 2015; 125(26): 4017-4023, каждая из которых включена в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте).

[00536] В соответствии с другими аспектами данного раскрытия, антигенный компонент опухоли в вакцине по настоящему изобретению представляет собой любой природный или синтетический ассоциированный с опухолью белок или пептид, или комбинацию ассоциированных с опухолью белков и/или пептидов, или гликопротеинов или гликопептидов. В других аспектах антигенный компонент может быть специфическим для пациента или общим для многих или большинства пациентов с определенным типом рака. В соответствии с одним из аспектов антигенный компонент состоит из клеточного лизата, полученного из опухолевой ткани, удаленной у пациента, проходящего лечение. В другом аспекте лизат может быть сконструирован или синтезирован из экзосомы, полученной из опухолевой ткани. В еще одном аспекте антигенный компонент состоит из клеточного лизата, полученного из опухолевой ткани, выделенной из одного или более неродственных индивидов или из опухолевых клеточных линий.

[00537] В различных вариантах осуществления иллюстративный иммунотерапевтический агент содержит одну или более противораковых вакцин для применения в комбинации с кристаллической солевой формой Соединения 1. Ассоциированный с опухолью антигенный компонент вакцины может быть произведен посредством любой из различных хорошо известных методик. Для отдельных белковых компонентов антигенный белок выделяют из опухолевой ткани или опухолевой клеточной линии посредством стандартных хроматографических способов, таких как высокоэффективная жидкостная хроматография или аффинная хроматография или, в качестве альтернативы, его синтезируют посредством стандартной технологии рекомбинантной ДНК в подходящей экспрессионной системе, такой как E. coli, дрожжи или растения. Ассоциированный с опухолью антигенный белок затем очищают от экспрессионной системы посредством стандартных хроматографических способов. В случае пептидных антигенных компонентов, обычно их получают посредством стандартного автоматизированного синтеза. Белки и пептиды могут быть модифицированы посредством добавления аминокислот, липидов и других агентов для улучшения их введения в систему доставки вакцины (например, многослойная липосома). Для ассоциированного с опухолью антигенного компонента, полученного из собственной

опухоли пациента, или опухолей других индивидов, или клеточных линий, опухолевую ткань или суспензию отдельных клеток, полученную из опухолевой ткани, обычно гомогенизируют в подходящем буфере. Гомогенат также может быть фракционирован, например, посредством центрифугирования, для выделения конкретных клеточных компонентов, таких как клеточные мембраны или растворимый материал. Опухолевый материал можно применять непосредственно, или ассоциированные с опухолью антигены можно экстрагировать для введения в вакцину с использованием буфера, содержащего низкую концентрацию подходящего агента, такого как детергент. Примером подходящего детергента для экстракции антигенных белков из опухолевой ткани, опухолевых клеток и опухолевых клеточных мембран является дигептаноил фосфатидилхолин. Экзосомы, образованные из опухолевой ткани или опухолевых клеток, независимо от того, являются ли они аутологичными или гетерологичными пациенту, можно применять для антигенного компонента для включения в вакцину или в качестве исходного материала для экстракции ассоциированных с опухолью антигенов.

[00538] В некоторых вариантах осуществления настоящего раскрытия комбинированная терапия включает кристаллическую солевую форму Соединения 1 в комбинации с иммунотерапевтическим агентом на основе противораковой вакцины. В различных примерах противораковая вакцина включает по меньшей мере один ассоциированный с опухолью антиген, по меньшей мере один иммуностимулятор и необязательно по меньшей мере один клеточный иммунотерапевтический агент. В некоторых вариантах осуществления иммуностимулирующий компонент в противораковой вакцине по настоящему раскрытию представляет собой какой-либо модификатор биологического ответа (BRM), способный усиливать терапевтическую эффективность противораковой вакцины для индукции гуморального и клеточного иммунных ответов против раковых клеток у пациента. В соответствии с одним из аспектов иммуностимулятор представляет собой цитокин или комбинацию цитокинов. Примеры таких цитокинов включают интерфероны, такие как IFN-гамма, интерлейкины, такие как IL-2, IL-15 и IL-23, колониестимулирующие факторы, такие как M-CSF и GM-CSF, и факторы некроза опухоли. В соответствии с другим аспектом иммуностимулирующий компонент раскрытой противораковой вакцины включает одно или более иммуностимулирующих агентов адъювантного типа, таких как агонисты толл-подобных рецепторов APC или костимулирующие/мембранные белки клеточной адгезии, с иммуностимулирующими цитокинами или без них. Примеры агонистов толл-подобных рецепторов включают липид A и CpG и костимулирующие/адгезионные белки, такие как CD80, CD86, и ICAM-1.

[00539] В некоторых вариантах осуществления иммуносимулятор выбран из группы, включающей IFN-гамма (IFN-γ), IL-2, IL-15, IL-23, M-CSF, GM-CSF, фактор некроза опухоли, липид A, CpG, CD80, CD86 и ICAM-1, или их комбинации. В соответствии с другими аспектами клеточный иммунотерапевтический агент выбран из группы, включающей дендритные клетки, Т-лимфоциты, инфильтрирующие опухоль,

модифицированные химерным антигенным рецептором эффекторные Т-клетки, направленные на тип опухоли пациента, В лимфоциты, естественные клетки-киллеры, клетки костного мозга и любые другие клетки иммунной системы пациента или их комбинации. В одном аспекте иммуносимулятор противораковой вакцины включает один или более цитокинов, таких как интерлейкин 2 (IL-2), GM-CSF, M-CSF и интерферон-гамма (IFN-γ), один или более агонистов толл-подобных рецепторов и/или адъювантов, таких как монофосфориловый липид А, липид А, липидный конъюгат мурамилдипептида (MDP) и двухцепочечная РНК, или один или более костимулирующих мембранных белков и/или белков клеточной адгезии, таких как CD80, CD86 и ICAM-1, или любую комбинацию перечисленного выше. В одном аспекте противораковая вакцина включает иммуносимулятор, который представляет собой цитокин, выбранный из группы, включающей интерлейкин 2 (IL-2), GM-CSF, M-CSF и интерферон-гамма (IFN-γ). В другом аспекте противораковая вакцина включает иммуносимулятор, который представляет собой агонист толл-подобных рецепторов и/или адъювант, выбранный из группы, включающей монофосфориловый липид А, липид А и липидный конъюгат мурамилдипептида (MDP) и двухцепочечную РНК. В еще одном аспекте противораковая вакцина включает иммуносимулятор, который представляет собой костимулирующий мембранный белок и/или белок клеточной адгезии, выбранный из группы, включающей CD80, CD86 и ICAM-1.

[00540] В различных вариантах осуществления иммунотерапевтический агент может включать противораковую вакцину, причем противораковая вакцина включает любой опухолевый антиген, который можно потенциально применять для конструирования слитого белка по настоящему изобретению и, в частности, следующее: (a) раково-тестикулярные антигены, в том числе NY-ESO-1, SSX2, SCP1, а также RAGE, BAGE, GAGE и полипептиды семейства MAGE, например, GAGE-1, GAGE-2, MAGE-1 MAGE-2, MAGE-3, MAGE-4, MAGE-5, MAGE-6 и MAGE-12, которые можно применять, например, для нацеливания на меланому, опухоли легкого, головы и шеи, NSCLC, молочной железы, желудочно-кишечного тракта и мочевого пузыря; (b) мутированные антигены, в том числе p53, связанные с различными солидными опухолями, например, колоректальным раком, раком легких, головы и шеи; p21/Ras, связанный, например, с меланомой, раком поджелудочной железы и колоректальным раком; CDK4, связанный, например, с меланомой; MUM1, связанный, например, с меланомой; каспаза-8, связанная, например, с раком головы и шеи; CIA 0205, связанный, например, с раком мочевого пузыря; HLA-A2-R1701, бета-катенин, связанный, например, с меланомой; TCR, связанный, например, с Т-клеточной неходжкинской лимфомой; BCR-abl, связанный, например, с хроническим миелогенным лейкозом; триозофосфатизомераза; KIA 0205; CDC-27, и LDLR-FUT; (c) сверхэкспрессированные антигены, в том числе галектин 4, связанный, например, с колоректальным раком; галектин 9, связанный, например, с болезнью Ходжкина; протеиназа 3, связанная, например, с хроническим миелогенным лейкозом; WT 1, связанный, например, с различными лейкозами; карбоангидраза,

связанная, например, с раком почки; альдолаза A, связанная, например, с раком легкого; PRAME, связанный, например, с меланомой; HER-2/neu, связанный, например, с раком молочной железы, толстой кишки, легкого и яичника; маммаглобин, альфа-фетопротеин, связанный, например, с гепатомой; KSA, связанный, например, с колоректальным раком; гастрин, связанный, например, с раком поджелудочной железы и пищевода; каталитический белок теломеразы, MUC-1, связанный, например, с раком молочной железы и яичника; G-250, связанный, например, с почечноклеточной карциномой; p53 связанный, например, с раком молочной железы, толстого кишечника; и раково-эмбриональный антиген, связанный, например, с раком молочной железы, раком легкого, и видами рака желудочно-кишечного тракта, такими как колоректальный рак; (d) общие антигены, в том числе меланомно-меланоцитарные дифференцировочные антигены, такие как MART-1/Melan A; gpl00; MC1R; рецептор меланоцитостимулирующего гормона; тирозиназа; связанный с тирозиназой белок-1/TRP1 и связанный с тирозиназой белок-2/TRP2, связанный, например, с меланомой; (e) ассоциированные с предстательной железой антигены, в том числе PAP, PSA, PSMA, PSH-P1, PSM-P1, PSM-P2, связанные, например, с раком предстательной железы; (f) идиотипы иммуноглобулинов, ассоциированные с миеломой и B-клеточными лимфомами. В некоторых вариантах осуществления один или более TAA может быть выбран из pi 5, Hom/Mel-40, H-Ras, E2A-PRL, H4-RET, IGH-IGK, MYL-RAR, антигенов вируса Эпштейна-Барр, EBNA, антигенов папиломавируса человека (HPV), в том числе E6 и E7, антигены вируса B и C, антигены лимфотропного T-клеточного вируса, TSP-180, pl85erbB2, pl 80erbB-3, c-met, mn-23H1, TAG-72-4, CA 19-9, CA 72-4, CAM 17.1, NuMa, K-ras, pi 6, TAGE, PSCA, CT7, 43-9F, 5T4, 791 Tgp72, beta-HCG, BCA225, BTAA, CA 125, CA 15-3 (CA 27.29\BCAA), CA 195, CA 242, CA-50, CAM43, CD68\KP1, CO-029, FGF-5, Ga733 (EpCAM), HTgp-175, M344, MA-50, MG7-Ag, MOV18, NB/70K, NY-CO-1, RCAS1, SDCCAG16, TA-90 (связывающий Mac-2 белок/связанный с циклофилином C белок), TAAL6, TAG72, TLP, TPS или любой их комбинации.

[00541] В некоторых вариантах осуществления в настоящем раскрытии представлена кристаллическая солевая форма Соединения 1 для применения в комбинации с противораковой вакциной, которая может включать опухолевый антиген, содержащий всю аминокислотную последовательность, ее часть или конкретные иммуногенные эпитопы человеческого белка.

[00542] В различных вариантах осуществления иллюстративный иммунотерапевтический агент может включать мРНК, способную кодировать любой один или несколько из вышеупомянутых раковых антигенов, пригодных для синтеза противораковой вакцины. В некоторых иллюстративных вариантах осуществления противораковая вакцина на основе мРНК может обладать одним или более из следующих свойств: a) мРНК, кодирующая каждый раковый антиген, перемежается чувствительными к расщеплению сайтами; b) мРНК, кодирующая каждый раковый антиген, связана напрямую друг с другом без линкера; c) мРНК, кодирующая каждый раковый антиген,

связана друг с другом одним нуклеотидным линкером.; d) каждый раковый антиген включает 20-40 аминокислот и центрально расположенную мутацию SNP; e) по меньшей мере 40% раковых антигенов обладают наивысшей аффинностью к молекулам MHC класса I от субъекта; f) по меньшей мере 40% раковых антигенов обладают наивысшей аффинностью к молекулам MHC класса II от субъекта; g) по меньшей мере 40% раковых антигенов имеют прогнозируемую аффинность связывания IC> 500 нМ для HLA-A, HLA-B и/или DRB1; h) мРНК кодирует от 1 до 15 раковых антигенов; i) 10-60% раковых антигенов имеют аффинность связывания с MHC класса I и 10-60% раковых антигенов имеют аффинность связывания с MHC класса II; и/или j) мРНК, кодирующая раковые антигены, устроена так, что раковые антигены упорядочены для сведения к минимуму псевдоэпитопов.

[00543] В различных вариантах осуществления комбинация, содержащая кристаллическую солевую форму Соединения 1 и иммунотерапевтический агент противораковой вакцины, раскрытая в данном документе, может быть использована для вызова иммунного ответа у субъекта против ракового антигена. Способ включает введение субъекту РНК-вакцины, содержащей по меньшей мере один полинуклеотид РНК, имеющий открытую рамку считывания, кодирующую по меньшей мере один антигенный полипептид или его иммуногенный фрагмент, тем самым вызывая у субъекта иммунный ответ, специфичный к антигенному полипептиду или его иммуногенному фрагменту, в комбинации с введением кристаллической солевой формы Соединения 1 либо в той же композиции, либо в отдельной композиции, вводимых одновременно или последовательно, причем титр антитела против антигенного полипептида у субъекта увеличивается после вакцинации по сравнению с титром антитела против антигенного полипептида у субъекта, вакцинированного профилактически эффективной дозой традиционной вакцины против рака. «Антитело к антигенному полипептиду» представляет собой сывороточное антитело, которое специфически связывается с антигенным полипептидом.

[00544] Профилактически эффективная доза представляет собой терапевтически эффективную дозу, которая предотвращает развитие рака на клинически приемлемом уровне. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза представляет собой дозу, указанную во вкладыше в упаковке вакцины. В контексте данного документа традиционная вакцина относится к вакцине, отличной от мРНК-вакцин по настоящему изобретению. Например, традиционная вакцина включает без ограничения вакцины против живых микроорганизмов, вакцины с убитыми микроорганизмами, субъединичные вакцины, антигенные белковые вакцины, ДНК-вакцины и т.п. В иллюстративных вариантах осуществления традиционная вакцина представляет собой вакцину, которая получила одобрение регулирующих органов и/или зарегистрирована национальным органом по регулированию лекарственных средств, например Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) в США или Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA).

[00545] В некоторых вариантах осуществления титр антител против антигенного полипептида у субъекта увеличивается с 1 log до 10 log после вакцинации по сравнению с титром антител против антигенного полипептида у субъекта, вакцинированного профилактически эффективной дозой традиционной вакцины против рака. В некоторых вариантах осуществления титр антител против антигенного полипептида у субъекта увеличивается до 1 log после вакцинации по сравнению с титром антител против антигенного полипептида у субъекта, вакцинированного профилактически эффективной дозой традиционной вакцины против рака. В некоторых вариантах осуществления титр антител против антигенного полипептида у субъекта увеличивается до 2 log после вакцинации по сравнению с титром антител против антигенного полипептида у субъекта, вакцинированного профилактически эффективной дозой традиционной вакцины против рака.

[00546] В аспектах по настоящему изобретению представлены нуклеиновые кислотные вакцины, содержащие один или более полинуклеотидов РНК, имеющих открытую рамку считывания, кодирующую первый антигенный полипептид, при этом полинуклеотид РНК присутствует в составе для введения in vivo хозяину, что обеспечивает титр антител, превышающий критерий серозащиты по первому антигену для приемлемого процента людей. В некоторых вариантах осуществления титр антител, продуцируемых вакцинами мРНК по настоящему изобретению, представляет собой титр нейтрализующих антител. В некоторых вариантах осуществления титр нейтрализующих антител больше, чем у белковой вакцины. В других вариантах осуществления титр нейтрализующих антител, продуцируемых вакцинами мРНК по настоящему изобретению, больше, чем у адъювантной белковой вакцины. В других вариантах осуществления титр нейтрализующих антител, продуцируемых вакцинами мРНК по настоящему изобретению, составляет 1000-10000, 1200-10000, 1400-10000, 1500-10000, 1000-5000, 1000-4000, 1800-10000, 2000-10000, 2000-5000, 2000-3000, 2000-4000, 3000-5000, 3000-4000 или 2000-2500. Титр нейтрализации обычно выражается как максимальное разведение сыворотки, необходимое для достижения 50% уменьшения количества бляшек.

[00547] В предпочтительных аспектах иммунотерапевтические агенты на основе РНК-вакцины по настоящему раскрытию (например, вакцины мРНК) продуцируют профилактически и/или терапевтически эффективные уровни, концентрации и/или титры антиген-специфических антител в крови или сыворотке вакцинированного субъекта. Как определено в данном документе, термин «титр антител» относится к количеству антиген-специфического антитела, продуцируемого у субъекта, например, у человека. В иллюстративных вариантах осуществления титр антител выражается как величина, обратная наибольшему разведению (в серийном разведении), которое все еще обеспечивает положительный результат. В иллюстративных вариантах осуществления титр антител определяют или измеряют с помощью иммуноферментного твердофазного анализа (ELISA). В иллюстративных вариантах осуществления титр антител определяют или измеряют с помощью анализа нейтрализации, например, с помощью анализа

микронейтрализации. В некоторых аспектах измерение титра антител выражается как соотношение, например 1:40, 1:100 и т.п.

[00548] В иллюстративных вариантах осуществления настоящего изобретения эффективная вакцина обеспечивает титр антител более 1:40, более 1:100, более 1:400, более 1:1000, более 1:2000, более 1:3000, более 1:4000, более 1:500, более 1:6000, более 1:7500, более 1:10000. В иллюстративных вариантах осуществления титр антител продуцируется или достигается через 10 дней после вакцинации, через 20 дней после вакцинации, через 30 дней после вакцинации, через 40 дней после вакцинации или через 50 или более дней после вакцинации. В иллюстративных вариантах осуществления титр продуцируется или достигается после введения субъекту разовой дозы вакцины. В других вариантах осуществления титр создается или достигается после нескольких доз, например, после первой и второй дозы (например, бустерной дозы). В иллюстративных аспектах изобретения антиген-специфические антитела измеряются в единицах мкг/мл или измеряются в единицах МЕ/л (международных единиц на литр) или мМЕ/мл (международных милли-единиц на мл). В иллюстративных вариантах осуществления изобретения эффективная вакцина обеспечивает более 0,5 мкг/мл, более 0,1 мкг/мл, более 0,2 мкг/мл, более 0,35 мкг/мл, более 0,5 мкг/мл, более 1 мкг/мл, более 2 мкг/мл, более 5 мкг/мл или более 10 мкг/мл. В иллюстративных вариантах осуществления изобретения эффективная вакцина обеспечивает более 10 мМЕ/мл, более 20 мМЕ/мл, более 50 мМЕ/мл, более 100 мМЕ/мл, более 200 мМЕ/мл, более 500 мМЕ/мл или более 1000 мМЕ/мл. В иллюстративных вариантах осуществления уровень или концентрация антител продуцируется или достигается через 10 дней после вакцинации, через 20 дней после вакцинации, через 30 дней после вакцинации, через 40 дней после вакцинации или через 50 или более дней после вакцинации. В иллюстративных вариантах осуществления уровень или концентрация продуцируется или достигается после введения одной дозы вакцины. В других вариантах осуществления уровень или концентрация продуцируется или достигается после нескольких доз, например, после первой и второй дозы (например, бустерной дозы). В иллюстративных вариантах осуществления уровень или концентрация антител определяют или измеряЮют с помощью иммуноферментного твердофазного анализа (ELISA). В иллюстративных вариантах осуществления уровень или концентрацию антител определяют или измеряют с помощью анализа нейтрализации, например, с помощью анализа микронейтрализации. Также предусмотрены вакцины на основе нуклеиновой кислоты, содержащие один или более полинуклеотидов РНК, имеющих открытую рамку считывания, кодирующую первый антигенный полипептид или конкатемерный полипептид, где полинуклеотид РНК присутствует в составе для введения in vivo хозяину для выработки более длительно сохраняющегося высокого титра антител, чем титр антител, вызванный вакциной мРНК, содержащей стабилизирующий элемент, или составленной с адъювантом и кодирующей первый антигенный полипептид. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид РНК составлен для продуцирования нейтрализующих антител в течение одной недели после однократного введения. В

некоторых вариантах осуществления адъювант выбран из катионного пептида и иммуностимулирующей нуклеиновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления катионный пептид представляет собой протамин.

[00549] Иммунотерапевтические агенты, содержащие вакцину на основе нуклеиновой кислоты, содержащей один или более полинуклеотидов РНК с открытой рамкой считывания, включающей по меньшей мере одну химическую модификацию или необязательно не включающей нуклеотидную модификацию, открытую рамку считывания, кодирующую первый антигенный полипептид или конкатемерный полипептид, причем полинуклеотид РНК присутствует в составе для введения in vivo хозяину, таким образом, что уровень экспрессии антигена у хозяина значительно превышает уровень экспрессии антигена, продуцируемый мРНК-вакциной, содержащей стабилизирующий элемент или содержащей адъювант и кодирующей первый антигенный полипептид.

[00550] В других аспектах представлены вакцины на основе нуклеиновой кислоты, содержащие один или несколько полинуклеотидов РНК, имеющих открытую рамку считывания, включающую по меньшей мере одну химическую модификацию или необязательно не включающую нуклеотидную модификацию, открытую рамку считывания, кодирующую первый антигенный полипептид или конкатемерный полипептид, при этом вакцина имеет по меньшей мере в 10 раз меньше полинуклеотида РНК, чем требуется для немодифицированной вакцины мРНК для получения эквивалентного титра антител. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид РНК присутствует в дозировке 25-100 мкг.

[00551] В аспектах настоящего изобретения также представлена единица применения вакцины, включающая от 10 мкг до 400 мкг одного или более полинуклеотидов РНК, имеющих открытую рамку считывания, включающую по меньшей мере одну химическую модификацию или необязательно не включающую модификацию нуклеотида, причем открытая рамка считывания кодирует первый антигенный полипептид или конкатемерный полипептид и фармацевтически приемлемый наполнитель, составленный для доставки субъекту-человеку. В некоторых вариантах осуществления вакцина дополнительно содержит катионную липидную наночастицу.

[00552] Аспекты настоящего изобретения предоставляют способы создания, поддержания или восстановления антигенной памяти к опухоли у индивида или популяции индивидов, включающих введение указанному индивиду или популяции антигенной вакцины с нуклеиновой кислотой, усиливающей память, содержащей (a) по меньшей мере один полинуклеотид РНК, включающий по меньшей мере одну химическую модификацию или необязательно не включающий модификацию нуклеотидов, и две или более открытых рамок считывания с оптимизированными кодонами, при этом указанные открытые рамки считывания кодируют набор эталонных антигенных полипептидов, и (b) необязательно фармацевтически приемлемый наполнитель. В некоторых вариантах осуществления вакцину вводят индивиду

посредством выбранного из группы способа, включающего внутримышечное введение, внутрикожное введение и подкожное введение. В некоторых вариантах осуществления этап введения включает контактирование мышечной ткани субъекта с устройством, подходящим для инъекции композиции. В некоторых вариантах осуществления этап введения включает контактирование мышечной ткани субъекта с устройством, подходящим для инъекции композиции в комбинации с электропорацией.

[00553] В аспектах настоящего изобретения предоставляются способы вакцинации субъекта, включающие введение субъекту разовой дозы от 25 мкг/кг до 400 мкг/кг вакцины на основе нуклеиновой кислоты, содержащей один или несколько полинуклеотидов РНК, имеющих открытую рамку считывания, кодирующую первый антигенный полипептид или конкатемерный полипептид в эффективном количестве для вакцинации субъекта.

[00554] В других аспектах представляются вакцины на основе нуклеиновой кислоты, содержащие один или несколько полинуклеотидов РНК, имеющих открытую рамку считывания, включающую по меньшей мере одну химическую модификацию, открытую рамку считывания, кодирующую первый антигенный полипептид или конкатемерный полипептид, при этом вакцина имеет по меньшей мере в 10 раз меньше полинуклеотида РНК, чем требуется для немодифицированной вакцины мРНК для получения эквивалентного титра антител. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид РНК присутствует в дозировке 25-100 мкг.

[00555] В некоторых вариантах осуществления кристаллическую солевую форму Соединения 1 можно применять в комбинации с иммунотерапевтическим агентом на основе биспецифического антитела. Биспецифическое антитело может включать белковую конструкцию, имеющую первый антиген-связывающий фрагмент и второй антиген-связывающий сайт, который связывается с цитотоксической иммунной клеткой. Первый антиген-связывающий сайт может связываться с опухолевым антигеном, который подвергается лечению комбинацией по настоящему изобретению. Например, первый антиген-связывающий фрагмент может связываться с неограничивающим примером опухолевых антигенов, выбранных из EGFR, HGFR, Her2, Ep-CAM, CD20, CD30, CD33, CD47, CD52, CD133, CEA, gpA33, муцинов, TAG-72, CIX, PSMA, фолат-связывающего белка, GD2, GD3, GM2, VEGF. Среди прочих указаны VEGFR, интегрин αVβ3, интегрин α5β1, MUC1, ERBB2, ERBB3, MET, IGF1R, EPHA3, TRAILR1, TRAILR2, RANKL, FAP и тенасцин. В некоторых вариантах осуществления первый антиген-связывающий фрагмент обладает специфичностью к белку или пептиду, который сверхэкспрессируется на опухолевой клетке по сравнению с соответствующей неопухолевой клеткой. В некоторых вариантах осуществления первый антиген-связывающий фрагмент обладает специфичностью к белку, который сверхэкспрессируется на опухолевой клетке по сравнению с соответствующей неопухолевой клеткой. В контексте данного документа термин «соответствующая неопухолевая клетка» относится к неопухолевой клетке, которая принадлежит к тому же типу клеток, что и исходная опухолевая клетка.

Отмечено, что такие белки не обязательно отличаются от опухолевых антигенов. Неограничивающие примеры включают раково-эмбриональный антиген (CEA), который сверхэкспрессируется в большинстве карцином толстой и прямой кишки, молочной железы, легких, поджелудочной железы и желудочно-кишечного тракта; рецепторы херегулина (HER-2, neu или c-erbB-2), которые часто сверхэкспрессируются при раке молочной железы, яичника, толстой кишки, легкого, предстательной железы и шейки матки; рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), который высоко экспрессируется в ряде солидных опухолей, включая опухоли молочной железы, головы и шеи, немелкоклеточного легкого и простаты; рецептор асиалогликобелка; рецептор трансферрина; рецептор серпинового ферментного комплекса, который экспрессируется на гепатоцитах; рецептор фактора роста фибробластов (FGFR), который сверхэкспрессируется на клетках аденокарциномы протока поджелудочной железы; рецептор фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR), для генной терапии против ангиогенеза; рецептор фолиевой кислоты, который избирательно сверхэкспрессируется в 90% неслизистых карцином яичников; гликокаликс клеточной поверхности; углеводные рецепторы; и полимерный рецептор иммуноглобулина.

[00556] Второй антиген-связывающий фрагмент представляет собой любую молекулу, которая специфически связывается с антигеном, белком или полипептидом, экспрессируемым на поверхности цитотоксической иммунной клетки (клетки CIK). Неограничивающие примеры антигенов, экспрессируемых на поверхности цитотоксических иммунных клеток, подходящих для применения в соответствии с настоящим раскрытием, могут включать CD2, CD3, CD4, CD5, CD8, CD11a, CD11 b, CD14, CD16a, CD27, CD28, CD45, CD45RA, CD56, CD62L, рецептор Fc, LFA, LFA-1, TCRαβ, CCR7, макрофагальный белок воспаления 1a, перфорин, PD-1, PD-L1, PD-L2 или CTLA-4, LAG-3, OX40, 41BB, LIGHT, CD40, GITR, TGF-бета, TIM-3, SIRP-альфа, TIGIT, VSIG8, BTLA, SIGLEC7, SIGLEC9, ICOS, B7H3, B7H4, FAS, BTNL2, CD27 и лиганд Fas. В некоторых вариантах осуществления второй антиген-связывающий фрагмент связывается с CD3 цитотоксичной иммунной клетки, например, клетки CIK. В некоторых вариантах осуществления второй антиген-связывающий фрагмент связывается с CD56 цитотоксичной иммунной клетки. В некоторых вариантах осуществления второй антиген-связывающий фрагмент связывается с рецептором Fc цитотоксической иммунной клетки. В некоторых вариантах осуществления Fc-область биспецифического антитела связывается с Fc-рецептором цитотоксической иммунной клетки. В некоторых вариантах осуществления второй антиген-связывающий фрагмент представляет собой любую молекулу, которая специфически связывается с антигеном, экспрессируемым на поверхности цитотоксической иммунной клетки (например, клетки CIK). Второй антиген-связывающий фрагмент является специфичным для антигена на цитотоксической иммунной клетке. Примеры цитотоксических иммунных клеток включают, но не ограничиваются ими, CIK-клетки, Т-клетки, CD8+ Т-клетки, активированные Т-клетки, моноциты, естественные киллеры (NK), NK-Т-клетки, лимфокин-активированные

киллеры (LAK), макрофаги и дендритные клетки. Второй антиген-связывающий фрагмент специфически связывается с антигеном, экспрессируемым на поверхности цитотоксической иммунной клетки. Неограничивающие примеры антигенов, экспрессируемых на поверхности цитотоксических иммунных клеток, подходящих для модуляции в соответствии с настоящим раскрытием, могут включать CD2, CD3, CD4, CD5, CD8, CD11a, CD11 b, CD14, CD16a, CD27, CD28, CD45, CD45RA, CD56, CD62L, рецептор Fc, LFA, LFA-1, TCRαβ, CCR7, макрофагальный белок воспаления 1a, перфорин, PD-1, PD-L1, PD-L2 или CTLA-4, LAG-3, OX40, 41BB, LIGHT, CD40, GITR, TGF-бета, TIM-3, SIRP-альфа, TIGIT, VSIG8, BTLA, SIGLEC7, SIGLEC9, ICOS, B7H3, B7H4, FAS, BTNL2, CD27 и лиганд Fas. В других вариантах осуществления модулятор биспецифических антител представляет собой активатор костимулирующей молекулы (например, агонист OX40). В одном варианте осуществления агонист OX40 представляет собой молекулу биспецифического антитела к OX40 и другому опухолевому антигену или костимулирующему антигену. Агонист OX40 можно вводить отдельно или в комбинации с другими иммуномодуляторами, например, в комбинации с ингибитором (конструкцией антитела) PD-1, PD-L1, CTLA-4, CEACAM (например, CEACAM-1, -3 и/или -5), TIM-3 или LAG-3. В некоторых вариантах осуществления молекула антитела против OX40 представляет собой биспецифическое антитело, которое связывается с GITR и PD-1, PD-L1, CTLA-4, CEACAM (например, CEACAM-1, -3 и/или -5), TIM-3 или LAG-3. В одном иллюстративном варианте осуществления молекулу антитела OX40 вводят в комбинации с молекулой антитела против PD-1 (например, с молекулой антитела против PD-1, как описано в данном документе). Молекула антитела OX40 и молекула антитела против PD-1 могут быть в форме отдельной композиции антитела или в виде молекулы биспецифического антитела. В других вариантах осуществления агонист OX40 можно вводить в комбинации с другой костимулирующей молекулой, например, агонистом GITR, CD2, CD27, CD28, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), CD30, CD40, BAFFR, HVEM, CD7, LIGHT, NKG2C, SLAMF7, NKp80, CD160, B7-H3 или лиганда CD83. В некоторых вариантах осуществления второй антиген-связывающий фрагмент связывается с рецептором Fc на цитотоксической иммунной клетке, например, клетке CIK.

[00557] В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтический агент на основе биспецифического антитела обладает специфичностью к опухолевому антигену и клетке CIK, которая приближает опухолевую клетку, экспрессирующую антиген опухоли, к клетке CIK, что приводит к элиминации опухолевой клетки за счет противоопухолевой цитотоксичности клетки CIK. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело обладает специфичностью в отношении опухолевого антигена, но не обладает специфичностью в отношении клетки CIK, однако область Fc биспецифического антитела может связываться с рецептором Fc клетки CIK, что, в свою очередь, приводит к образованию опухолевой клетки в непосредственной близости от клетки CIK, что приводит к уничтожению опухолевой клетки за счет противоопухолевой цитотоксичности

клетки CIK. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело обладает специфичностью к клетке CIK, но не обладает специфичностью к опухолевой клетке, однако область Fc биспецифического антитела может связываться с рецептором Fc опухолевой клетки, что, в свою очередь, приближает опухолевую клетку к клетке CIK, приводящей к уничтожению опухолевой клетки за счет противоопухолевой цитотоксичности клетки CIK.

[00558] В некоторых вариантах осуществления кристаллическую солевую форму Соединения 1 можно применять в комбинации с поливалентным антителом/слитым белком/сконструированным иммунотерапевтическим агентом, взаимодействующим с иммунными клетками. В различных вариантах осуществления иллюстративный иммунотерапевтический агент может включать в себя поливалентное антитело/слитый белок/конструкцию, взаимодействующую с иммунными клетками, которая может содержать рекомбинантную структуру, например, все сконструированные антитела, которые не имитируют исходную структуру IgG. В данном случае применяются разные стратегии мультимеризации фрагментов антител. Например, укорочение пептидного линкера между V-доменами приводит к самоассоциации scFv в димер (диатело; 55 кДа). Биспецифические диатела образуются в результате нековалентной ассоциации двух фрагментов VHA-VLB и VHB-VLA, экспрессируемых в одной и той же клетке. Это приводит к образованию гетеродимеров с двумя разными сайтами связывания. Одноцепочечные диатела (sc-диатела) представляют собой биспецифические молекулы, в которых фрагменты VHA-VLB и VHB-VLA связаны между собой дополнительным третьим линкером. Тандемные диатела (Tandabs) представляют собой четырехвалентные биспецифические антитела, вырабатываемые двумя sc-диателами.

[00559] Также сюда включены ди-диатела, известные в данной области. Данная молекула массой 130 кДа образуется посредством слияния диатела с N-концом домена CH3 IgG, что приводит к структуре, подобной IgG. Другими производными диател являются триатера и тетратела, которые складываются в тримерные и тетрамерные фрагменты за счет укорачивания линкера до менее 5 или 0-2 остатков. Также представлены конструкции $(scFv)_2$, известные как «биспецифический захват Т-клеток» (BITE). BITE представляют собой биспецифические одноцепочечные антитела, состоящие из двух фрагментов антител scFv, соединенных гибким линкером, которые направлены против поверхностного антигена на клетках-мишенях и CD3 на Т-клетках. Также представлены форматы двухвалентных (Fab)2 и трехвалентных (Fab)3 антител. Также представлены мини-тела и тримерные тела, полученные из scFv. Иллюстративные конструкции, пригодные для нацеливания на опухолевые антигены, могут включать одно или более из следующих: диатело, одноцепочечное (sc)-диатело (scFv)2, миниантитело, минитело, барназа-барстар, scFv-Fc, sc (Fab) 2, конструкции тримерного антитела, конструкции антител триател, конструкции антитела-тримертела, конструкции антитела-тритела, конструкции антитела-коллателя, (scFv-TNFa) 3, F(ab)3/DNL. Примеры цитотоксических иммунных клеток включают, но не ограничиваются ими, CIK-клетки, Т-

клетки, CD8+ Т-клетки, активированные Т-клетки, моноциты, естественные киллеры (NK), NK-Т-клетки, лимфокин-активированные киллеры (LAK), макрофаги и дендритные клетки.

[00560] В некоторых вариантах осуществления кристаллическую солевую форму Соединения 1 можно применять в комбинации с радиоконъюгированным иммунотерапевтическим агентом.

[00561] В различных вариантах осуществления радиоконъюгат представляет собой небольшую молекулу или большую молекулу (в данном документе именуемую «агентом, направленным на клеточную мишень»), например полипептид, антитело или его фрагмент, который связан или иным образом прикреплен к радионуклиду, или множеству радионуклидов, так что связывание радиоконъюгата с его мишенью (белком или молекулой на или в раковой клетке) приведет к гибели или морбидности указанной раковой клетки. В различных вариантах осуществления радиоконъюгат может представлять собой нацеленный на клетки агент, меченный радионуклидом, или нацеленный на клетки агент может быть связан или иным образом прикреплен к частице, или микрочастице, или наночастице, содержащей множество радионуклидов, при этом радионуклиды являются одинаковыми или разными. Способы синтеза радиоконъюгатов известны в данной области и могут включать класс иммуноглобулинов или их антигенсвязывающих частей, которые конъюгированы с токсичным радионуклидом.

[00562] В некоторых вариантах осуществления молекула, которая связывается с раковой клеткой, может быть известна как «агент нацеленный на клетку». В контексте данного документа пример агента, нацеленного на клетки, может позволить наночастицам или радионуклиду, содержащим лекарственное средство, нацеливаться на конкретные типы представляющих интерес клеток. Примеры нацеленных на клетки агентов включают, но не ограничиваются ими, небольшие молекулы (например, фолат, аденозин, пурин) и большие молекулы (например, пептид или антитело), которые связываются с или нацеливаются на связанный с опухолью антиген. Примеры связанных с опухолью антигенов включают но не ограничиваются ими, аденозиновые рецепторы, альфа v бета 3, аминопептидазу Р, альфа-фетопротеин, раковый антиген 125, раково-эмбриональный антиген, cCaveolin-1, хемокиновые рецепторы, кластерин, онкофетальные антигены, CD20, эпителиальный опухолевый антиген, связанный с меланомой антиген, Ras, p53, Her2/Neu, ErbB2, ErbB3, ErbB4, рецептор фолиевой кислоты, простатоспецифический мембранный антиген, простатоспецифический антиген, пуриновые рецепторы, радиационно-индуцированный рецептор клеточной поверхности, серпин В3, серпин В4, антиген плоскоклеточной карциномы, тромбоспондин, опухоль антиген 4, ассоциированный с опухолью гликопротеин 72, тирозиназы и тирозинкиназы. В некоторых вариантах осуществления нацеленный на клетки агент представляет собой фолат или фолатное производное, которое специфически связывается с рецепторами фолиевой кислоты (FR). В некоторых вариантах осуществления нацеленный на клетки агент представляет собой антитело, биспецифическое антитело, триспецифическое

антитело или их антигенсвязывающую конструкцию, которая специфически связывается с раковым антигеном, выбранным из EGFR, HGFR, Her2, Ep-CAM, CD20, CD30, CD33, CD47, CD52, CD133, CEA, gpA33, муцинов, TAG-72, CIX, PSMA, фолат-связывающего белка, GD2, GD3, GM2, VEGF. Среди прочих указаны VEGFR, интегрин αVβ3, интегрин α5β1, MUC1, ERBB2, ERBB3, MET, IGF1R, EPHA3, TRAILR1, TRAILR2, RANKL, FAP и тенасцин.

[00563] Применение фолата в качестве нацеленного агента в радиоконъюгате также обеспечивает нацеливание как на опухолевые клетки, так и на регуляторные Т (Treg) клетки для разрушения. Хорошо известно, что большое количество Treg-клеток подавляет опухолевый иммунитет. В частности, Treg-клетки подавляют (чужеродные и собственные) реактивные Т-клетки, не убивая их, посредством контактно-зависимой или цитокиновой секреции (например, IL-10, TGF-бета и т.п.). FR4 избирательно активируется на Treg-клетках. Было показано, что антитело блокирует FR4-обедненные Treg-клетки и провоцирует опухолевый иммунитет у мышей с опухолью. Таким образом, покрытые фолатом наночастицы PBM, несущие цитотоксический агент, будут принимать FR-экспрессирующие клетки для своего разрушения, что как напрямую (т.е. клетки BrCa), так и косвенно (т.е. ассоциированные с опухолью молочной железы и периферические Treg-клетки) ингибирует прогрессирование опухоли.

[00564] В другом дополнительном варианте осуществления нацеленный агент представляет собой антитело или пептид, или поливалентное антитело/слитый белок/конструкции, взаимодействующие с иммунными клетками, способные связывать антигены, ассоциированные с опухолью, состоящие из, но не ограничивающиеся ими, следующих: аденозиновые рецепторы, альфа v бета 3, аминопептидаза P, альфа фетопротеин, раковый антиген 125, раково-эмбриональный антиген, кавеолин-1, хемокиновые рецепторы, кластерин, онкофетальные антигены, CD20, рецептор фактора роста человека (HGFR), антиген эпителиальной опухоли, ассоциированный с меланомой антиген, MUC1, Ras, p53, Her2/Neu, ErbB2, ErbB3, ErbB4, рецептор фолиевой кислоты, простатоспецифический мембранный антиген, простатоспецифический антиген, пуриновые рецепторы, радиационно-индуцированный рецептор клеточной поверхности, серпин B3, серпин B4, антиген плоскоклеточной карциномы, тромбоспондин, опухолевый антиген 4, ассоциированный с опухолью гликопротеин 72, тирозиназа, тирозинкиназы и т.п.

[00565] В некоторых вариантах осуществления кристаллическую солевую форму Соединения 1, как описано в данном документе, можно применять в комбинации с протоколом вакцинации для лечения рака. В некоторых вариантах осуществления кристаллическую солевую форму Соединения 1, как описано в данном документе, можно применять в комбинации с иммунотерапевтическим агентом, таким как вакцина. В различных вариантах осуществления иллюстративные вакцины включают вакцины, применяемые для стимуляции иммунного ответа на раковые антигены.

[00566] Количество как кристаллической солевой формы Соединения 1, раскрытой в настоящем документе, так и одного или нескольких дополнительных терапевтических агентов (в тех композициях, которые содержат дополнительный терапевтический агент, как описано выше), которые могут быть объединены с вспомогательными материалами для получения единичной дозированной лекарственной формы, будет варьироваться в зависимости от пациента, подлежащего лечению, и конкретного способа введения. В некоторых вариантах осуществления композиции по настоящему изобретению составлены таким образом, чтобы можно было вводить дозу от 0,01 до 100 мг/кг массы тела/сутки согласно настоящему изобретению.

[00567] Дополнительный терапевтический агент и кристаллическая солевая форма Соединения 1, раскрытые в настоящем документе, могут действовать синергетически. Следовательно, количество дополнительного терапевтического агента в таких композициях может быть меньше, чем количество, требуемое при монотерапии с использованием только данного терапевтического агента, или может быть меньше побочных эффектов для пациента при использовании более низкой дозы. В некоторых вариантах осуществления в таких композициях можно вводить дозу от 0,01 до 10000 мкг/кг веса тела/сутки дополнительного терапевтического средства.

[00568] В некоторых вариантах осуществления кристаллические солевые формы Соединения 1, раскрытые в данном документе, можно объединять с одним или более ингибиторами следующих киназ для лечения заболевания, раскрытого в данном документе, такого как рак: Akt1, Akt2, Akt3, TGF-βR, PKA, PKG, PKC, CaM-киназа, киназа фосфорилазы, MEKK, ERK, MAPK, mTOR, EGFR, HER2, HER3, HER4, 1NS-R, IGF-1R, IR-R, PDGFαR, PDGFβ/R, CSFIR, KIT, FLK-II, KDR/FLK-1, FLK-4, flt-1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, Ron, Sea, TRKA, TRKB, TRKC, FLT3, VEGFR/Flt2, Flt4, EphAl, EphA2, EphA3, EphB2, EphB4, Tie2, Src, Fyn, Lck, Fgr, Btk, Fak, SYR, FRK, JAK, ABL, ALK, CDK7, CDK12, CDK13, KRAS и B-Raf. В некоторых вариантах осуществления кристаллические формы или солевые формы Соединения 1, раскрытые в данном документе, можно объединять с одним или более ингибиторами белков CD47 и MALT1 для лечения рака.

[00569] В некоторых вариантах осуществления кристаллические солевые формы Соединения 1, раскрытые в данном документе, можно применять в комбинации с одним или более ингибиторами поли-АДФ-рибозо-полимеразы (PARP) для лечения заболевания, раскрытого в данном документе, такого как рак. Иллюстративные ингибиторы PARP включают, но не ограничиваются ими, олапариб (Lynparza®), рукаприб (Rubraca®) нирапариб (Zejula®), талзопариб (Talzenna®) и TPST-1120.

[00570] В некоторых вариантах осуществления кристаллические солевые формы Соединения 1, раскрытые в данном документе, можно применять в комбинированной терапии с любыми ингибиторами киназы, раскрытыми в данном документе, для лечения заболеваний, таких как рак. Иллюстративные ингибиторы киназы включают иматиниб, барицитиниб, гефитиниб, эрлотиниб, сорафениб, дазатиниб, сунитиниб, лапатиниб,

нилотиниб, пирфенидон, занубрутиниб, упадацитиниб, федратиниб, энтректиниб, альпелисиб, пазопаниб, кризотиниб, вемурафениб, вандетаниб, руксолитиниб, акситиниб, босутиниб, регорафениб, тофацитиниб, кабозантиниб, понатиниб, траметиниб, дабрафениб, афатиниб, ибрутиниб, церитиниб, иделалисиб, нинтеданиб, палбоциклиб, ленватиниб, кобиметиниб, абемациклиб, акалабрутиниб, алектиниб, биниметиниб, бригатиниб, энкорафениб, эрдафитиниб, эверолимус, фостаматиниб, гилтер, ларотректиниб, лорлатиниб, нетарсудил, осимертиниб, пексидартиниб, рибоциклиб, темсиролимус, XL-147, XL-765, XL-499 и XL-880. В некоторых вариантах осуществления соединение, описанное в данном документе, можно применять в комбинации с ингибитором HSP90 (например, XL888), модуляторами X рецептора печени (LXR), модуляторами ретинол-связанного орфанного рецептора гамма (RORγ), ингибитором CK1, ингибитором CKl-a, ингибитором пути Wnt (например, SST-215) или ингибитором минералокортикоидного рецептора (например, эсаксеренон или XL- 550) для лечения заболевания, раскрытого в данном документе, такого как рак.

[00571] В некоторых вариантах осуществления кристаллические солевые формы Соединения 1, раскрытые в данном документе, можно применять в комбинации с полатузумабом ведотином для лечения заболевания, раскрытого в данном документе, такого как рак.

Меченые соединения и способы анализа

[00572] Другой аспект относится к меченой кристаллической солевой форме Соединения 1 (радиоактивно-меченным, флуоресцентно-меченным и т. д.), пригодной не только в способах визуализации, но и в анализах, как in vitro,так и in vivo, для локализации и количественного определения TAM-киназ в образцах тканей, включая человеческие, и для идентификации лигандов TAM-киназ посредством ингибирования связывания меченого соединения. Соответственно, настоящее изобретение включает анализы TAM-киназы, которые содержат такие меченые соединения.

[00573] Настоящее изобретение также включает изотопно меченные кристаллические солевые формы Соединения 1. "Изотопно" или "радиомеченное" соединение представляет собой кристаллическую солевую форму Соединения 1, в которой один или более атомов замещены или заменены атомом, имеющим атомную массу или массовый номер, отличающийся от атомной массы или массового номера, обычно встречающихся в природе (т.е. естественного происхождения). Подходящие радионуклиды, которые могут быть включены в соединения по настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими: ^{2}H (также обозначаемый как D для дейтерия), ^{3}H (также обозначаемый как T для трития), ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{13}N, ^{15}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{18}F, ^{35}S, ^{36}Cl, ^{82}Br, ^{75}Br, ^{76}Br, ^{77}Br, ^{123}I, ^{124}I, ^{125}I и ^{131}. Радионуклид, который включен в данные радиоизотопно-меченные соединения, будет зависеть от конкретного применения данного радиоизотопно-меченного соединения. Например, для нанесения метки металлопротеазы и конкурентных анализов in vitro, как правило, наиболее пригодными будут соединения, которые включают ^{3}H, ^{14}C, ^{82}Br, ^{125}I, ^{131}I или ^{35}S. Для вариантов применения

радиовизуализации, как правило, наиболее пригодными будут ^{11}C, ^{18}F, ^{125}I, ^{123}I, ^{124}I, ^{131}I, ^{75}Br, ^{76}Br или ^{77}Br. В некоторых вариантах осуществления кристаллические формы или кристаллические солевые формы, описанные в данном документе, в которых один или более водородов замещены дейтерием, например, водородом, связанным с атомом углерода. Такие соединения проявляют повышенную устойчивость к метаболизму и, таким образом, полезны для увеличения периода полужизни любого соединения при введении млекопитающему, особенно человеку.

[00574] Понятно, что «радиоизотопно-меченое» или «меченое» соединение представляет собой соединение, которое содержит по меньшей мере один радионуклид. В некоторых вариантах осуществления радионуклид выбран из группы, состоящей из ^{3}H, ^{14}C, ^{125}I, ^{35}S и ^{82}Br.

[00575] Настоящее изобретение может дополнительно включать способы синтеза включения радиоизотопов в кристаллические солевые формы Соединения 1. Способы синтеза включения радиоизотопов в органические соединения хорошо известны в данной области, и специалист в данной области легко распознает методы, применимые к соединениям по изобретению.

[00576] Меченная кристаллическая солевая форма Соединения 1 может применяться в скрининговом анализе для идентификации/оценки соединений. Например, вновь синтезированное или идентифицированное соединение (т.е. испытываемое соединение), на которое нанесена метка, можно оценить на предмет его способности связывать TAM, отслеживая изменение его концентрации при контакте с TAM-киназами, посредством отслеживания метки. Например, испытываемое соединение (меченое) может быть оценено на предмет его способности снижать связывание другого соединения, которое, как известно, связывается с TAM-киназой (т. е. стандартного соединения). Соответственно, способность испытываемого соединения конкурировать со стандартным соединением за связывание с TAM-киназой напрямую коррелирует с его аффинностью связывания. И наоборот, в некоторых других скрининговых анализах на стандартное соединение нанесена метка, а испытуемые соединения не содержат метку. Соответственно, за концентрацией меченого стандартного соединения наблюдают для того, чтобы оценить конкуренцию между стандартным соединением и исследуемым соединением и, таким образом, определить относительную связывающую способность исследуемого соединения.

[00577] ПРИГОТОВЛЕНИЯ И ПРИМЕРЫ

[00578] **Общие методики экспериментов**

[00579] *Эксперименты с водной суспензией*: соли Соединения 1, которые, как определено, обладают растворимостью в воде менее 1 мг/мл, суспендировали в 20 мл воды при температуре окружающей среды в течение 1 дня. Затем твердые вещества собирали вакуумной фильтрацией и анализировали с помощью РПД.

[00580] *Резкое охлаждение (CC)*: концентрированные растворы Соединения 1 и различные противоионы получали в MeOH при повышенной температуре с

перемешиванием. Закрытые флаконы, содержащие горячие растворы, переносили в морозильную камеру (~-20°C) и быстро охлаждали. Образовавшиеся твердые вещества собирали. При отсутствии твердых веществ применяли дополнительные способы кристаллизации.

[00581] *Резкое осаждение (CP)*: прозрачные растворы Соединения 1 и коформера получали в различных растворителях при КТ. Аликвоты различных антирастворителей добавляли в раствор, медленно, с аккуратным перемешиванием до тех пор, пока твердые вещества не выпадали из раствора в осадок. Смеси оставляли перемешиваться в течение указанного времени. Образовавшиеся твердые вещества собирали фильтрацией при избыточном давлении.

[00582] *Быстрое охлаждение (FC)*: концентрированные растворы Соединения 1 и различных противоионов получали в ацетоне или MeOH при повышенной температуре с перемешиванием. Закрытые флаконы, содержащие горячие растворы, переносили на рабочую поверхность при температуре окружающей среды. Образовавшиеся твердые вещества собирали. При отсутствии твердых веществ применяли дополнительные способы кристаллизации.

[00583] *Быстрое выпаривание (FE)*: прозрачные растворы соединения 1 и коформера получали в различных растворителях. Флаконы оставляли незакрытыми, и растворитель выпаривали в условиях окружающей среды.

[00584] *Взаимопревращающаяся суспензия*: Суспензию формы A Соединения 1 получали добавлением достаточного количества твердых веществ в приведенную систему растворителей в условиях окружающей среды, так что присутствовали нерастворенные твердые вещества. Затем смесь помешивали в течение дополнительного времени для обеспечения насыщения. Затем твердые вещества представляющих интерес форм добавляли в аликвоту насыщенного раствора (отфильтрованного через 0,2-мкм нейлонный фильтр), так, чтобы присутствовали нерастворенные твердые вещества. Затем смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение дополнительного времени, и выделяли твердые вещества.

[00585] *Способы выделения*: Как правило, выделение осуществляли быстро после удаления образцов с температурой не соответствующей окружающей из соответствующих устройств контроля температуры для сведения к минимуму уравновешивания с температурой окружающей среды перед выделением твердых веществ.

[00586] *Декантирование жидкой фазы*: некоторые твердые вещества, выделенные с помощью способов кристаллизации на основе растворов, собирали путем центрифугирования суспензии (при необходимости) и удаления жидкой фазы, оставляя влажные твердые вещества. Твердые вещества быстро высушивали (например высушивали на воздухе или в атмосфере азота), если в данном документе не указано «анализируются влажными».

[00587] *Фильтрация при избыточном давлении*: твердые вещества собирали на 0,2-мкм нейлоновый или ПТФЭ фильтры путем продавливания суспензии через шприц и узел

держателя фильтра Swinnex. Как правило, твердые вещества быстро высушивали путем продувки воздуха 20-мл шприцем через фильтр. Если в данном документе обозначено «анализируются влажными», твердые вещества оставались влажными с маточным раствором. Перед анализом некоторые образцы дополнительно быстро сушили в слабом потоке газообразного азота.

[00588] *Вакуумная фильтрация*: твердые вещества собирали на бумагу или нейлоновые фильтры путем вакуумной фильтрации и быстро сушили на воздухе на фильтрах при пониженном давлении перед переносом во флакон.

[00589] *Реакционная кристаллизация (RC)*: смесь Соединения 1 и различных коформеров объединяли в суспензии ацетона при повышенной температуре, так что молярность коформера в 2 раза превышала API. Раствор перемешивали в течение указанного времени. Если наблюдали прозрачные растворы, применяли дополнительные способы кристаллизации.

[00590] *Испытание стабильность*: различные соли Соединения 1 помещали в открытые флаконы в камеру с относительной влажностью 75% (насыщенный раствор хлорида натрия). Камеру с указанной ОВ помещали в печь при 40°C на 15-16 дней. Образцы анализировали PLM и РПД по окончании срока.

[00591] *Медленное охлаждение (SC)*: концентрированные растворы Соединения 1 и различных коформеров получали в различных растворителях при повышенных температурах с перемешиванием. Флаконы укупоривали в нагреваемом блоке для образцов и выключали горячую плиту, обеспечивая постепенное охлаждение флаконов до температуры окружающей среды в нагреваемом блоке для флаконов. Прозрачные растворы после охлаждения до комнатной температуры дополнительно охлаждали в холодильнике (от 5 до 7 °C) и/или в морозильной камере (~-20 °C). При отсутствии твердых веществ применяли дополнительные способы кристаллизации.

[00592] *Медленное выпаривание*: растворы получали в различных растворителях при перемешивании и, как правило, фильтровали через 0,2-мкм нейлоновый или ПТФЭ фильтр. Каждый раствор оставляли выпариваться из накрытого флакона (например, неплотно закрытого или накрытого перфорированной алюминиевой фольгой) в условиях окружающей среды, если не указано иное. Растворы оставляли выпариваться досуха, если не обозначено как частичное испарение (твердое вещество, присутствующее в небольшом количестве оставшегося растворителя), в этом случае твердые вещества выделяли, как описано в данном документе.

[00593] *Оценка растворимости*: аликвоты различных растворителей добавляли к измеренным количествам Соединения 1 при помешивании (обычно с применением ультразвука) при указанных температурах до достижения полного растворения по результатам визуального наблюдения. Если растворение произошло после добавления первой аликвоты, значения указаны как «>». Если растворение не произошло, значения указаны как «<».

[00594] *Оценка растворимости в воде*: аликвоты воды добавляли к измеренным количествам различных солей Соединения 1 при обработке ультразвуком.

[00595] *Эксперименты с суспензией*: насыщенные растворы Соединения 1 и различных кофомеров получали в различных растворителях и смесях растворителей. Смеси перемешивали при температуре окружающей среды и повышенных температурах в течение указанного периода времени. Твердые вещества собирали указанным способом и при необходимости применяли дополнительные способы кристаллизации.

[00596] *Удаление растворителя в вакуумной печи*: соли Соединения 1, которые, которые были определены как сольваты различными аналитическими методами, подвергали попытке десольватации. Образцы помещали в вакуумную печь при температурах в диапазоне от температуры окружающей среды до 80°C на определенный период времени. Образцы анализировали с помощью РПД и/или ТГА для определения успешности десольватации.

[00597] *Диффузия пара*: концентрированные растворы получали в различных растворителях и, обычно, фильтровали через 0,2-мкм нейлоновый или ПТФЭ фильтр. Отфильтрованный раствор дозировали в небольшой флакон, который затем помещали внутрь большего флакона, содержащего антирастворитель. Небольшой флакон оставляли незакрытым, а больший флакон закрывали для обеспечения диффузии пара. Любые присутствующие твердые вещества выделяли, как описано в данном документе.

[00598] *Напряжение пара*: выбранные твердые вещества переносили в небольшой флакон, который затем помещали внутрь большего флакона, содержащего растворитель. Небольшой флакон оставляли незакрытым, а больший флакон закрывали для обеспечения напряжения пара при указанной температуре.

[00599] Кофомер означает одно или несколько фармацевтически приемлемых оснований и/или фармацевтически приемлемых кислот, раскрытых в данном документе в ассоциации с Соединением 1. В контексте данного документа иллюстративные кофомеры включают бензенсульфоновую кислоту, бензойную кислоту, камфорсульфоновую кислоту, лимонную кислоту, этансульфоновую кислоту, HBr, молочную кислоту, яблочную кислоту, малеиновую кислоту, метансульфоновую кислоту, щавелевую кислоту, пропионовую кислоту, янтарную кислоту, серную кислоту, винную кислоту и толуолсульфоновую кислоту.

[00600] **Инструментальные методики**

[00601] *Дифференциальная сканирующая калориметрия (ДСК)*: ДСК осуществляли с использованием дифференциального сканирующего калориметра Mettler-Toledo DSC3+. Калибровку температуры осуществляли с использованием адамантана, фенилсалицилата, индия, олова и цинка. Образец помещали в герметично запечатанный или открытый алюминиевый тигель для ДСК, и вес точно записывали. Взвешенный алюминиевый тигель, имеющий форму тигля для образца, помещали на референтную сторону ячейки. Образцы анализировали при температуре от -30 до 250°C с нарастающей скоростью

10°C/мин. Несмотря на то, что термограммы построены по эталонной температуре (ось x), результаты представлены в соответствии с температурами образца.

[00602] *Динамическая Сорбция Паров (ДСП)*

[00603] a. VTI: Данные автоматической сорбции паров (СП) собирают на анализаторе сорбции паров VTI SGA-100. NaCl и ПВП применяли в качестве калибровочных стандартов. Перед анализом образцы сушили. Данные сорбции и десорбции собирали при относительной влажности в диапазоне от 5% до 95% с шагом 10% при продувке азотом. Критерий равновесия, применяемый для анализа, заключался в изменении веса менее 0,0100% за 5 минут с максимальным временем уравновешивания 3 часа. Данные не корректировали на исходную влажность образцов.

[00604] b. Intrinsic: Данные автоматической сорбции паров (СП) получали на приборе Surface Measurement System DVS Intrinsic. Перед анализом образцы не сушили. Данные сорбции и десорбции собирали при относительной влажности в диапазоне от 5% до 95% с шагом 10% при продувке азотом. Критерий равновесия, применяемый для анализа, заключался в изменении веса менее 0,0100% за 5 минут с максимальным временем уравновешивания 3 часа. Данные не корректировали на исходную влажность образцов.

[00605] *Высокотемпературная микроскопия (HSM)*: высокотемпературную микроскопию выполняли с использованием нагревательного столика Linkam (FTIR 600), установленного на микроскопе Leica DM LP, оснащенном цветной цифровой камерой SPOT Insight™. Калибровку температуры проводили с использованием стандартов точки плавления USP. Образцы помещали на покровное стекло, а второе покровное стекло помещали поверх образца. По мере нагревания столика каждый образец визуально наблюдали с помощью 20x объектива с использованием скрещенных поляризаторов и компенсатора красного первого порядка. Изображения получали с помощью программного обеспечения SPOT (версия 4.5.9).

[00606] *Оптическая микроскопия*: образцы наблюдали под оптическим микроскопом Motic или Wolfe со скрещенными поляризаторами или под стереомикроскопом Leica с компенсатором красного первого порядка со скрещенными поляризаторами.

[00607] *Определение pKa и logP*: определение pKa и logP осуществляли посредством Pion Inc./Sirius Analytical Instruments Ltd. in East Sussex, United Kingdom.

[00608] *Спектроскопия раствора протонным ядерным магнитным резонансом (^{1}H ЯМР)*: Спектр ^{1}H ЯМР раствора получали посредством Spectral Data Services of Champaign, IL. Образцы готовили путем растворения приблизительно 5-10 мг образца в ДМСО-d_6. Параметры обработки данных отображаются на первой странице каждого спектра в разделе «Данные» этого отчета.

[00609] *Термогравиметрический анализ (ТГА)*: термогравиметрические анализы осуществляли с использованием анализатора Mettler Toledo TGA/DSC3+. Калибровку температуры осуществляли с использованием фенилсалицилата, индия, олова и цинка.

Образец помещали в алюминиевый тигель. Открытый тигель вставляли в печь ТГ. Печь нагревали в атмосфере азота. Каждый образец нагревали от температуры окружающей среды до 350°C со скоростью изменения температуры 2, 5 или 10°C/мин. Хотя термограммы строятся по температуре эталона (ось x), результаты представлены в соответствии с температурой образцов.

[00610] *Рентгеновская порошковая дифракция (РПД)*

[00611] a. *Отображение*: дифрактограммы РПД получали с помощью дифрактометра PANalytical X'Pert PRO MPD с использованием падающего пучка излучения Cu Kα, полученного с помощью длиннофокусного источника и никелевого фильтра при комнатной температуре (298 Кельвина). Дифрактометр сконфигурирован с использованием симметричной геометрии Брэгга-Брентано. Перед анализом был проанализирован образец кремния (NIST SRM 640e), чтобы убедиться, что наблюдаемое положение пика Si 111 соответствует положению, сертифицированному NIST. Пробу образца помещали в лунку. Антирассеивающие щели (SS) использовали для сведения к минимуму фона, создаваемого воздухом. Щели Соллера для падающего и дифрагированного лучей использовали для минимизации расширения вследствие осевого расхождения. Дифрактограммы получали с помощью сканирующего позиционно-чувствительного детектора (X'Celerator), расположенного на расстоянии 240 мм от образца, и программного обеспечения Data Collector v. 2.2b. Параметры обработки данных для каждой дифракторгаммы отображены над изображением в разделе «Данные» этого отчета, включая щель расходимости (DS) и падающий пучок SS.

[00612] b. *Пропускание*: дифрактограммы РПД получали с помощью диффрактометра PANalytical X'Pert PRO MPD с использованием падающего пучка излучения Cu, полученного с использованием длиннофокусного источника Optix при комнатной температуре (298 Кельвина) Эллиптически градуированное многослойное зеркало использовали для фокусировки рентгеновского излучения Cu Kα через образец 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 помещали между пленками толщиной 3 мкм и анализировали в геометрии пропускания. Для минимизации фона, создаваемого воздухом, использовали ограничитель луча, короткий удлинитель, предотвращающий рассеивание и режущую кромку, предотвращающую рассеяние. Щели Соллера для падающего и дифрагированного лучей использовали для минимизации расширения вследствие осевого расхождения. Дифрактограммы получали с помощью сканирующего позиционно-чувствительного детектора (X'Celerator), расположенного на расстоянии 240 мм от образца, и программного обеспечения Data Collector v. 2.2b. Параметры обработки данных для каждой дифракторгаммы отображены над изображением в разделе «Данные» этого отчета, включая щель расходимости (DS) перед зеркалом.

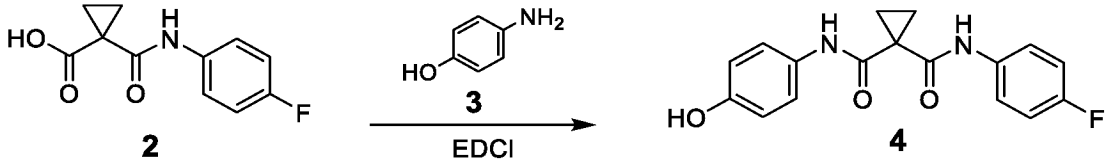
[00613] **Индексирование РПД**

[00614] Индексирование и уточнение структуры являются вычислительными исследованиями. В пределах фигуры, относящейся к данной индексированной дифрактограмме РПД соответствие между разрешенными положениями пиков, отмеченными штрихами, и наблюдаемыми пиками указывают на надлежащий выбор элементарной ячейки. Успешное индексирование дифрактограммы указывает на то, что образец состоит в основном из монокристаллической фазы, если не указано иное. Пространственные группы, соответствующие назначенному символу экстинкции, параметры элементарной ячейки и производные величины приведены в таблицах.

[00615] **Примеры**

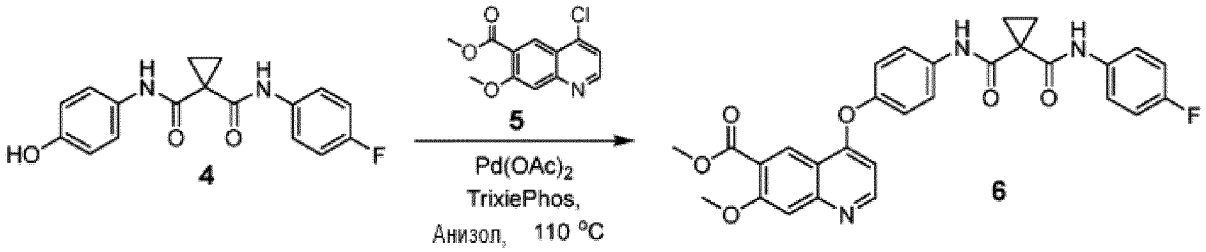
[00616] **Подготовительный пример 1: синтез Соединения 1**

[00617] ЭТАП 1: N-(4-фторфенил)-N-(4-гидроксифенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид (4):



[00618] К раствору Соединения 2 (10 г, 44,80 ммоль, 1 экв.) и Соединения 3 (5,87 г, 53,8 ммоль, 1,2 экв.) в диметилацетамиде (ДМА) (60 мл) добавляли 3-(этилиминометиленамино)-N, N-диметил-пропан-1-амин гидрохлорид (EDCI) (10,31 г, 53,8 ммоль, 1,2 экв.). Смесь интенсивно перемешивали при 20°C до завершения реакции. Смесь выливали в водный (водн.) насыщенный $NaHCO_3$ (400 мл) и экстрагировали EtOAc (4×100 мл). Объединенные органические фазы промывали водным насыщенным NaCl (100 мл), высушивали над безводным (безводн.) Na_2SO_4 и концентрировали. Получали Соединение 4 (21 г, неочищенное) (50% чистоты), ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,16 (br s, 1H), 9,72 (br s, 1H), 7,61 (dd, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,13 (t, 2H) 6,68 (d, 2H), 1,42 (s, 4H); MS (EI) для $C_{17}H_{15}FN_2O_3$, обнаруженное значение 314,9 (MH+).

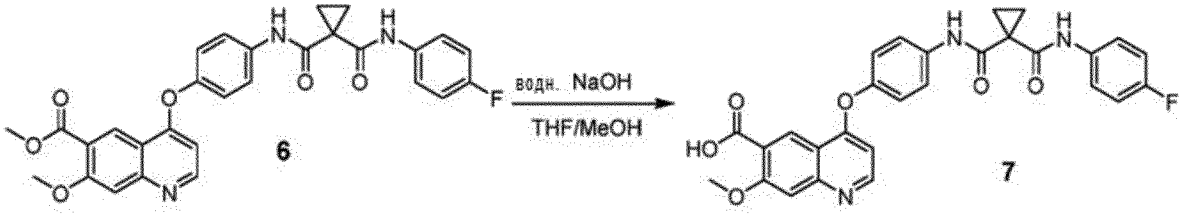
[00619] ЭТАП 2: Метил 4-[4-[[1-[(4-фторфенил)карбамоил]циклопропан-карбонил]амино]феноксиj-7-метоксихинолин-6-карбоксилат (6):



[00620] Смесь Соединения 4 (5,99 г, 9,5 ммоль, 1,2 экв.), Соединения 5 (2 г, 8,0 ммоль, 1,0 экв.), $Pd(OAc)_2$ (89 мг, 397,4 мкмоль, 0,05 экв.), *рац*-2-(Ди-*трет*-бутилфосфино)-1,1′-бинафтил (TrixiePhos, 316,71 мг, 794,7 мкмоль, 0,1 экв.) , и K_3PO_4 (2,53 г, 11,9 ммоль, 1,5 экв.) в анизоле (50 мл) перемешивали при 110°C в течение 2 часов (ч) в атмосфере азота. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали

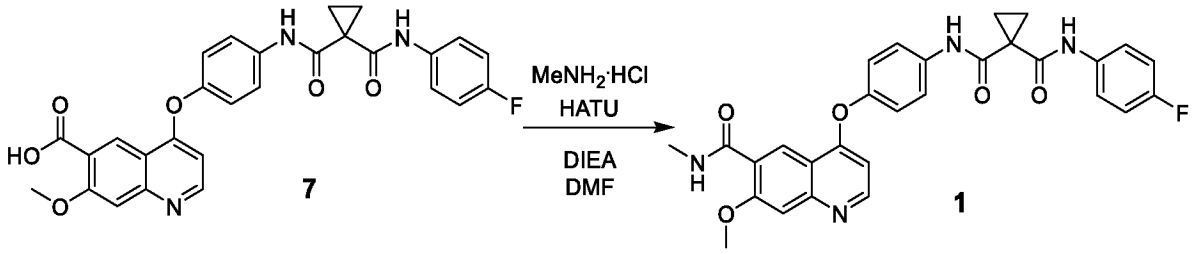
флэш-хроматографией на силикагеле (1:1 пертолейный эфир:EtOAc до 20:1 EtOAc:MeOH). Получали Соединение 6 (2,6 г, выход 61,8%), ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,38 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,63 (d, 2H), 7,64 (d, 2H), 7,54-7,41 (m, 3H), 7,18 (d, 2H), 7,09-7,01 (m, 2H), 6,43 (d, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 1,78-1,72 (m, 2H), 1,69-1,63 (m, 2H); MS (EI) для $C_{29}H_{24}FN_3O_6$, обнаруженное значение 530,0 (MH+).

[00621] ЭТАП 3: 4-[4-[[1-[(4-фторфенил)карбамоил]циклопропан-карбонил]амино]феноксиj-7-метоксихинолин-6-карбоновая кислота (7)



[00622] К раствору Соединения 6 (1,8 г, 3,4 ммоль, 1 экв.) в тетрагидрофуране (ТГФ) (15 мл) и MeOH (15 мл) добавляли 2 М водного NaOH (7 мл, 4,1 экв.). Смесь перемешивали при 6-13°C в течение 4 часов. Смесь доводили до pH приблизительно 8 с помощью 1 М водного HCl и концентрировали для удаления растворителя. Добавляли воду (50 мл), и смесь доводили до pH приблизительно 6 с помощью 1 М водного HCl. Полученный осадок фильтровали, промывали водой (2 × 10 мл) и сушили в вакууме. Получали Соединение 7 (1,7 г, выход 97,0%), ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,22 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,64 (dd, 2H) 7,47 (s, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,15 (t, 2H), 6,45 (d, 1H), 3,96 (s, 3H), 1,47 (s, 4H); MS (EI) для $C_{28}H_{22}FN_3O_6$, обнаруженное значение 516,1 (MH+).

[00623] ЭТАП 4: 1-N'-(4-Фторфенил)-1-N-[4-[7-метокси-6-(метилкарбамоил)хинолин-4-ил]оксифенил]циклопропан-1,1-дикарбоксамид (1)



[00624] Раствор Соединения **7** (300 мг, 582,0 мкмоль, 1 экв.), HATU (332 мг, 873,2 мкмоль, 1,5 экв.) и DIEA (301 мг, 2,3 ммоль, 406 мкл, 4 экв.) в ДМФ (10 мл) перемешивали при 6-10°C в течение 1 часа. Добавляли метанамина гидрохлорид (79 мг, 1,2 ммоль, 2,0 экв.), и смесь перемешивали при 6-10°C в течение 17 часов. Смесь фильтровали и полученный фильтрат очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150 мм*25 мм*5 мкм, градиент: 33-63% ацетонитрила в 10 мМ водного NH_4HCO_3, скорость потока: 25 мл/мин.). Получали Соединение **1** (105,4 мг, выход 34,3%), ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,20 (s, 1H), 10,06 (s, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,42-8,33 (m, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,68-7,61 (m, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,19-7,11 (m, 2H), 6,46 (d, 1H),

4,02 (s, 3H), 2,84 (d, 3H) 1,47 (s, 4H); MS (EI) для $C_{29}H_{25}FN_4O_5$, обнаруженное значение 529,1 (MH+).

[00625] **Пример 1: Получение формы A безилата Соединения 1**

[00626] К Соединению 1 добавляли один молярный эквивалент бензолсульфоновой кислоты в горячем ацетоне. Затем полученную суспензию перемешивали при ~ 50°C в течение 3 дней. Твердые вещества собирали фильтрацией при избыточном давлении.

[00627] **Пример 2: Получение формы B безилата Соединения 1**

[00628] Форму A безилата Соединения 1 помещали в вакуум при 80 °C на 1 день с получением смеси формы A безилата Соединения 1 и Формы B безилата Соединения 1.

[00629] **Пример 3: Получение формы A бензоата Соединения 1**

[00630] К одному молярному эквиваленту бензойной кислоты и Соединения 1 добавляли горячий метанол. Полученный раствор перемешивали при ~60°C в течение 20 минут. Затем раствор резко охлаждали до -20°C и оставляли на 1 день. Твердые вещества отфильтровывали вакуумной фильтрацией.

[00631] **Пример 4: Получение формы A камзилата Соединения 1**

[00632] К Соединению 1 добавляли один молярный эквивалент камфорсульфоновой кислоты в горячем ацетоне. Затем полученный раствор перемешивали при ~50°C в течение 3 дней. Твердые вещества собирали фильтрацией при избыточном давлении.

[00633] **Пример 5: Получение формы B камзилата Соединения 1**

[00634] Форму A камзилата Соединения 1 помещали в вакуум при 80°C на 1 день с получением формы B камзилата Соединения 1.

[00635] **Пример 6: Получение формы A цитрата Соединения 1**

[00636] К Соединению 1 добавляли один молярный эквивалент лимонной кислоты в ацетоне. Затем полученный раствор перемешивали при ~50°C в течение 4 дней. Затем смесь медленно охлаждали до комнатной температуры в течение 2 часов, добавляли 3 мл ацетона и раствор перемешивали в течение дополнительных суток при комнатной температуре. Твердые вещества собирали фильтрацией при избыточном давлении.

[00637] **Пример 7: Получение формы B цитрата Соединения 1**

[00638] К Соединению 1 добавляли два молярных эквивалента лимонной кислоты в ацетоне. Затем полученный раствор перемешивали при ~50°C в течение 6 дней. Твердые вещества собирали фильтрацией горячего раствора при избыточном давлении.

[00639] **Пример 8: Получение формы A эзилата Соединения 1**

[00640] К Соединению 1 добавляли один молярный эквивалент этансульфоновой кислоты в горячем ацетоне. Затем полученный раствор перемешивали при ~50°C в течение 3 дней. Твердые вещества собирали фильтрацией при избыточном давлении.

[00641] **Пример 9: Получение формы B эзилата Соединения 1**

[00642] Форму A эзилата Соединения 1 помещали в вакуум при 80°C на 1 день с получением формы B эзилата Соединения 1.

[00643] **Пример 10: Получение HBr-формы A Соединения 1**

[00644] К суспензии Соединения 1 в горячем ацетоне добавляли один молярный эквивалент бромистоводородной кислоты. Затем полученный раствор перемешивали при ~50°C в течение 3 дней. Твердые вещества собирали фильтрацией при избыточном давлении.

[00645] **Пример 11: Получение HBr-формы B Соединения 1**

[00646] К суспензии Соединения 1 в горячем МЭК добавляли один молярный эквивалент бромистоводородной кислоты. Затем полученный раствор перемешивали при ~55°C в течение 1 дня. Затем раствор медленно охлаждали.

[00647] **Пример 12: Получение формы A лактата Соединения 1**

[00648] К суспензии Соединения 1 в горячем ацетоне добавляли один молярный эквивалент молочной кислоты. Затем полученный раствор перемешивали при ~50°C в течение 3 дней. Твердые вещества собирали фильтрацией при избыточном давлении.

[00649] **Пример 13A: Получение формы A малата Соединения 1**

[00650] К Соединению 1 добавляли один молярный эквивалент яблочной кислоты в ацетоне. Полученный раствор затем перемешивали при ~50°C в течение 4 дней, медленно охлаждали до комнатной температуры в течение 2 часов, разбавляли 3 мл ацетона и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 дня. Твердые вещества собирали фильтрацией при избыточном давлении.

[00651] **Пример 13B: Получение формы A малата Соединения 1**

[00652] К Соединению 1 добавляли два молярных эквивалента яблочной кислоты в ацетоне. Затем полученный раствор перемешивали при ~50°C в течение 6 дней. Твердые вещества собирали фильтрацией горячего раствора при избыточном давлении.

[00653] **Пример 14A: Получение формы A малеата Соединения 1**

[00654] Один молярный эквивалент водного раствора малеиновой кислоты добавляли к суспензии Соединения 1 в МЭК с получением в результате раствора вода/МЭК 1:7. Полученный раствор затем перемешивали при ~55°C в течение от 5 минут до 1 дня, медленно охлаждали и частично выпаривали растворитель (FE).

[00655] **Пример 14B: Получение формы A малеата Соединения 1**

[00656] К Соединению 1 добавляли два молярных эквивалента малеиновой кислоты в горячем ацетоне. Затем полученный раствор перемешивали при ~50°C в течение 1 дня, а затем раствор быстро охлаждали до комнатной температуры. Твердые вещества собирали фильтрацией горячего раствора при избыточном давлении.

[00657] **Пример 15: Получение формы B малеата Соединения 1**

[00658] (в увеличенном масштабе) Два молярных эквивалента малеиновой кислоты и Соединения 1 суспендировали в горячем ацетоне при ~ 50°C с затравочными кристаллами в течение 2 дней. Твердые вещества собирали вакуумной фильтрацией с получением смеси форм A и B малеата Соединения 1.

[00659] **Пример 16: Получение формы A мезилата Соединения 1**

[00660] К суспензии Соединения 1 в ТГФ добавляли один молярный эквивалент метансульфоновой кислоты при комнатной температуре. Суспензию перемешивали при

комнатной температуре в течение 3 дней, и твердые вещества собирали фильтрацией при избыточном давлении.

[00661] **Пример 17: Получение формы B мезилата Соединения 1**

[00662] К суспензии Соединения 1 в хлороформе добавляли один молярный эквивалент метансульфоновой кислоты. Затем суспензию перемешивали при ~50°C в течение 3 дней. Раствор затем медленно охлаждали до комнатной температуры. Добавляли гептан так, чтобы конечный раствор имел соотношение хлороформа к гептану около 8:1, и раствор перемешивали в течение 5 часов. Твердые вещества собирали фильтрацией при избыточном давлении.

[00663] **Пример 18: Получение формы C мезилата Соединения 1**

[00664] К раствору Соединения 1 в метаноле добавляли один молярный эквивалент метансульфоновой кислоты при ~60 °C. Затем раствор резко охлаждали до -20°C и оставляли отстояться на 2 дня. Растворитель частично выпаривали и добавляли MTBE, так чтобы конечный раствор имел соотношение метанола к MTBE около 2:5, и раствор перемешивали в течение 5 часов. Твердые вещества собирали фильтрацией при избыточном давлении.

[00665] **Пример 19: Получение формы A оксалата Соединения 1**

[00666] К Соединению 1 добавляли один молярный эквивалент щавелевой кислоты в горячем ацетоне. Полученный раствор затем перемешивали при ~50°C в течение 3 дней. Твердые вещества собирали фильтрацией при избыточном давлении.

[00667] **Пример 20: Получение формы B оксалата Соединения 1**

[00668] Один молярный эквивалент водного раствора щавелевой кислоты при 55°C добавляли к суспензии Соединения 1 в МЭК, с получением в результате раствора вода/МЭК 1:7. Полученный раствор затем перемешивали при ~55°C в течение 1 дня, медленно охлаждали и частично выпаривали растворитель (FE).

[00669] **Пример 21: Получение формы C оксалата Соединения 1**

[00670] К Соединению 1 добавляли один молярный эквивалент щавелевой кислоты в ТФЭ при 55 °C. Полученный раствор затем медленно охлаждали до комнатной температуры в течение 1 дня, помещали в холодильник при 2-8°C на 2 часа, а затем помещали в морозильник при -20°C на 6 дней. Затем раствор резко осаждали 1 объемом MTBE, перемешивали при комнатной температуре в течение 1 дня и фильтровали фильтрацией при избыточном давлением.

[00671] **Пример 22: Получение формы A пропионата Соединения 1**

[00672] К Соединению 1 в горячем ацетоне добавляли один молярный эквивалент пропионовой кислоты. Затем полученный раствор перемешивали при ~50°C в течение 3 дней. Твердые вещества собирали фильтрацией при избыточном давлении.

[00673] **Пример 23A: Получение формы A сукцината Соединения 1**

[00674] К Соединению 1 в ацетоне добавляли один молярный эквивалент янтарной кислоты. Полученный раствор затем перемешивали при ~ 50°C в течение 4 дней, затем

медленно охлаждали до комнатной температуры и перемешивали еще день. Твердые вещества собирали фильтрацией при избыточном давлении.

[00675] **Пример 23B: Получение формы A сукцината Соединения 1**

[00676] К Соединению 1 в ацетоне добавляли два молярных эквивалента янтарной кислоты. Затем полученный раствор перемешивали при ~50°C в течение 6 дней. Твердые вещества собирали фильтрацией при избыточном давлении.

[00677] **Пример 24: Получение формы A сульфата Соединения 1**

[00678] К суспензии Соединения 1 в ТГФ добавляли один молярный эквивалент серной кислоты. Затем полученный раствор перемешивали при комнатная температура в течение 3 дней. Твердые вещества собирали фильтрацией при избыточном давлении.

[00679] **Пример 25: Получение формы B сульфата Соединения 1**

[00680] К Соединению 1 в метаноле добавляли один молярный эквивалент серной кислоты при ~60 °C. Затем полученный раствор резко охлаждали до -20°C и оставляли отстояться на 2 дня. Затем растворитель выпаривали (FE) с получением указанной в заголовке формы.

[00681] **Пример 26: Получение формы C сульфата Соединения 1**

[00682] К Соединению 1 в хлороформе добавляли один молярный эквивалент серной кислоты, и полученный раствор перемешивали при ~50°C в течение 3 дней. Затем полученный раствор медленно охлаждали до комнатной температуры и оставляли отстояться на 1 день. Твердые вещества собирали фильтрацией при избыточном давлении.

[00683] **Пример 27: Получение формы A тартрата Соединения 1**

[00684] К Соединению 1 в ТГФ добавляли один молярный эквивалент L-винной кислоты, и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. Твердые вещества собирали фильтрацией при избыточном давлении.

[00685] **Пример 28: Получение формы B гемитартрата Соединения 1**

[00686] К Соединению 1 в ацетоне добавляли один молярный эквивалент L-винной кислоты, и полученный раствор перемешивали при ~50°C в течение 34 дней. Затем полученный раствор медленно охлаждали до комнатной температуры и оставляли отстояться на 1 день. Твердые вещества собирали фильтрацией при избыточном давлении.

[00687] **Пример 29: Получение формы A тозилата Соединения 1**

[00688] К Соединению 1 в ацетоне добавляли один молярный эквивалент п-толуолсульфоновой кислоты, и полученный раствор перемешивали при ~50°C в течение 3 дней. Твердые вещества собирали фильтрацией при избыточном давлении.

[00689] **Пример 30: Получение формы B тозилата Соединения 1**

[00690] (в увеличенном масштабе) К Соединению 1 в ацетоне при температуре ~50°C добавляли один молярный эквивалент п-толуолсульфоновой кислоты в горячем ацетоне. Затем добавляли затравочные кристаллы, и полученный раствор перемешивали при ~50°C в течение 2 дней.

Другие варианты осуществления

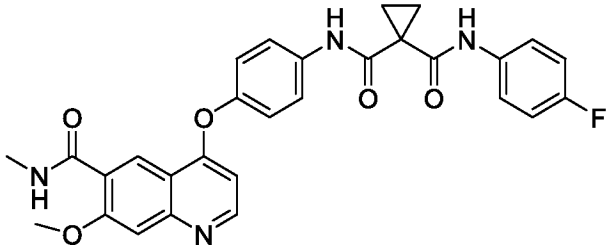
[00691] Вышеизложенное раскрытие было описано более подробно с помощью

иллюстрации и примера с целью ясности и понимания. Изобретение было описано со ссылкой на различные конкретные и предпочтительные варианты осуществления и способы. Однако следует понимать, что могут быть сделаны многие изменения и модификации, оставаясь в пределах сущности и объема изобретения. Для специалиста в данной области техники будет очевидно, что изменения и модификации могут быть осуществлены в рамках объема прилагаемой формулы изобретения. Следовательно, следует понимать, что приведенное выше описание предназначено для иллюстрации, а не для ограничения.

[00692] Таким образом, объем изобретения следует определять не со ссылкой на приведенное выше описание, а со ссылкой на нижеследующую прилагаемую формулу изобретения вместе с полным объемом эквивалентов, на которые она дает право.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Кристаллическая солевая форма Соединения 1



,

Соединение 1

выбрано из группы, состоящей из формы A безилата Соединения 1, формы B безилата Соединения 1, формы A бензоата Соединения 1, формы A камзилата Соединения 1, формы B камзилата Соединения 1, формы A цитрата Соединения 1, формы B цитрата Соединения 1, формы A эзилата Соединения 1, формы B эзилата Соединения 1, HBr-формы A Соединения 1, HBr-формы B Соединения 1, формы A лактата Соединения 1, формы A малата Соединения 1, формы A малеата Соединения 1, формы B малеата Соединения 1, формы A мезилата Соединения 1, формы B мезилата Соединения 1, формы C мезилата Соединения 1, формы A оксалата Соединения 1, формы B оксалата Соединения 1, формы C оксалата соединения 1, формы A пропионата Соединения 1, формы A сукцината Соединения 1, формы A сульфата Соединения 1, формы B сульфата Соединения 1, формы C сульфата Соединения 1, формы A тартрата Соединения 1, формы B гемитартрата Соединения 1, формы C тартрата Соединения 1, формы A тозилата Соединения 1 и формы B тозилата Соединения 1.

2. Кристаллическая солевая форма по п. 1, охарактеризованная как форма A безилата Соединения 1.

3. Кристаллическая солевая форма по любому из пп. 1 или 2, отличающаяся тем, что форма A безилата Соединения 1 характеризуется одним или более пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, где один или более пиков выбраны из 3,78, 7,56, 10,08, 10,42, 11,70, 11,78, 12,00, 12,71, 13,20, 13,92, 14,06, 14,44, 14,93, 15,18, 15,96, 16,21, 16,40, 16,73, 16,86, 17,38, 18,32, 19,07, 20,07, 20,26, 20,51, 20,94, 21,45, 21,60, 22,30, 22,90, 23,05, 23,28, 23,71, 24,28, 24,97, 25,30, 25,69, 26,33, 26,71, 27,29, 27,65, 28,07, 29,22 и 29,50.

4. Кристаллическая солевая форма по любому из пп. 1-3, отличающаяся тем, что форма A безилата Соединения 1 характеризуется одним или более пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, где один или более пиков выбраны из 3,78, 7,56, 10,42, 20,51, 20,94, 21,60 и 25,30.

5. Кристаллическая солевая форма по любому из пп. 1-4, отличающаяся тем, что форма A безилата соединения 1 характеризуется всеми следующими пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, выбранными из 3,78, 7,56, 10,42, 20,51, 20,94, 21,60 и 25,30.

6. Кристаллическая солевая форма по любому из пп. 1-5, отличающаяся тем, что форма A безилата Соединения 1 характеризуется всеми следующими пиками на

дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, выбранными из 3,78, 7,56, 10,08, 10,42, 11,70, 11,78, 12,00, 12,71, 13,20, 13,92, 14,06, 14,44, 14,93, 15,18, 15,96, 16,21, 16,40, 16,73, 16,86, 17,38, 18,32, 19,07, 20,07, 20,26, 20,51, 20,94, 21,45, 21,60, 22,30, 22,90, 23,05, 23,28, 23,71, 24,28, 24,97, 25,30, 25,69, 26,33, 26,71, 27,29, 27,65, 28,07, 29,22 и 29,50.

7. Кристаллическая солевая форма по любому из пп. 1-6, отличающаяся тем, что форма А безилата Соединения 1 характеризуется первой эндотермой при температуре около 144°С и второй эндотермой при температуре около 170°С на термограмме ДСК.

8. Кристаллическая солевая форма по любому из пп. 1-7, отличающаяся тем, что форма А безилата Соединения 1 характеризуется потерей массы около 7,9% в температурном диапазоне 39-177 °С на термограмме ТГА.

9. Кристаллическая солевая форма по п. 1, охарактеризованная как форма В безилата Соединения 1.

10. Кристаллическая солевая форма по п. 9, отличающаяся тем, что форма В безилата Соединения 1 характеризуется дифрактограммой РПД, по существу идентичной представленной на Фигуре 4.

11. Кристаллическая солевая форма по п. 1, охарактеризованная как форма А бензоата Соединения 1.

12. Кристаллическая солевая форма по п. 11, отличающаяся тем, что форма А бензоата Соединения 1 характеризуется дифрактограммой РПД, по существу идентичной представленной на Фигуре 5.

13. Кристаллическая солевая форма по п. 1, охарактеризованная как форма А камзилата Соединения 1.

14. Кристаллическая солевая форма по п. 13, отличающаяся тем, что форма А камзилата Соединения 1 характеризуется одним или более пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, где один или более пиков выбраны из 5,55, 7,90, 8,25, 8,38, 9,55, 9,87, 10,26, 11,12, 11,34, 12,50, 12,94, 13,40, 13,65, 14,79, 15,83, 16,16, 16,41, 16,54, 16,82, 17,10, 17,69, 18,02, 18,22, 18,47, 18,91, 19,10, 19,47, 20,04, 20,87, 21,05 , 22,16, 22,36, 22,93, 23,71, 24,55, 25,33, 26,02, 26,40, 27,09, 27,33, 27,97, 28,32, 28,68 и 28,98.

15. Кристаллическая солевая форма по любому из пп. 13-14, отличающаяся тем, что форма А камзилата Соединения 1 характеризуется одним или более пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, где один или более пиков выбраны из 5,55, 9,87, 10,26, 16,16, 16,82, 20,87, 22,36 и 23,71.

16. Кристаллическая солевая форма по любому из пп. 13-15, отличающаяся тем, что форма А камзилата Соединения 1 характеризуется всеми следующими пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, выбранными из 5,55, 9,87, 10,26, 16,16, 16,82, 20,87, 22,36 и 23,71.

17. Кристаллическая солевая форма по любому из пп. 13-16, отличающаяся тем, что форма А камзилата Соединения 1 характеризуется всеми следующими пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, выбранными из 5,55, 7,90, 8,25, 8,38, 9,55, 9,87, 10,26, 11,12, 11,34, 12,50, 12,94, 13,40, 13,65, 14,79, 15,83, 16,16, 16,41, 16,54, 16,82, 17,10,

17,69, 18,02, 18,22, 18,47, 18,91, 19,10, 19,47, 20,04, 20,87, 21,05, 22,16, 22,36, 22,93, 23,71, 24,55, 25,33, 26,02, 26,40, 27,09, 27,33, 27,97, 28,32, 28,68 и 28,98.

18. Кристаллическая солевая форма по любому из пп. 13-17, отличающаяся тем, что форма А камзилата Соединения 1 характеризуется первой эндотермой при температуре около 110°С и второй эндотермой при температуре около 174°С на термограмме ДСК.

19. Кристаллическая солевая форма по любому из пп. 13-18, отличающаяся тем, что форма А камзилата Соединения 1 характеризуется потерей массы около 5,9% в температурном диапазоне 38-170 °С на термограмме ТГА.

20. Кристаллическая солевая форма по п. 1, охарактеризованная как форма В камзилата Соединения 1.

21. Кристаллическая солевая форма по п. 20, отличающаяся тем, что форма В камзилата Соединения 1 характеризуется одним или более пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, где один или более пиков выбраны из 5,25, 8,32, 8,51, 8,76, 9,05, 9,58, 9,88, 10,00, 10,52, 10,80, 11,06, 11,96, 12,24, 12,58, 13,98, 15,62, 15,81, 16,15, 16,70, 17,12, 17,42, 17,71, 18,41, 19,37, 19,55, 20,63, 21,13, 21,56, 21,89, 22,50, 23,04, 24,43, 26,08, 27,07, 27,97, 28,22 и 28,73.

22. Кристаллическая солевая форма по любому из пп. 20-21, отличающаяся тем, что форма В камзилата Соединения 1 характеризуется одним или более пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, где один или более пиков выбраны из 5,25, 10,52, 16,15, 21,13, 21,56 и 21,89.

23. Кристаллическая солевая форма по любому из пп. 20-22, отличающаяся тем, что форма В камзилата Соединения 1 характеризуется всеми следующими пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, выбранными из 5,25, 10,52, 16,15, 21,13, 21,56 и 21,89.

24. Кристаллическая солевая форма по любому из пп. 20-23, отличающаяся тем, что форма В камзилата Соединения 1 характеризуется всеми следующими пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, выбранными из 5,25, 8,32, 8,51, 8,76, 9,05, 9,58, 9,88, 10,00, 10,52, 10,80, 11,06, 11,96, 12,24, 12,58, 13,98, 15,62, 15,81, 16,15, 16,70, 17,12, 17,42, 17,71, 18,41, 19,37, 19,55, 20,63, 21,13, 21,56, 21,89, 22,50, 23,04, 24,43, 26,08, 27,07, 27,97, 28,22 и 28,73.

25. Кристаллическая солевая форма по п. 1, охарактеризованная как форма А цитрата Соединения 1.

26. Кристаллическая солевая форма по п. 25, отличающаяся тем, что форма А цитрата Соединения 1 характеризуется дифрактограммой РПД, по существу идентичной представленной на Фигуре 10.

27. Кристаллическая солевая форма по п. 1, охарактеризованная как форма В цитрата Соединения 1.

28. Кристаллическая солевая форма по п. 27, отличающаяся тем, что форма В цитрата Соединения 1 характеризуется одним или более пиками на дифрактограмме РПД

по шкале 2 тета, где один или более пиков выбраны из 4,58, 5,95, 7,61, 8,88, 9,19, 9,94, 11,93, 13,26, 13,79, 14,29, 14,68, 15,26, 15,95, 16,64, 17,11, 17,87, 18,21, 18,43, 18,90, 19,36, 19,67, 20,14, 20,57, 21,47, 22,30, 22,64, 23,06, 23,80, 24,25, 24,55 , 24,81, 25,10, 25,45, 25,54, 25,85, 26,35, 26,51, 26,83, 27,16, 27,57, 27,85, 28,08 и 28,47.

29. Кристаллическая солевая форма по любому из пп. 27-28, отличающаяся тем, что форма B цитрата Соединения 1 характеризуется одним или более пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, где один или более пиков выбраны из 4,58, 5,95, 8,88, 11,93, 13,79, 14,29, 16,64, 18,90, 21,47, 23,80, 24,25 и 25,85.

30. Кристаллическая солевая форма по любому из пп. 27-29, отличающаяся тем, что форма B цитрата Соединения 1 характеризуется всеми следующими пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, выбранными из 4,58, 5,95, 8,88, 11,93, 13,79, 14,29, 16,64, 18,90, 21,47, 23,80, 24,25 и 25,85.

31. Кристаллическая солевая форма по любому из пп. 27-30, отличающаяся тем, что форма B цитрата Соединения 1 характеризуется всеми следующими пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, выбранными из 4,58, 5,95, 7,61, 8,88, 9,19, 9,94, 11,93, 13,26, 13,79, 14,29, 14,68, 15,26, 15,95, 16,64, 17,11, 17,87, 18,21, 18,43, 18,90, 19,36, 19,67, 20,14, 20,57, 21,47, 22,30, 22,64, 23,06, 23,80, 24,25, 24,55, 24,81, 25,10, 25,45, 25,54, 25,85, 26,35, 26,51, 26,83, 27,16, 27,57, 27,85, 28,08 и 28,47.

32. Кристаллическая солевая форма по любому из пп. 27-31, отличающаяся тем, что форма B цитрата Соединения 1 характеризуется эндотермой с начальной температурой около 175°C на термограмме ДСК.

33. Кристаллическая солевая форма по любому из пп. 27-32, отличающаяся тем, что форма B цитрата Соединения 1 характеризуется потерей веса, начинающейся при температуре около 159°C и заканчивающейся при около 220°C на термограмме ТГА.

34. Кристаллическая солевая форма по любому из пп. 27-33, отличающаяся тем, что форма B цитрата Соединения 1 характеризуется увеличением на около 4,1% масс., как измерено с помощью ДСП, при переносе из среды с относительной влажностью 5% в среду с относительной влажностью 95%.

35. Кристаллическая солевая форма по п. 1, охарактеризованная как форма A эзилата Соединения 1.

36. Кристаллическая солевая форма по п. 35, отличающаяся тем, что форма A эзилата Соединения 1 характеризуется одним или более пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, где один или более пиков выбраны из 3,97, 7,95, 9,89, 10,62, 10,92, 11,03, 11,34, 11,77, 12,03, 12,53, 12,71, 13,27, 14,00, 14,70, 15,08, 15,94, 16,17, 16,92, 17,01, 17,19, 17,35, 17,61, 18,15, 18,76, 19,03, 19,66, 19,89, 20,26, 20,65, 20,78, 21,44, 22,08, 23,14, 23,27, 23,99, 24,32, 25,43, 25,66, 25,85, 26,52, 26,87, 27,61, 27,96, 28,18, 28,40 и 28,91.

37. Кристаллическая солевая форма по любому из пп. 35-36, отличающаяся тем, что форма A эзилата Соединения 1 характеризуется одним или более пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, где один или более пиков выбраны из 3,97, 7,95, 9,89, 10,62, 13,27, 15,08, 16,17, 16,92, 17,01, 20,65, 20,78, 21,44, 22,08, 23,99, 25,43 и 26,52.

38. Кристаллическая солевая форма по любому из пп. 35-37, отличающаяся тем, что форма А эзилата Соединения 1 характеризуется всеми следующими пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, выбранными из 3,97, 7,95, 9,89, 10,62, 13,27, 15,08, 16,17, 16,92, 17,01, 20,65, 20,78, 21,44, 22,08, 23,99, 25,43 и 26,52.

39. Кристаллическая солевая форма по любому из пп. 35-38, отличающаяся тем, что форма А эзилата Соединения 1 характеризуется всеми следующими пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, выбранными из 3,97, 7,95, 9,89, 10,62, 10,92, 11,03, 11,34, 11,77, 12,03, 12,53, 12,71, 13,27, 14,00, 14,70, 15,08, 15,94, 16,17, 16,92, 17,01, 17,19, 17,35, 17,61, 18,15, 18,76, 19,03, 19,66, 19,89, 20,26, 20,65, 20,78, 21,44, 22,08, 23,14, 23,27, 23,99, 24,32, 25,43, 25,66, 25,85, 26,52, 26,87, 27,61, 27,96, 28,18, 28,40 и 28,91.

40. Кристаллическая солевая форма по любому из пп. 35-39, отличающаяся тем, что форма А эзилата Соединения 1 характеризуется первой эндотермой при температуре около 69 °С, второй эндотермой при температуре около 156°С и третьей эндотермой при температуре около 190 °С на термограмме ДСК.

41. Кристаллическая солевая форма по любому из пп. 35-40, отличающаяся тем, что форма А эзилата Соединения 1 характеризуется потерей массы около 8,5% масс. в температурном диапазоне 38-188°С на термограмме ТГА.

42. Кристаллическая солевая форма по п. 1, охарактеризованная как форма В эзилата Соединения 1.

43. Кристаллическая солевая форма по п. 42, отличающаяся тем, что форма В эзилата Соединения 1 характеризуется дифрактограммой РПД, по существу идентичной представленной на Фигуре 18.

44. Кристаллическая солевая форма по п. 1, охарактеризованная как HBr-форма А Соединения 1.

45. Кристаллическая солевая форма по п. 44, отличающаяся тем, что HBr-форма А Соединения 1 характеризуется дифрактограммой РПД, по существу идентичной представленной на Фигуре 19.

46. Кристаллическая солевая форма по п. 1, охарактеризованная как HBr-форма В Соединения 1.

47. Кристаллическая солевая форма по п. 46, отличающаяся тем, что HBr-форма В Соединения 1 характеризуется одним или более пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, где один или более пиков выбраны из 5,26, 8,29, 9,75, 9,91, 10,56, 10,72, 12,25, 12,50, 12,75, 13,31, 13,54, 14,11, 14,72, 14,89, 15,87, 16,29, 16,50, 17,36, 17,78, 18,09, 18,44, 18,75, 19,12, 19,24, 19,56, 19,92, 20,40, 20,55, 20,69, 21,18, 22,09, 22,64, 23,24, 24,56, 25,80, 26,52, 27,23, 27,43, 28,13, 28,46, 28,76, 29,08, 29,66 и 30,07.

48. Кристаллическая солевая форма по любому из пп. 46-47, отличающаяся тем, что HBr-форма В Соединения 1 характеризуется одним или более пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, где один или более пиков выбраны из 5,26, 9,91, 10,72, 20,55, 20,69, 21,18, 22,09, 23,24, 24,56 и 25,80.

49. Кристаллическая солевая форма по любому из пп. 46-48, отличающаяся тем,

что HBr-форма B Соединения 1 характеризуется всеми следующими пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, выбранными из 5,26, 9,91, 10,72, 20,55, 20,69, 21,18, 22,09, 23,24, 24,56 и 25,80.

50. Кристаллическая солевая форма по любому из пп. 46-49, отличающаяся тем, что HBr-форма B Соединения 1 характеризуется всеми следующими пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, выбранными из 5,26, 8,29, 9,75, 9,91, 10,56, 10,72, 12,25, 12,50, 12,75, 13,31, 13,54, 14,11, 14,72, 14,89, 15,87, 16,29, 16,50, 17,36, 17,78, 18,09, 18,44, 18,75, 19,12, 19,24, 19,56, 19,92, 20,40, 20,55, 20,69, 21,18, 22,09, 22,64, 23,24, 24,56, 25,80, 26,52, 27,23, 27,43, 28,13, 28,46, 28,76, 29,08, 29,66 и 30,07.

51. Кристаллическая солевая форма по п. 1, охарактеризованная как форма A лактата Соединения 1.

52. Кристаллическая солевая форма по п. 51, отличающаяся тем, что форма A лактата Соединения 1 характеризуется дифрактограммой РПД, по существу идентичной представленной на Фигуре 21.

53. Кристаллическая солевая форма по п. 1, охарактеризованная как форма A малата Соединения 1.

54. Кристаллическая солевая форма по п. 53, отличающаяся тем, что форма A малата Соединения 1 характеризуется дифрактограммой РПД, по существу идентичной представленной на Фигуре 22.

55. Кристаллическая солевая форма по п. 1, охарактеризованная как форма A малеата Соединения 1.

56. Кристаллическая солевая форма по п. 55, отличающаяся тем, что форма A малеата Соединения 1 характеризуется одним или более пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, где один или более пиков выбраны из 7,58, 8,34, 10,92, 12,38, 12,87, 14,17, 15,13, 15,78, 16,43, 16,91, 17,51, 18,09, 18,71, 20,30, 21,60, 21,99, 22,30, 22,49, 23,32, 23,56, 23,92, 24,79, 26,04, 26,41, 26,92, 27,62, 28,18, 28,54 и 29,01.

57. Кристаллическая солевая форма по любому из пп. 55-56, отличающаяся тем, что форма A малеата Соединения 1 характеризуется одним или более пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, где один или более пиков выбраны из 10,92, 15,13, 15,78, 16,43, 18,09, 18,71, 20,30, 21,99, 22,30, 22,49, 23,32, 23,56, 24,79, 26,41, 26,92 и 29,01.

58. Кристаллическая солевая форма по любому из пп. 55-57, отличающаяся тем, что форма A малеата Соединения 1 характеризуется всеми следующими пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, выбранными из 10,92, 15,13, 15,78, 16,43, 18,09, 18,71, 20,30, 21,99, 22,30, 22,49, 23,32, 23,56, 24,79, 26,41, 26,92 и 29,01.

59. Кристаллическая солевая форма по любому из пп. 55-58, отличающаяся тем, что форма A малеата Соединения 1 характеризуется всеми следующими пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, выбранными из 7,58, 8,34, 10,92, 12,38, 12,87, 14,17, 15,13, 15,78, 16,43, 16,91, 17,51, 18,09, 18,71, 20,30, 21,60, 21,99, 22,30, 22,49, 23,32, 23,56, 23,92, 24,79, 26,04, 26,41, 26,92, 27,62, 28,18, 28,54 и 29,01.

60. Кристаллическая солевая форма по любому из пп. 55-59, отличающаяся тем,

что форма А малеата Соединения 1 характеризуется эндотермой при температуре около 117°С на термограмме ДСК.

61. Кристаллическая солевая форма по любому из пп. 55-60, отличающаяся тем, что форма А малеата Соединения 1 характеризуется потерей массы около 3,1% масс. в температурном диапазоне 42-146°С на термограмме ТГА.

62. Кристаллическая солевая форма по любому из пп. 55-61, отличающаяся тем, что форма А малеата Соединения 1 характеризуется увеличением на около 2,5% масс., как измерено с помощью ДСП, при переносе из среды с относительной влажностью 5% в среду с относительной влажностью 95%.

63. Кристаллическая солевая форма по п. 1, охарактеризованная как форма В малеата Соединения 1.

64. Кристаллическая солевая форма по п. 63, отличающаяся тем, что форма В малеата Соединения 1 характеризуется дифрактограммой РПД, по существу идентичной представленной на Фигуре 28.

65. Кристаллическая солевая форма по п. 1, охарактеризованная как форма А мезилата Соединения 1.

66. Кристаллическая солевая форма по п. 65, отличающаяся тем, что форма А мезилата Соединения 1 характеризуется одним или более пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, где один или более пиков выбраны из 5,06, 6,65, 7,66, 8,35, 10,16, 10,72, 11,98, 12,62, 13,32, 14,41, 14,79, 15,42, 15,72, 15,89, 16,23, 16,77, 17,20, 17,59, 18,08, 18,40, 18,81, 19,33, 19,53, 19,71, 20,14, 20,38, 20,73, 21,05, 21,56, 21,83, 22,16, 23,14, 24,06, 24,54, 24,77, 25,75, 26,82, 27,71, 27,94, 28,71, 29,27 и 29,85.

67. Кристаллическая солевая форма по любому из пп. 65-66, отличающаяся тем, что форма А мезилата Соединения 1 характеризуется одним или более пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, где один или более пиков выбраны из 5,06, 7,66, 14,79, 15,42, 16,23, 17,20, 17,59, 18,40, 19,33, 19,53, 20,38, 20,73, 21,83, 22,16, 23,14, 24,06 и 24,77.

68. Кристаллическая солевая форма по любому из пп. 65-67, отличающаяся тем, что форма А мезилата Соединения 1 характеризуется всеми следующими пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, выбранными из 5,06, 7,66, 14,79, 15,42, 16,23, 17,20, 17,59, 18,40, 19,33, 19,53, 20,38, 20,73, 21,83, 22,16, 23,14, 24,06 и 24,77.

69. Кристаллическая солевая форма по любому из пп. 65-68, отличающаяся тем, что форма А мезилата Соединения 1 характеризуется всеми следующими пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, выбранными из 5,06, 6,65, 7,66, 8,35, 10,16, 10,72, 11,98, 12,62, 13,32, 14,41, 14,79, 15,42, 15,72, 15,89, 16,23, 16,77, 17,20, 17,59, 18,08, 18,40, 18,81, 19,33, 19,53, 19,71, 20,14, 20,38, 20,73, 21,05, 21,56, 21,83, 22,16, 23,14, 24,06, 24,54, 24,77, 25,75, 26,82, 27,71, 27,94, 28,71, 29,27 и 29,85.

70. Кристаллическая солевая форма по п. 1, охарактеризованная как форма В мезилата Соединения 1.

71. Кристаллическая солевая форма по п. 70, отличающаяся тем, что форма В

мезилата Соединения 1 характеризуется одним или более пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, где один или более пиков выбраны из 5,14, 6,62, 7,72, 7,89, 10,33, 10,73, 12,74, 13,31, 13,88, 14,23, 14,61, 15,21, 15,52, 15,87, 16,17, 17,18, 17,41, 17,88, 18,15, 18,46, 18,73, 19,13, 19,54, 20,15, 20,53, 20,75, 20,98, 21,27, 21,60, 22,03, 22,28, 23,07, 23,32, 24,16, 24,42, 24,87, 25,13, 25,64, 26,24, 26,95, 27,17, 27,49, 27,77, 28,42 и 29,54.

72. Кристаллическая солевая форма по любому из пп. 70-71, отличающаяся тем, что форма B мезилата Соединения 1 характеризуется одним или более пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, где один или более пиков выбраны из 14,61, 15,21, 16,17, 17,18, 17,41, 18,46, 19,13, 19,54, 20,15, 20,53, 20,75, 20,98, 21,27, 21,60, 22,03, 23,32, 24,16, 24,42, 24,87 и 25,13.

73. Кристаллическая солевая форма по любому из пп. 70-72, отличающаяся тем, что форма B мезилата Соединения 1 характеризуется всеми следующими пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, выбранными из 14,61, 15,21, 16,17, 17,18, 17,41, 18,46, 19,13, 19,54, 20,15, 20,53, 20,75, 20,98, 21,27, 21,60, 22,03, 23,32, 24,16, 24,42, 24,87 и 25,13.

74. Кристаллическая солевая форма по любому из пп. 70-73, отличающаяся тем, что форма B мезилата Соединения 1 характеризуется всеми следующими пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, выбранными из 5,14, 6,62, 7,72, 7,89, 10,33, 10,73, 12,74, 13,31, 13,88, 14,23, 14,61, 15,21, 15,52, 15,87, 16,17, 17,18, 17,41, 17,88, 18,15, 18,46, 18,73, 19,13, 19,54, 20,15, 20,53, 20,75, 20,98, 21,27, 21,60, 22,03, 22,28, 23,07, 23,32, 24,16, 24,42, 24,87, 25,13, 25,64, 26,24, 26,95, 27,17, 27,49, 27,77, 28,42 и 29,54.

75. Кристаллическая солевая форма по п. 1, охарактеризованная как форма C мезилата Соединения 1.

76. Кристаллическая солевая форма по п. 75, отличающаяся тем, что форма C мезилата Соединения 1 характеризуется одним или более пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, где один или несколько пиков выбраны из 7,55, 9,53, 10,25, 11,04, 11,49, 11,65, 12,24, 12,51, 13,88, 14,44, 15,36, 15,66, 16,29, 16,58, 17,16, 17,54, 19,04, 19,20, 19,79, 20,54, 21,12, 21,24, 21,62, 22,22, 23,15, 23,57, 23,99, 24,61, 24,77, 25,22, 25,61, 25,99, 26,60, 26,89, 27,29, 27,91, 29,03 и 29,29.

77. Кристаллическая солевая форма по любому из пп. 75-76, отличающаяся тем, что форма C мезилата Соединения 1 характеризуется одним или более пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, где один или более пиков выбраны из 7,55, 9,53, 11,49, 12,51, 14,44, 19,04, 20,54, 21,12, 21,24 и 23,15.

78. Кристаллическая солевая форма по любому из пп. 75-77, отличающаяся тем, что форма C мезилата Соединения 1 характеризуется всеми следующими пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, выбранными из 7,55, 9,53, 11,49, 12,51, 14,44, 19,04, 20,54, 21,12, 21,24 и 23,15.

79. Кристаллическая солевая форма по любому из пп. 75-78, отличающаяся тем, что форма C мезилата Соединения 1 характеризуется всеми следующими пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, выбранными из 7,55, 9,53, 10,25, 11,04, 11,49, 11,65,

12,24, 12,51, 13,88, 14,44, 15,36, 15,66, 16,29, 16,58, 17,16, 17,54, 19,04, 19,20, 19,79, 20,54, 21,12, 21,24, 21,62, 22,22, 23,15, 23,57, 23,99, 24,61, 24,77, 25,22, 25,61, 25,99, 26,60, 26,89, 27,29, 27,91, 29,03 и 29,29.

80. Кристаллическая солевая форма по любому из пп. 75-79, отличающаяся тем, что форма С мезилата Соединения 1 характеризуется первой эндотермой с пиком при температуре около 69 °С, причем первая эндотерма имеет нижний предел температуры около 36°С и верхний предел температуры около 96 °С, и второй эндотермой с пиком при температуре около 208 °С, причем вторая эндотерма имеет нижний предел температуры около 169°С и верхний предел температуры около 219 °С.

81. Кристаллическая солевая форма по любому из пп. 75-80, отличающаяся тем, что форма С мезилата Соединения 1 характеризуется потерей массы от 0,5% масс. до 3,0% масс. в температурном диапазоне 36-130°С на термограмме ТГА.

82. Кристаллическая солевая форма по любому из пп. 75-81, отличающаяся тем, что форма С мезилата Соединения 1 характеризуется увеличением на около 5,1% масс., как измерено с помощью ДСП, при переносе из среды с относительной влажностью 5% в среду с относительной влажностью 95%.

83. Кристаллическая солевая форма по п. 1, охарактеризованная как форма А оксалата Соединения 1.

84. Кристаллическая солевая форма по п. 83, отличающаяся тем, что форма А оксалата Соединения 1 характеризуется одним или более пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, где один или более пиков выбраны из 4,90, 5,25, 6,20, 8,05, 9,87, 10,54, 12,29, 14,79, 15,35, 15,84, 16,49, 16,89, 17,55, 18,27, 18,67, 19,12, 19,40, 19,81, 20,26, 20,50, 21,06, 21,74, 22,17, 22,93, 23,26, 23,50, 23,81, 24,66, 25,06, 25,95, 26,90, 27,82 и 28,24.

85. Кристаллическая солевая форма по любому из пп. 83-84, отличающаяся тем, что форма А оксалата Соединения 1 характеризуется одним или более пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, где один или более пиков выбраны из 4,90, 5,25, 9,87, 10,54, 12,29, 15,35, 18,67, 19,40, 19,81, 20,26, 22,93 и 24,66.

86. Кристаллическая солевая форма по любому из пп. 83-85, отличающаяся тем, что форма А оксалата Соединения 1 характеризуется всеми следующими пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, выбранными из 4,90, 5,25, 9,87, 10,54, 12,29, 15,35, 18,67, 19,40, 19,81, 20,26, 22,93 и 24,66.

87. Кристаллическая солевая форма по любому из пп. 83-86, отличающаяся тем, что форма А оксалата Соединения 1 характеризуется всеми следующими пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, выбранными из 4,90, 5,25, 6,20, 8,05, 9,87, 10,54, 12,29, 14,79, 15,35, 15,84, 16,49, 16,89, 17,55, 18,27, 18,67, 19,12, 19,40, 19,81, 20,26, 20,50, 21,06, 21,74, 22,17, 22,93, 23,26, 23,50, 23,81, 24,66, 25,06, 25,95, 26,90, 27,82 и 28,24.

88. Кристаллическая солевая форма по п. 1, охарактеризованная как форма В оксалата Соединения 1.

89. Кристаллическая солевая форма по п. 88, отличающаяся тем, что форма В оксалата Соединения 1 характеризуется одним или более пиками на дифрактограмме РПД

по шкале 2 тета, где один или более пиков выбраны из 4,20, 7,59, 8,02, 8,42, 10,53, 12,36, 12,66, 13,09, 13,35, 13,88, 14,15, 14,46, 15,06, 15,23, 17,42, 17,75, 18,28, 19,07, 19,52, 20,33, 21,18, 21,43, 21,74, 22,08, 22,59, 23,53, 24,21, 24,52, 24,71, 25,24, 25,85, 26,24, 26,55, 26,90, 27,43, 28,56, 29,30 и 29,51.

90. Кристаллическая солевая форма по любому из пп. 88-89, отличающаяся тем, что форма B оксалата Соединения 1 характеризуется одним или более пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, где один или более пиков выбраны из 4,20, 7,59, 10,53, 15,06, 15,23, 19,52, 21,18, 21,43, 22,59, 24,21 и 25,85.

91. Кристаллическая солевая форма по любому из пп. 88-90, отличающаяся тем, что форма B оксалата Соединения 1 характеризуется всеми следующими пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, выбранными из 4,20, 7,59, 10,53, 15,06, 15,23, 19,52, 21,18, 21,43, 22,59, 24,21 и 25,85.

92. Кристаллическая солевая форма по любому из пп. 88-91, отличающаяся тем, что форма B оксалата Соединения 1 характеризуется всеми следующими пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, выбранными из 4,20, 7,59, 8,02, 8,42, 10,53, 12,36, 12,66, 13,09, 13,35, 13,88, 14,15, 14,46, 15,06, 15,23, 17,42, 17,75, 18,28, 19,07, 19,52, 20,33, 21,18, 21,43, 21,74, 22,08, 22,59, 23,53, 24,21, 24,52, 24,71, 25,24, 25,85, 26,24, 26,55, 26,90, 27,43, 28,56, 29,30 и 29,51.

93. Кристаллическая солевая форма по п. 1, охарактеризованная как форма C оксалата Соединения 1.

94. Кристаллическая солевая форма по п. 93, отличающаяся тем, что форма C оксалата Соединения 1 характеризуется одним или более пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, где один или более пиков выбраны из 4,13, 7,70, 10,29, 10,59, 13,09, 13,70, 14,13, 15,33, 15,87, 16,57, 17,19, 17,50, 17,83, 18,15, 18,61, 19,24, 19,42, 20,11, 20,34, 20,64, 21,07, 21,47, 21,59, 21,91, 22,56, 22,92, 23,37, 23,87, 24,35, 25,35, 25,91, 26,47, 26,68, 27,74, 28,47 и 29,14.

95. Кристаллическая солевая форма по любому из пп. 93-94, отличающаяся тем, что форма C оксалата Соединения 1 характеризуется одним или более пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, где один или более пиков выбраны из 7,70, 10,29, 10,59, 13,09, 13,70, 15,33, 17,83, 18,15, 20,11, 21,07, 21,91 и 22,56.

96. Кристаллическая солевая форма по любому из пп. 93-95, отличающаяся тем, что форма C оксалата Соединения 1 характеризуется всеми следующими пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, выбранными из 7,70, 10,29, 10,59, 13,09, 13,70, 15,33, 17,83, 18,15, 20,11, 21,07, 21,91 и 22,56.

97. Кристаллическая солевая форма по любому из пп. 93-96, отличающаяся тем, что форма C оксалата Соединения 1 характеризуется всеми следующими пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, выбранными из 4,13, 7,70, 10,29, 10,59, 13,09, 13,70, 14,13, 15,33, 15,87, 16,57, 17,19, 17,50, 17,83, 18,15, 18,61, 19,24, 19,42, 20,11, 20,34, 20,64, 21,07, 21,47, 21,59, 21,91, 22,56, 22,92, 23,37, 23,87, 24,35, 25,35, 25,91, 26,47, 26,68, 27,74, 28,47 и 29,14.

98. Кристаллическая солевая форма по п. 1, охарактеризованная как форма A пропионата Соединения 1.

99. Кристаллическая солевая форма по п. 98, отличающаяся тем, что форма A пропионата Соединения 1 характеризуется дифрактограммой РПД, по существу идентичной представленной на Фигуре 38.

100. Кристаллическая солевая форма по п. 1, охарактеризованная как форма A сукцината Соединения 1.

101. Кристаллическая солевая форма по п. 100, отличающаяся тем, что форма A сукцината Соединения 1 характеризуется дифрактограммой РПД, по существу идентичной представленной на Фигуре 39.

102. Кристаллическая солевая форма по п. 1, охарактеризованная как форма A сульфата Соединения 1.

103. Кристаллическая солевая форма по п. 102, отличающаяся тем, что форма A сульфата Соединения 1 характеризуется одним или более пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, где один или более пиков выбраны из 4,74, 5,85, 9,47, 10,04, 11,74, 11,95, 13,77, 14,99, 15,42, 15,71, 16,48, 17,36, 17,66, 17,92, 18,59, 18,95, 19,36, 19,74, 20,22, 20,77, 21,38, 21,86, 22,74, 23,30, 23,70, 24,33, 25,07, 25,32, 25,67, 26,23 и 27,00.

104. Кристаллическая солевая форма по любому из пп. 102-103, отличающаяся тем, что форма A сульфата Соединения 1 характеризуется одним или более пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, где один или более пиков выбраны из 4,74, 5,85, 9,47, 10,04, 11,74, 11,95, 16,48, 20,22 и 22,74.

105. Кристаллическая солевая форма по любому из пп. 102-104, отличающаяся тем, что форма A сульфата Соединения 1 характеризуется всеми следующими пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, выбранными из 4,74, 5,85, 9,47, 10,04, 11,74, 11,95, 16,48, 20,22 и 22,74.

106. Кристаллическая солевая форма по любому из пп. 102-105, отличающаяся тем, что форма A сульфата Соединения 1 характеризуется всеми следующими пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, выбранными из 4,74, 5,85, 9,47, 10,04, 11,74, 11,95, 13,77, 14,99, 15,42, 15,71, 16,48, 17,36, 17,66, 17,92, 18,59, 18,95, 19,36, 19,74, 20,22, 20,77, 21,38, 21,86, 22,74, 23,30, 23,70, 24,33, 25,07, 25,32, 25,67, 26,23 и 27,00.

107. Кристаллическая солевая форма по п. 1, охарактеризованная как форма B сульфата Соединения 1.

108. Кристаллическая солевая форма по п. 107, отличающаяся тем, что форма B сульфата Соединения 1 характеризуется одним или более пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, где один или более пиков выбраны из 4,27, 8,57, 9,32, 10,95, 11,29, 12,07, 12,87, 13,25, 13,82, 14,13, 14,67, 16,94, 17,21, 17,64, 19,99, 20,26, 21,03, 21,44, 22,00, 22,71, 23,85, 25,20 и 26,02.

109. Кристаллическая солевая форма по любому из пп. 107-108, отличающаяся тем, что форма B сульфата Соединения 1 характеризуется одним или более пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, где один или несколько пиков выбраны из 4,27,

8,57, 9,32, 16,94, 19,99, 21,03, 21,44, 22,00 и 26,02.

110. Кристаллическая солевая форма по любому из пп. 107-109, отличающаяся тем, что форма B сульфата Соединения 1 характеризуется всеми следующими пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, выбранными из 4,27, 8,57, 9,32, 16,94, 19,99, 21,03, 21,44, 22,00 и 26,02.

111. Кристаллическая солевая форма по любому из пп. 107-110, отличающаяся тем, что форма B сульфата Соединения 1 характеризуется всеми следующими пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, выбранными из 4,27, 8,57, 9,32, 10,95, 11,29, 12,07, 12,87, 13,25, 13,82, 14,13, 14,67, 16,94, 17,21, 17,64, 19,99, 20,26, 21,03, 21,44, 22,00, 22,71, 23,85, 25,20 и 26,02.

112. Кристаллическая солевая форма по п. 1, охарактеризованная как форма C сульфата Соединения 1.

113. Кристаллическая солевая форма по п. 112, отличающаяся тем, что форма C сульфата Соединения 1 характеризуется одним или более пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, где один или более пиков выбраны из 3,19, 5,35, 9,04, 9,62, 10,73, 11,31, 11,60, 12,27, 12,67, 13,76, 14,31, 14,65, 15,21, 15,63, 16,11, 16,33, 16,63, 17,11, 18,32, 18,75, 18,99, 19,36, 19,47, 20,16, 20,55, 21,01, 21,52, 21,62, 21,89, 22,19, 22,53, 23,19, 23,79, 24,23, 24,81, 25,07, 25,41, 26,06, 26,73, 27,58, 28,16, 28,63, 28,90, 29,22, 29,47 и 29,73.

114. Кристаллическая солевая форма по любому из пп. 112-113, отличающаяся тем, что форма C сульфата Соединения 1 характеризуется одним или более пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, где один или более пиков выбраны из 3,19, 5,35, 9,62, 12,27, 16,33, 17,11, 18,75, 18,99, 19,36, 19,47, 20,55, 21,01, 21,52, 21,62, 21,89, 22,19, 23,79, 25,07 и 26,06.

115. Кристаллическая солевая форма по любому из пп. 112-114, отличающаяся тем, что форма C сульфата Соединения 1 характеризуется всеми следующими пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, выбранными из 3,19, 5,35, 9,62, 12,27, 16,33, 17,11, 18,75, 18,99, 19,36, 19,47, 20,55, 21,01, 21,52, 21,62, 21,89, 22,19, 23,79, 25,07 и 26,06.

116. Кристаллическая солевая форма по любому из пп. 112-115, отличающаяся тем, что форма C сульфата Соединения 1 характеризуется всеми следующими пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, выбранными из 3,19, 5,35, 9,04, 9,62, 10,73, 11,31, 11,60, 12,27, 12,67, 13,76, 14,31, 14,65, 15,21, 15,63, 16,11, 16,33, 16,63, 17,11, 18,32, 18,75, 18,99, 19,36, 19,47, 20,16, 20,55, 21,01, 21,52, 21,62, 21,89, 22,19, 22,53, 23,19, 23,79, 24,23, 24,81, 25,07, 25,41, 26,06, 26,73, 27,58, 28,16, 28,63, 28,90, 29,22, 29,47 и 29,73,

117. Кристаллическая солевая форма по п. 1, охарактеризованная как форма A тартрата Соединения 1.

118. Кристаллическая солевая форма по п. 117, отличающаяся тем, что форма A тартрата Соединения 1 характеризуется дифрактограммой РПД, по существу идентичной представленной на Фигуре 43.

119. Кристаллическая солевая форма по п. 1, охарактеризованная как форма B гемитартрата Соединения 1.

120. Кристаллическая солевая форма по п. 119, отличающаяся тем, что форма B гемитартрата Соединения 1 характеризуется одним или более пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, где один или более пиков выбраны из 5,17, 5,66, 7,22, 9,27, 10,10, 10,40, 11,37, 11,55, 12,77, 13,94, 14,51, 15,60, 16,06, 16,48, 17,09, 17,69, 17,90, 18,27, 18,94, 19,15, 19,59, 19,81, 20,06, 20,32, 21,23, 21,83, 22,34, 22,84, 23,53, 24,26, 24,70, 25,26, 25,80, 26,78, 27,29, 27,90, 29,04 и 29,45.

121. Кристаллическая солевая форма по любому из пп. 119-120, отличающаяся тем, что форма B гемитартрата Соединения 1 характеризуется одним или более пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, где один или более пиков выбраны из 5,17, 5,66, 10,10, 10,40, 11,37, 11,55, 14,51, 17,09, 21,23, 21,83, 23,53, 24,26, 25,26 и 26,78.

122. Кристаллическая солевая форма по любому из пп. 119-121, отличающаяся тем, что форма B гемитартрата Соединения 1 характеризуется всеми следующими пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, выбранными из 5,17, 5,66, 10,10, 10,40, 11,37, 11,55, 14,51, 17,09, 21,23, 21,83, 23,53, 24,26, 25,26 и 26,78.

123. Кристаллическая солевая форма по любому из пп. 119-122, отличающаяся тем, что форма B гемитартрата Соединения 1 характеризуется всеми следующими пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, выбранными из 5,17, 5,66, 7,22, 9,27, 10,10, 10,40, 11,37, 11,55, 12,77, 13,94, 14,51, 15,60, 16,06, 16,48, 17,09, 17,69, 17,90, 18,27, 18,94, 19,15, 19,59, 19,81, 20,06, 20,32, 21,23, 21,83, 22,34, 22,84, 23,53, 24,26, 24,70, 25,26, 25,80, 26,78, 27,29, 27,90, 29,04 и 29,45.

124. Кристаллическая солевая форма по любому из пп. 119-123, отличающаяся тем, что форма B гемитартрата Соединения 1 характеризуется первой эндотермой при температуре около 111°C и второй эндотермой при температуре около 148°C на термограмме ДСК.

125. Кристаллическая солевая форма по любому из пп. 119-124, отличающаяся тем, что форма B гемитартрата Соединения 1 характеризуется потерей массы около 7,4% масс. в температурном диапазоне 39-157°C на термограмме ТГА.

126. Кристаллическая солевая форма по п. 1, охарактеризованная как форма C тартрата Соединения 1.

127. Кристаллическая солевая форма по п. 126, отличающаяся тем, что форма C тартрата Соединения 1 характеризуется дифрактограммой РПД, по существу идентичной представленной на Фигуре 69.

128. Кристаллическая солевая форма по п. 1, охарактеризованная как форма A тозилата Соединения 1.

129. Кристаллическая солевая форма по п. 128, отличающаяся тем, что форма A тозилата Соединения 1 характеризуется одним или более пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, где один или более пиков выбраны из 5,81, 7,05, 8,52, 9,74, 10,40, 10,99, 11,26, 11,66, 12,58, 12,81, 14,28, 14,62, 15,30, 15,80, 16,03, 16,34, 17,12, 17,55, 18,03, 18,94, 19,26, 19,67, 20,31, 20,65, 21,02, 21,43, 22,11, 22,44, 22,66, 22,94, 23,07, 23,54, 23,79, 24,55, 24,88, 25,42, 25,83, 26,10, 26,53, 27,70, 28,11, 28,62, 29,18, 29,40, 29,66 и 29,83.

130. Кристаллическая солевая форма по любому из пп. 128-129, отличающаяся тем, что форма А тозилата Соединения 1 характеризуется одним или более пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, где один или более пиков выбраны из 8,52, 9,74, 14,28, 16,03, 17,55, 18,94, 19,26, 20,31, 21,02, 21,43, 22,11, 22,44, 22,66, 23,07, 24,55 и 27,70.

131. Кристаллическая солевая форма по любому из пп. 128-130, отличающаяся тем, что форма А тозилата Соединения 1 характеризуется всеми следующими пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, выбранными из 8,52, 9,74, 14,28, 16,03, 17,55, 18,94, 19,26, 20,31, 21,02, 21,43, 22,11, 22,44, 22,66, 23,07, 24,55 и 27,70.

132. Кристаллическая солевая форма по любому из пп. 128-131, отличающаяся тем, что форма А тозилата Соединения 1 характеризуется всеми следующими пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, выбранными из 5,81, 7,05, 8,52, 9,74, 10,40, 10,99, 11,26, 11,66, 12,58, 12,81, 14,28, 14,62, 15,30, 15,80, 16,03, 16,34, 17,12, 17,55, 18,03, 18,94, 19,26, 19,67, 20,31, 20,65, 21,02, 21,43, 22,11, 22,44, 22,66, 22,94, 23,07, 23,54, 23,79, 24,55, 24,88, 25,42, 25,83, 26,10, 26,53, 27,70, 28,11, 28,62, 29,18, 29,40, 29,66 и 29,83.

133. Кристаллическая солевая форма по любому из пп. 128-132, отличающаяся тем, что форма А тозилата Соединения 1 характеризуется эндотермой с начальной температурой около 214°С на термограмме ДСК.

134. Кристаллическая солевая форма по любому из пп. 128-133, отличающаяся тем, что форма А тозилата Соединения 1 характеризуется потерей массы около 0,9% масс. в температурном диапазоне 72-231°С на термограмме ТГА.

135. Кристаллическая солевая форма по любому из пп. 128-134, отличающаяся тем, что форма А тозилата Соединения 1 характеризуется увеличением на около 0,9% масс., как измерено с помощью ДСП, при переносе из среды с относительной влажностью 5% в среду с относительной влажностью 95%.

136. Кристаллическая солевая форма по п. 1, охарактеризованная как форма В тозилата Соединения 1.

137. Кристаллическая солевая форма по п. 136, отличающаяся тем, что форма В тозилата Соединения 1 характеризуется одним или более пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, где один или более пиков выбраны из 4,61, 8,69, 9,25, 10,68, 12,44, 12,69, 13,76, 14,42, 14,81, 15,47, 16,08, 16,57, 17,45, 17,76, 18,44, 18,83, 19,01, 19,35, 20,42, 20,84, 21,15, 21,69, 22,09, 22,86, 23,12, 24,08, 24,53, 24,86, 25,22, 25,91, 26,33, 26,82, 27,63, 28,61, 29,11 и 29,77.

138. Кристаллическая солевая форма по любому из пп. 136-137, отличающаяся тем, что форма В тозилата Соединения 1 характеризуется одним или более пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, где один или более пиков выбраны из 4,61, 9,25, 12,44, 15,47, 17,76, 19,01, 19,35, 25,91, 26,33 и 27,63.

139. Кристаллическая солевая форма по любому из пп. 136-138, отличающаяся тем, что форма В тозилата Соединения 1 характеризуется всеми следующими пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, выбранными из 4,61, 9,25, 12,44, 15,47, 17,76, 19,01, 19,35, 25,91, 26,33 и 27,63.

140. Кристаллическая солевая форма по любому из пп. 136-139, отличающаяся тем, что форма B тозилата Соединения 1 характеризуется всеми следующими пиками на дифрактограмме РПД по шкале 2 тета, выбранными из 4,61, 8,69, 9,25, 10,68, 12,44, 12,69, 13,76, 14,42, 14,81, 15,47, 16,08, 16,57, 17,45, 17,76, 18,44, 18,83, 19,01, 19,35, 20,42, 20,84, 21,15, 21,69, 22,09, 22,86, 23,12, 24,08, 24,53, 24,86, 25,22, 25,91, 26,33, 26,82, 27,63, 28,61, 29,11 и 29,77.

141. Кристаллическая солевая форма по любому из пп. 136-140, отличающаяся тем, что форма B тозилата Соединения 1 характеризуется острой эндотермой с начальной температурой ~183°C на термограмме ДСК.

142. Кристаллическая солевая форма по любому из пп. 136-141, отличающаяся тем, что форма B тозилата Соединения 1 характеризуется потерей массы около 0,7% масс. в температурном диапазоне 39-214°C на термограмме ТГА.

143. Кристаллическая солевая форма по любому из пп. 136-142, отличающаяся тем, что форма B тозилата Соединения 1 характеризуется увеличением на около 0,9% масс., как измерено с помощью ДСП, при переносе из среды с относительной влажностью 5% в среду с относительной влажностью 95%.

144. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую солевую форму по любому из пп. 1-143 и фармацевтически приемлемый наполнитель.

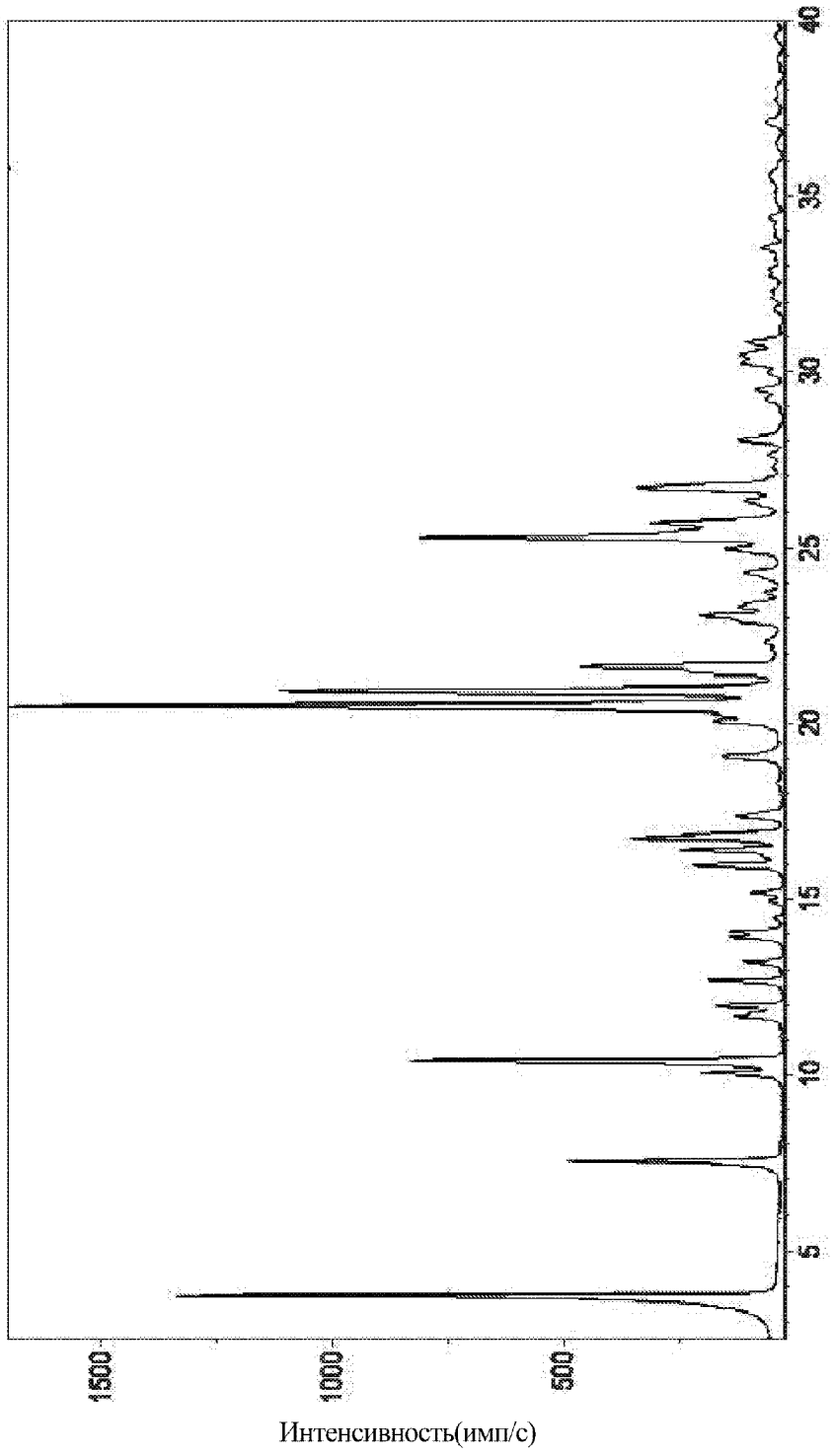
145. Способ лечения заболевания, расстройства или синдрома, опосредованного, по меньшей мере частично, модуляцией активности протеинкиназы in vivo, включающий в себя введение субъекту, нуждающемуся в этом, кристаллической солевой формы по любому из пп. 1-143 или фармацевтической композиции по п. 144.

146. Способ по п. 145, отличающийся тем, что заболевание, расстройство или синдром, опосредованные, по меньшей мере частично, модуляцией активности протеинкиназы in vivo, представляет собой рак.

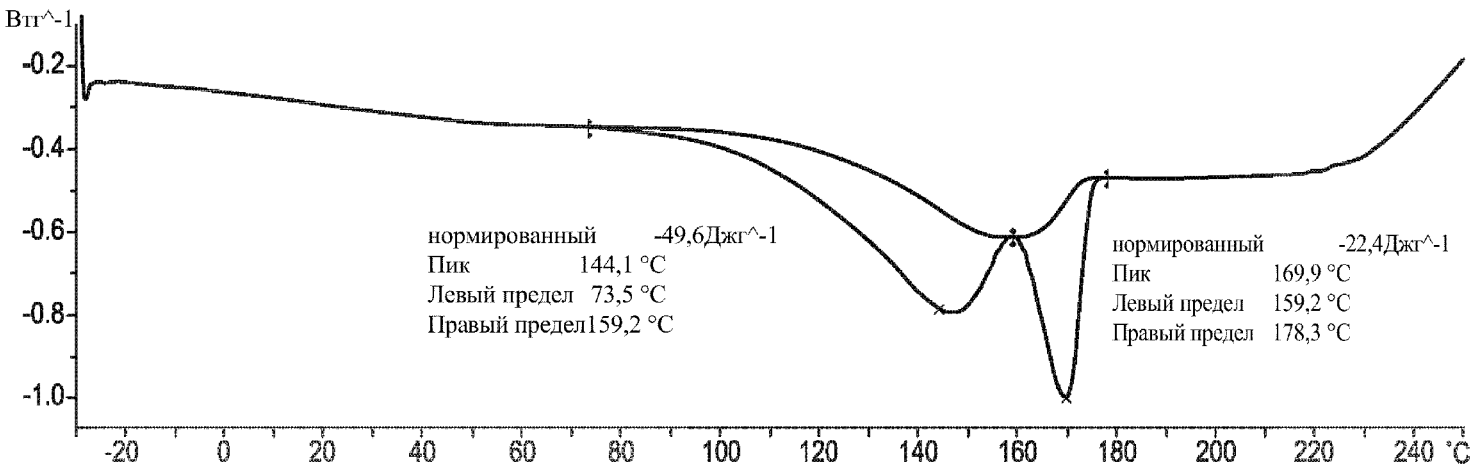
147. Способ ингибирования протеинкиназы, включающий в себя приведение протеинкиназы в контакт с кристаллической солевой формой по любому из пп. 1-143.

148. Способ по любому из пп. 145-147, отличающийся тем, что протеинкиназа представляет собой Axl, Mer, c-Met, KDR или их комбинацию.

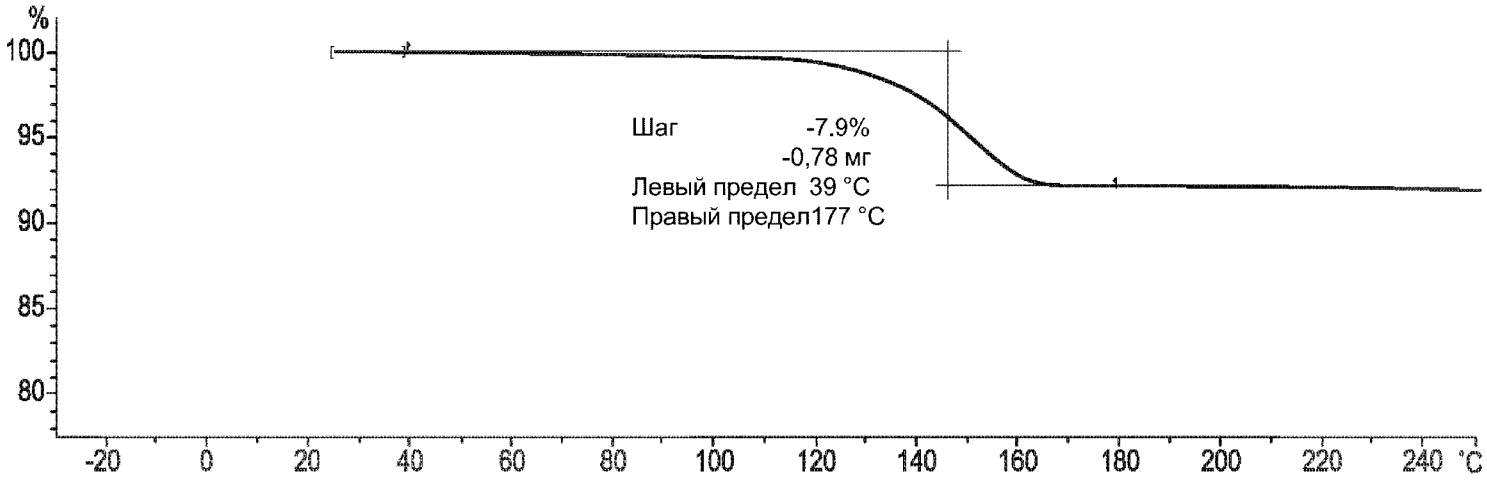
По доверенности


1500
1000
500
Интенсивность(имп/с)
5
10
15
20
25
30
35
40
0-2θ (град)

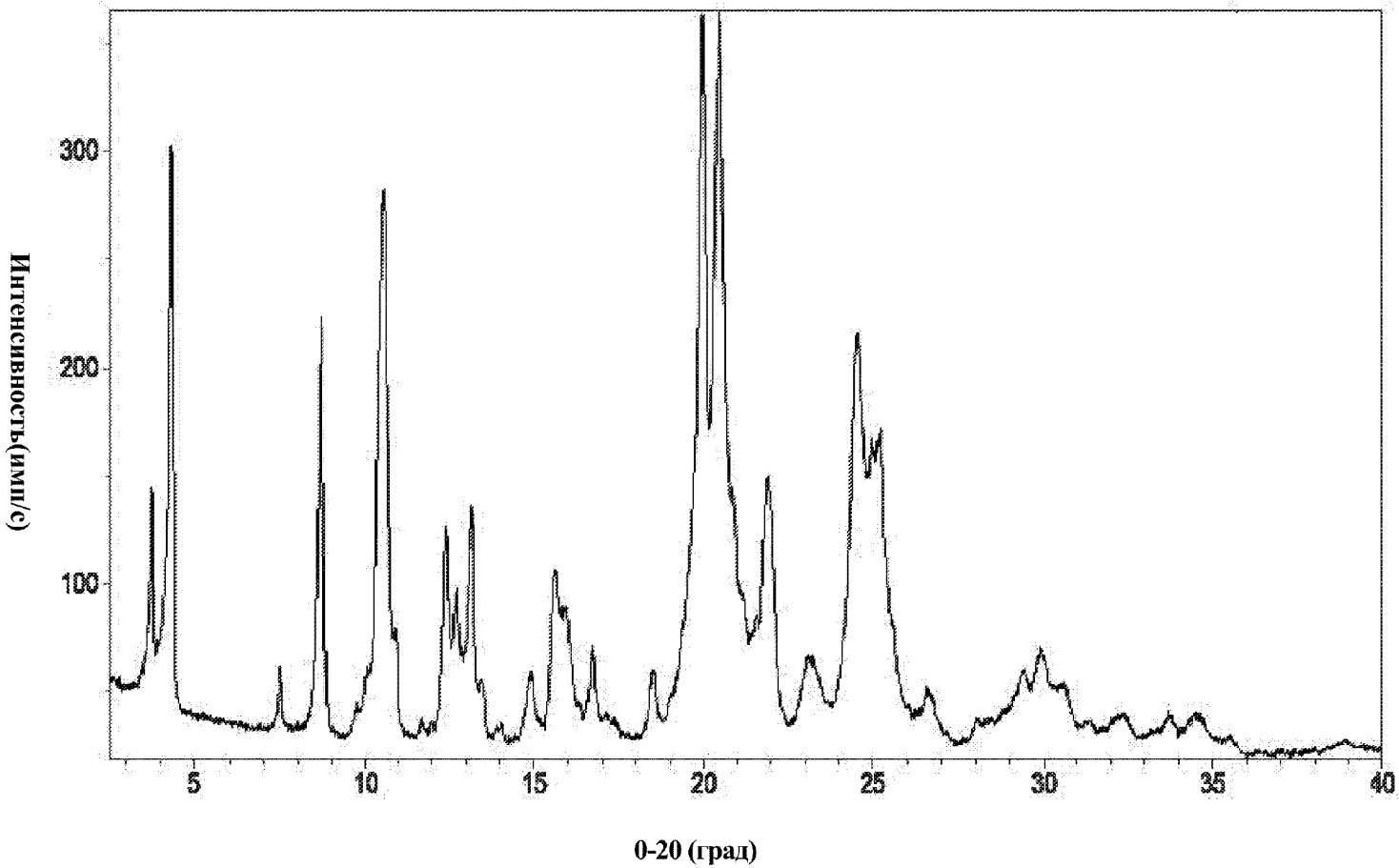
ФИГ. 1


Вт^-1
-0.2
-0.4
-0.6
-0.8
-1.0
-20
0
20
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240 °C
нормированный -49,6Дж^-1
Пик 144,1 °C
Левый предел 73,5 °C
Правый предел 159,2 °C
нормированный -22,4Дж^-1
Пик 169,9 °C
Левый предел 159,2 °C
Правый предел 178,3 °C

ФИГ. 2


%
100
95
90
85
80
Шаг -7.9%
-0,78 мг
Левый предел 39 °C
Правый предел177 °C
-20
0
20
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240 °C

ФИГ. 3

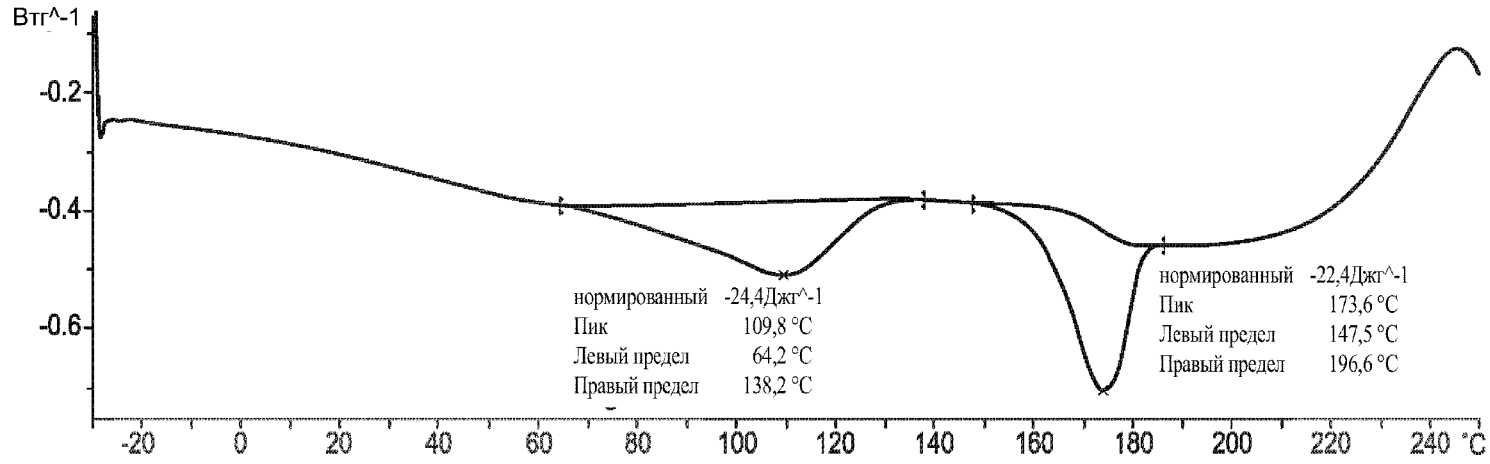


ФИГ. 4

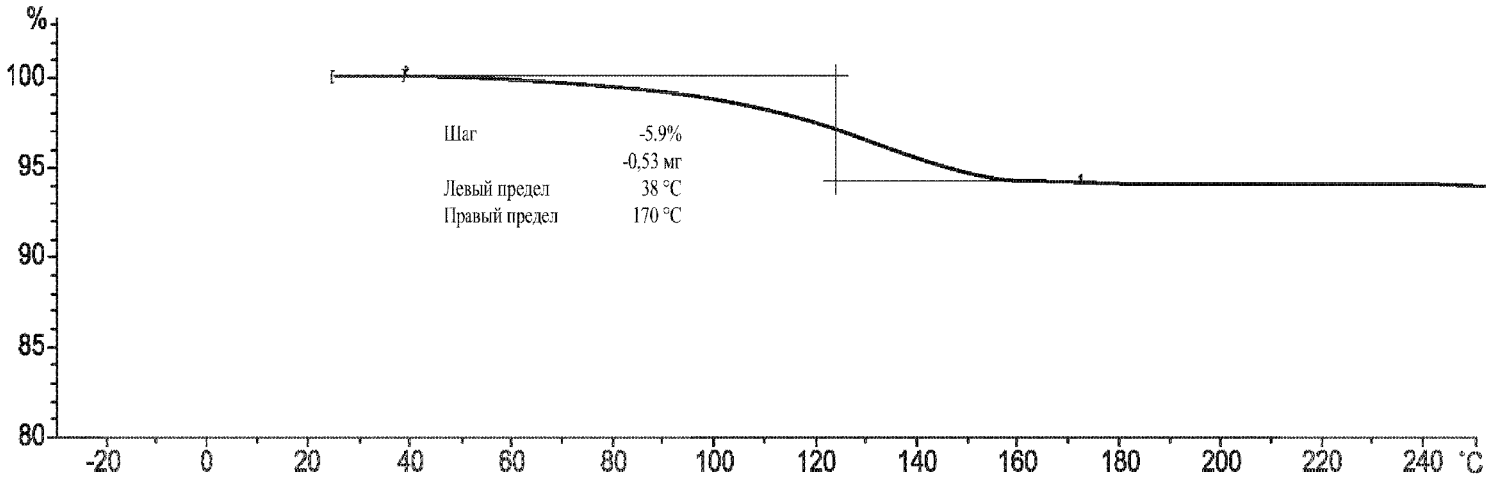
ФИГ. 5

1500
1000
500
Интенсивность(имп/с)
5
10
15
20
25
30
35
40
0-20 (град)

ФИГ. 6


Втг^-1
-0.2
-0.4
-0.6
-20
0
20
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240 °C
нормированный -24,4Джт^-1
Пик 109,8 °C
Левый предел 64,2 °C
Правый предел 138,2 °C
нормированный -22,4Джт^-1
Пик 173,6 °C
Левый предел 147,5 °C
Правый предел 196,6 °C

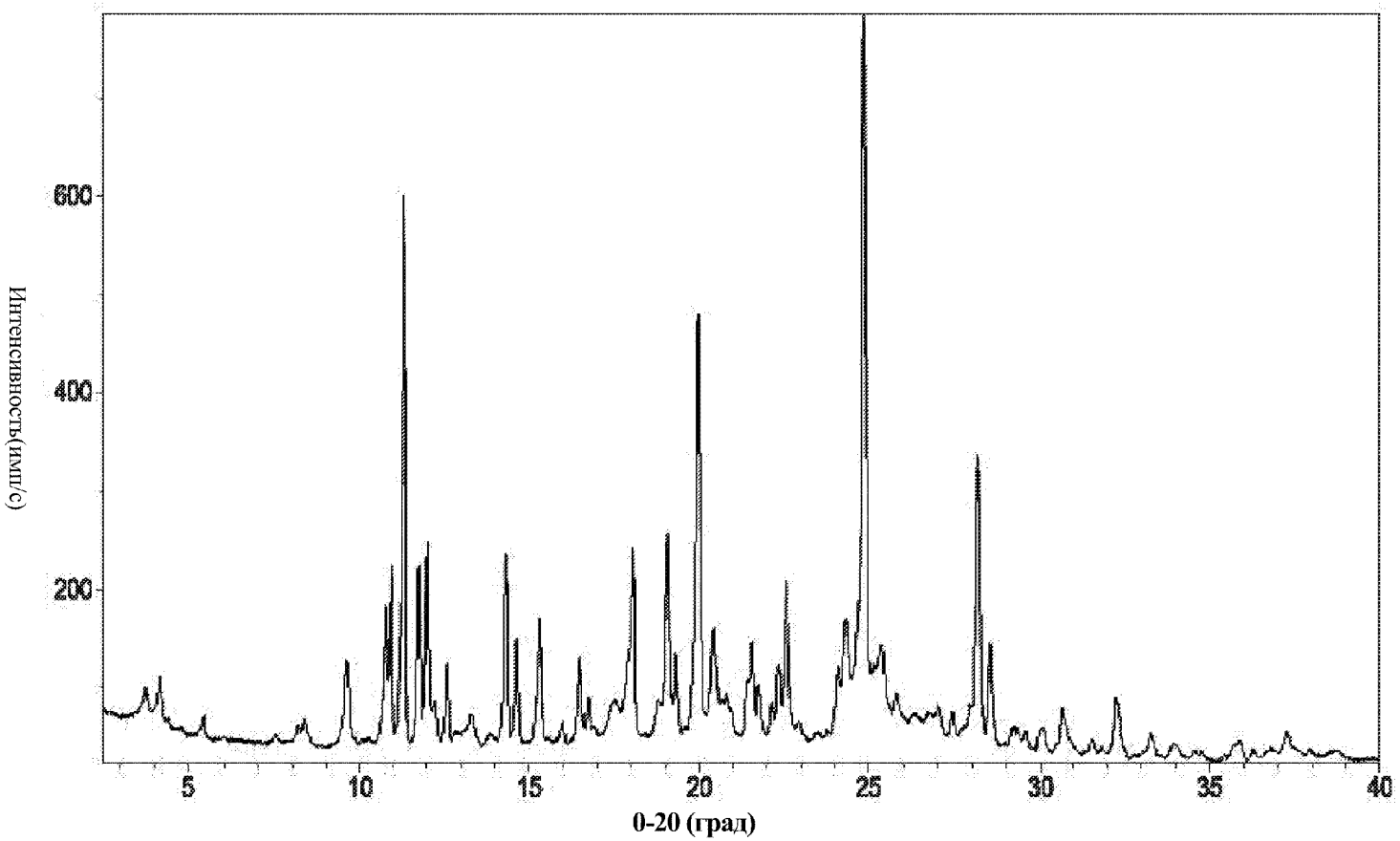
ФИГ. 7


%
100
95
90
85
80
-20
0
20
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240
°C
Шаг
-5.9%
-0,53 мг
Левый предел
38 °C
Правый предел
170 °C

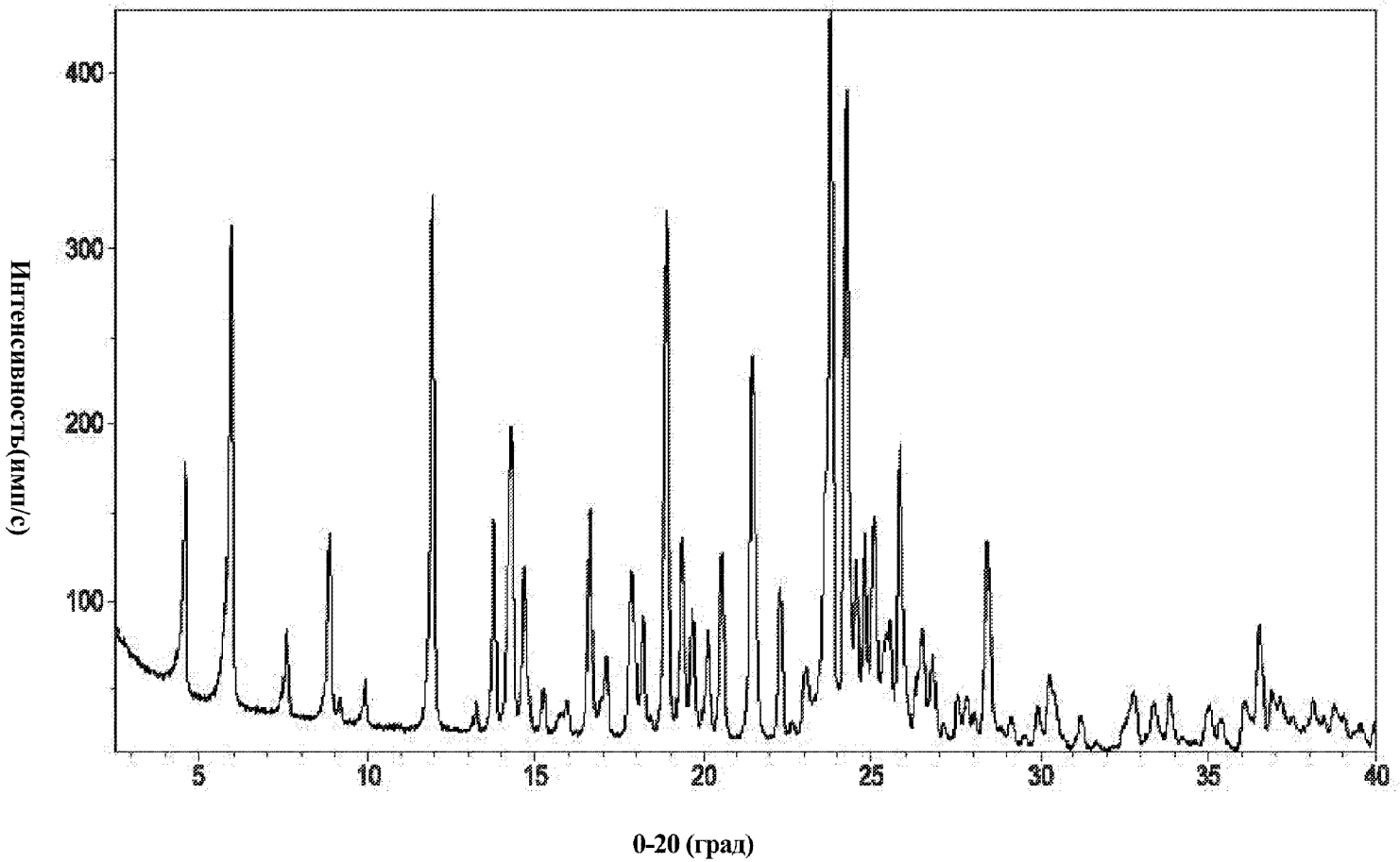
ФИГ. 8

1500
1000
500
Интенсивность(имп/с)
5
10
15
20
25
30
35
40
0-20 (град)

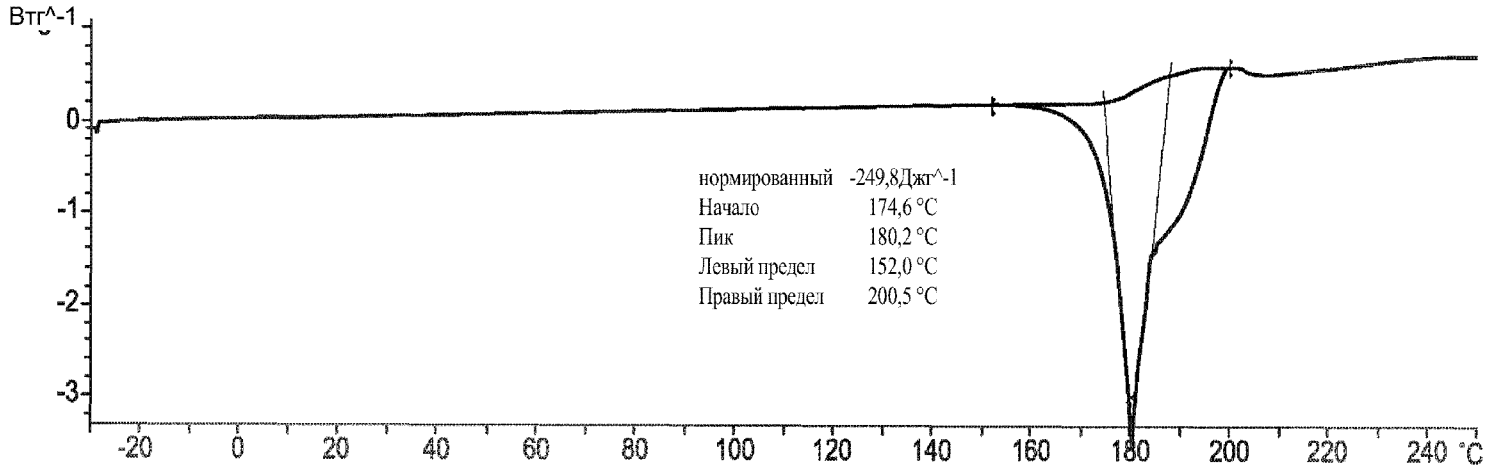
ФИГ. 9



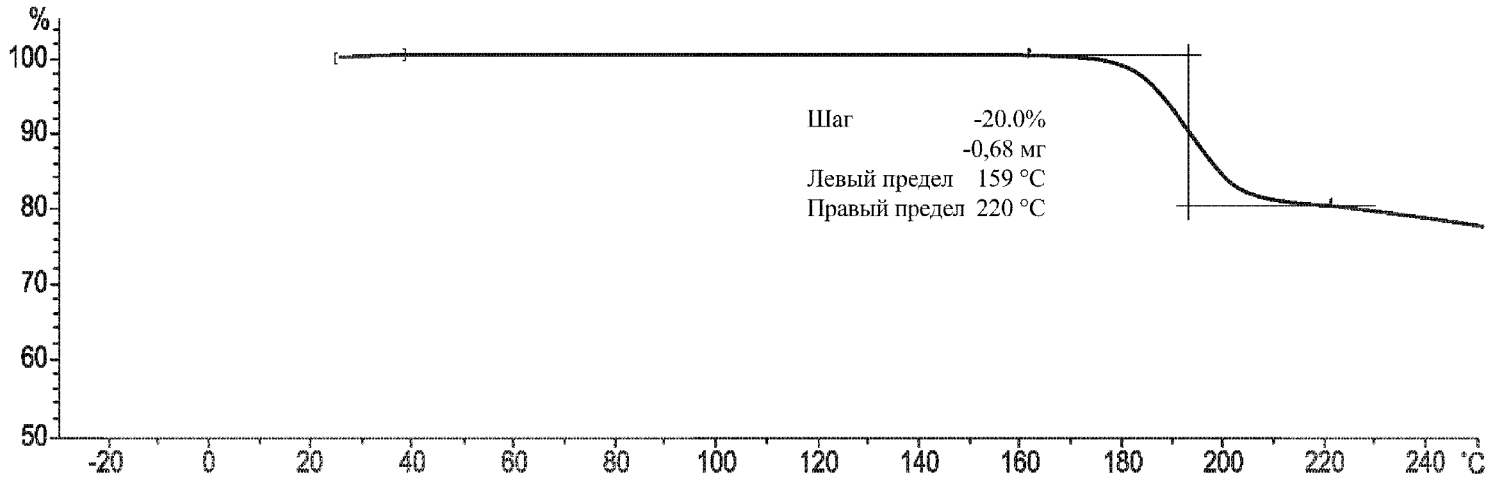
ФИГ. 10


Интенсивность(имп/с)
400
300
200
100
5
10
15
20
25
30
35
40
0-20 (град)

ФИГ. 11


Втг^-1
0
-1
-2
-3
-20
0
20
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240 °C
нормированный -249,8Джг^-1
Начало 174,6 °C
Пик 180,2 °C
Левый предел 152,0 °C
Правый предел 200,5 °C

ФИГ. 12


%
100
90
80
70
60
50
-20
0
20
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240
°C
Шаг -20.0%
-0,68 мг
Левый предел 159 °C
Правый предел 220 °C

ФИГ. 13

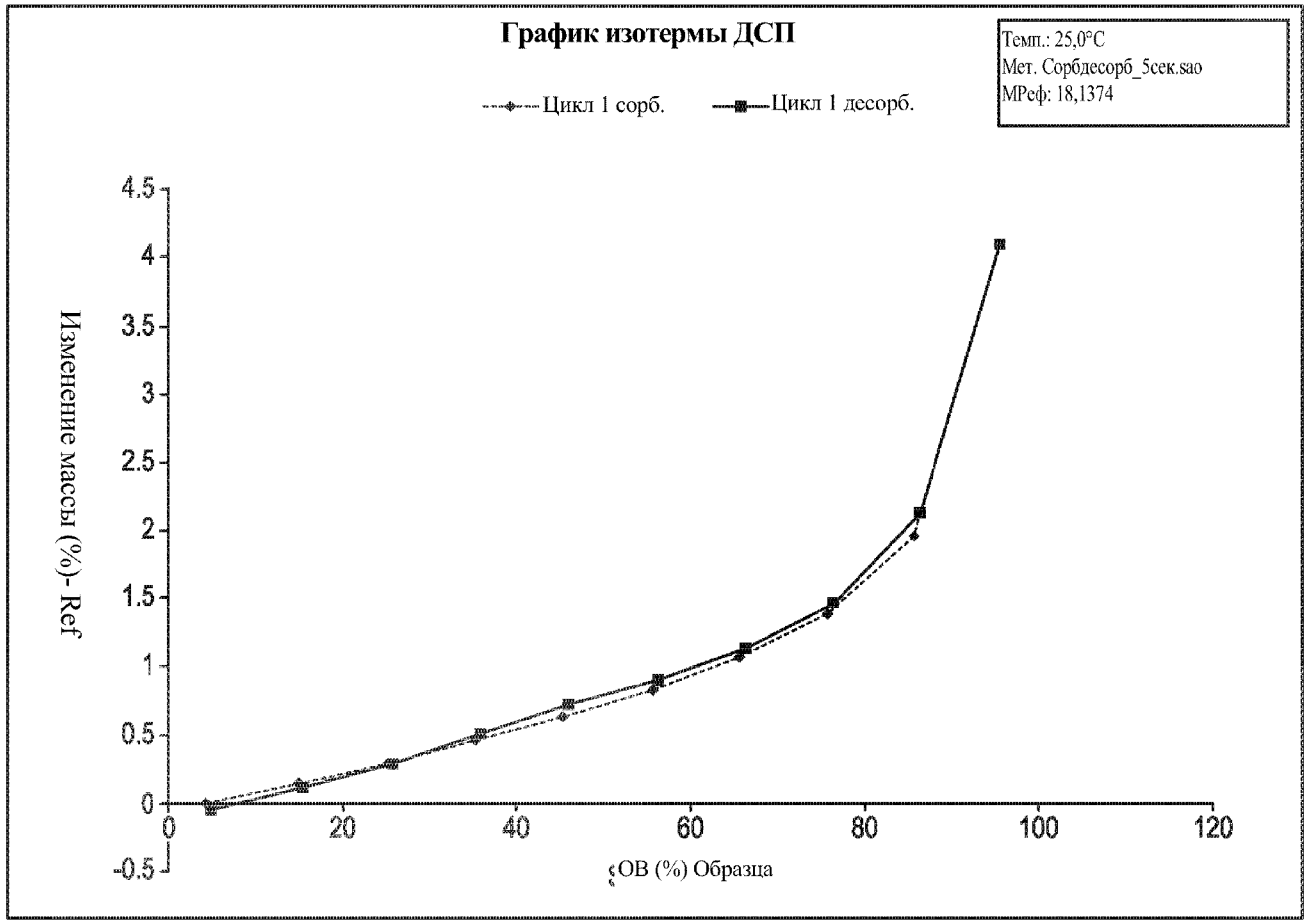
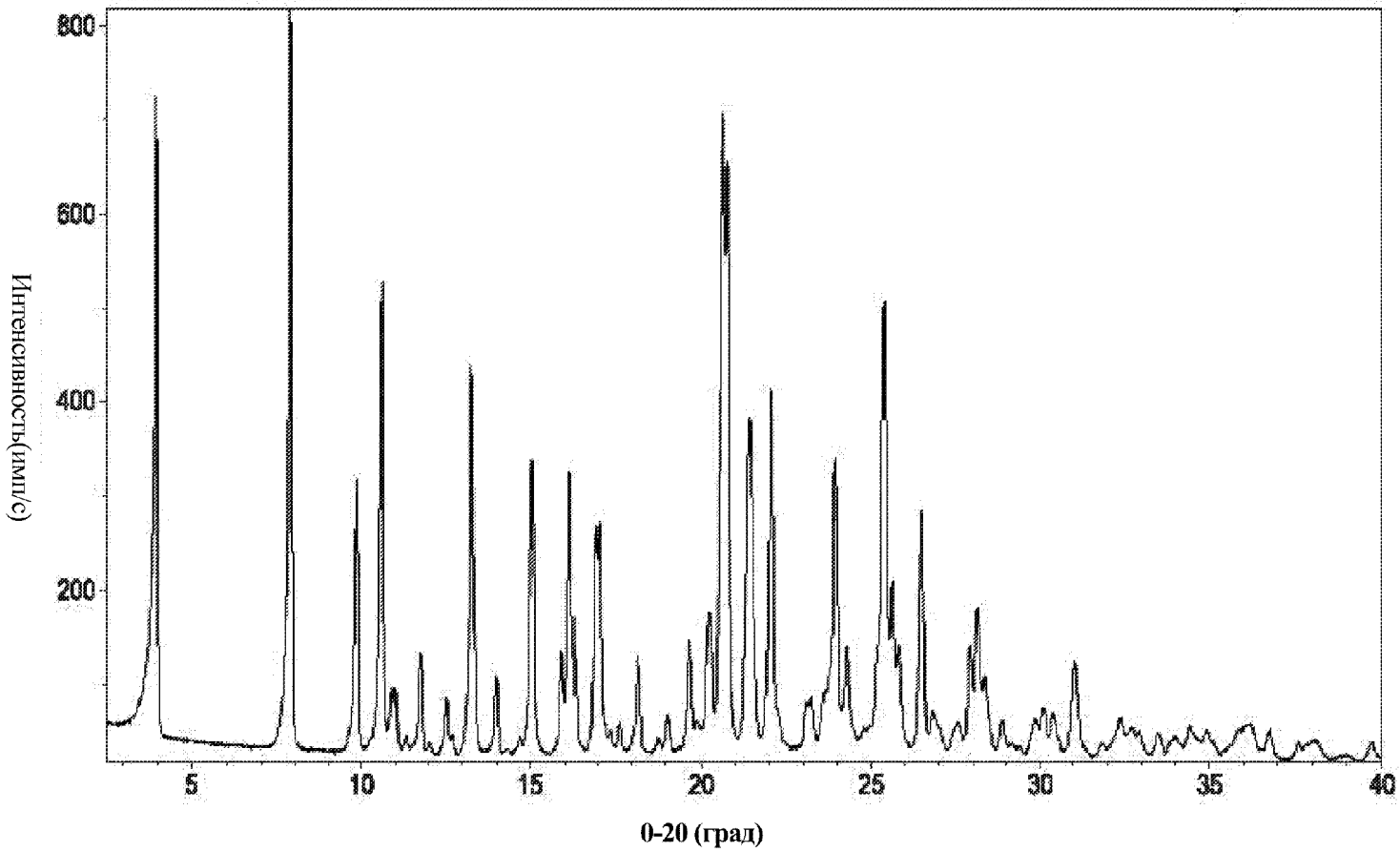
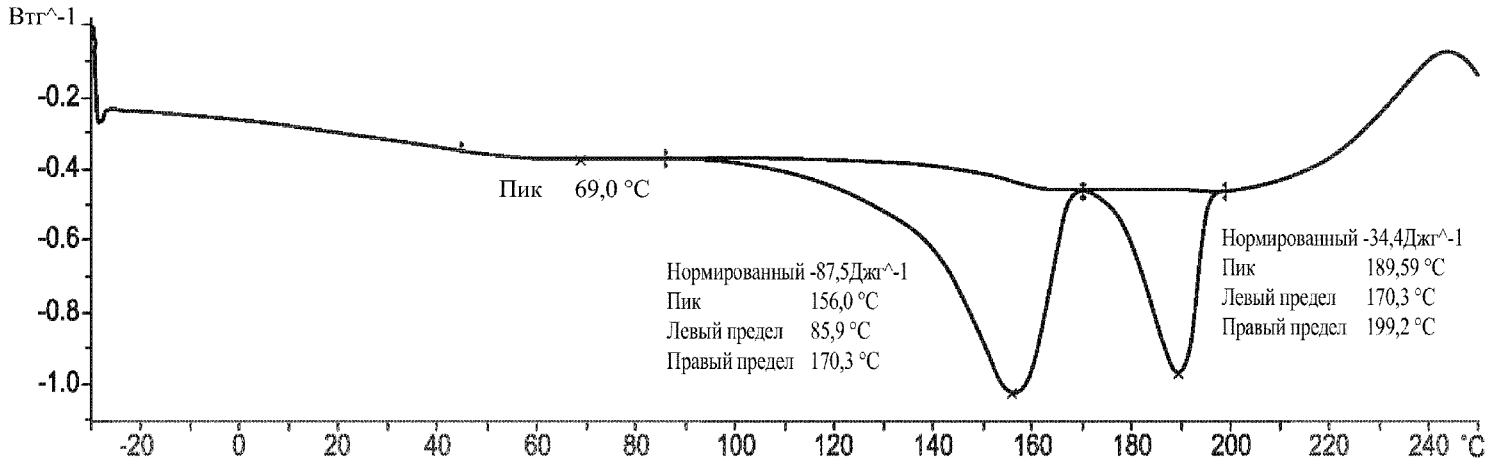


График изотермы ДСП
Темп.: 25,0°C
Мет. Сорбдесорб_5сек.sao
МРеф: 18,1374
Цикл 1 сорб.
Цикл 1 десорб.
Изменение массы (%)- Ref
4.5
4
3.5
3
2.5
2
1.5
1
0.5
0
-0.5
0
20
40
60
80
100
120
ОВ (%) Образца

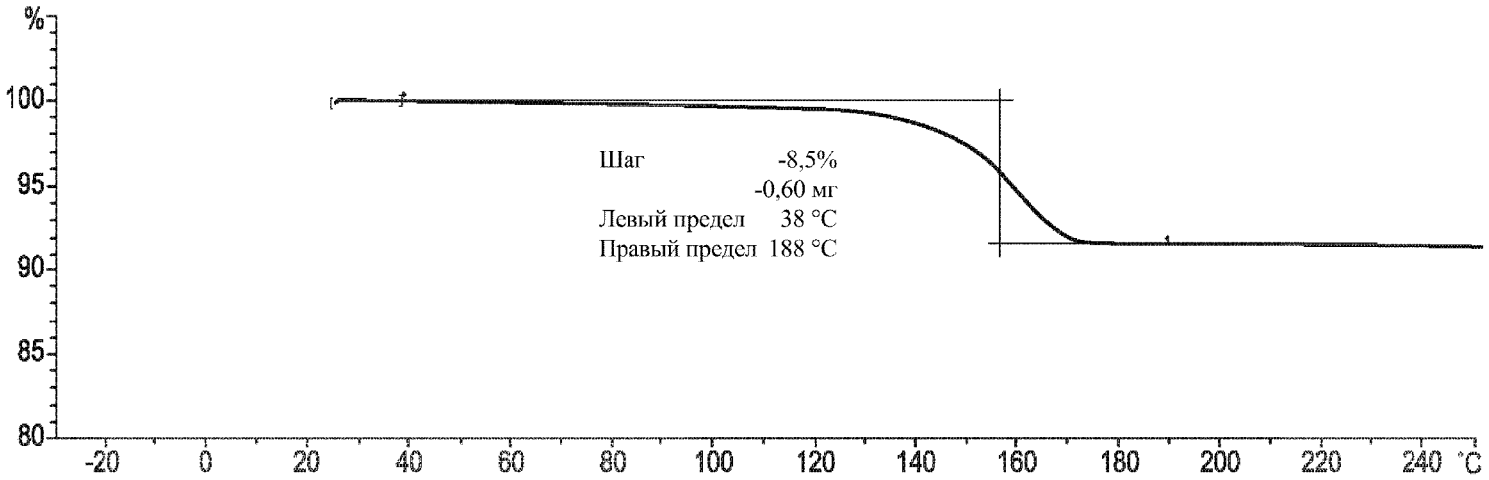
ФИГ. 14


800
600
400
200
Интенсивность(имп/с)
5
10
15
20
25
30
35
40
0-20 (град)

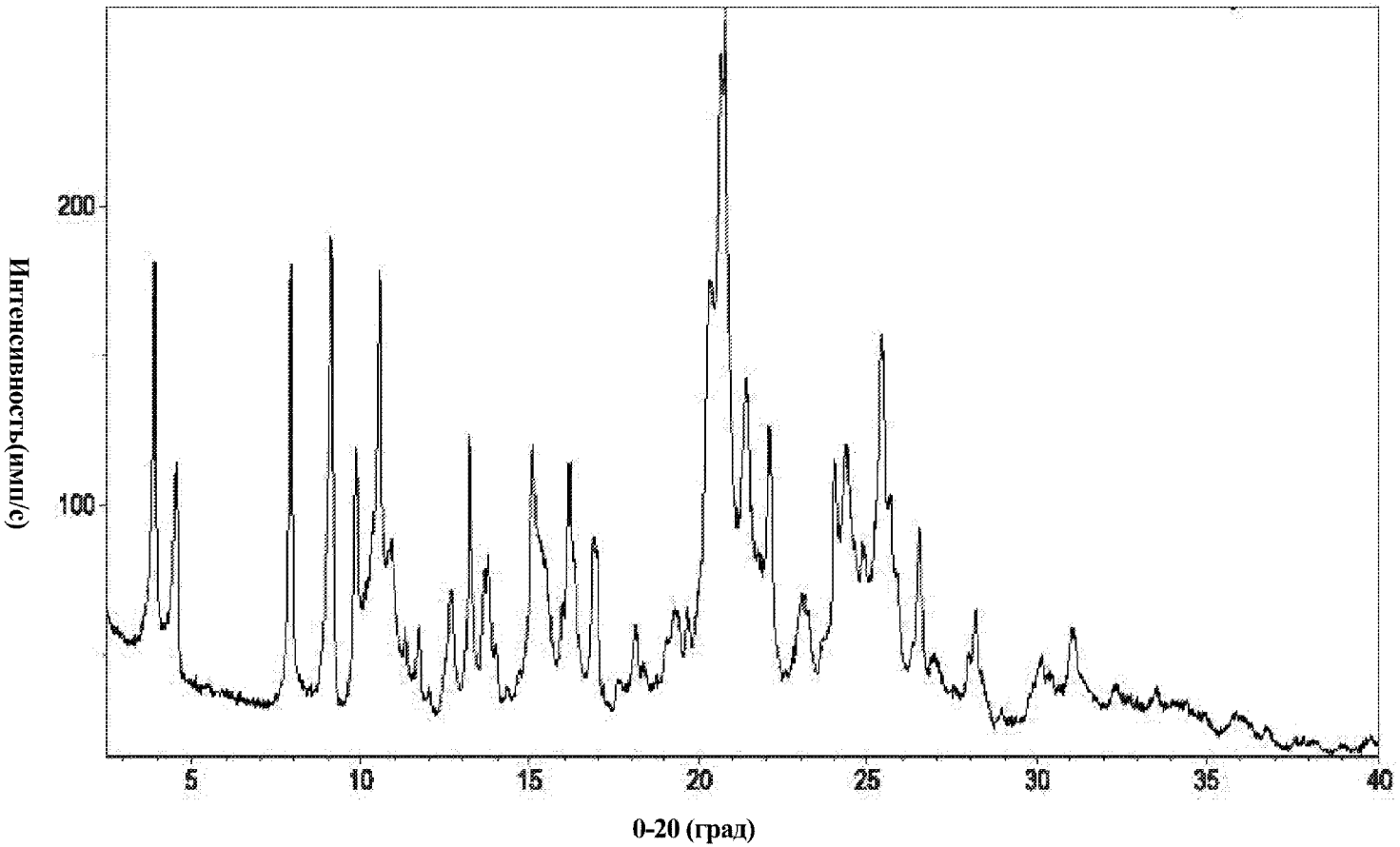
ФИГ. 15


Втг^-1
-0.2
-0.4
-0.6
-0.8
-1.0
-20
0
20
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240 °C
Пик 69,0 °C
Нормированный -87,5Дж/г^-1
Пик 156,0 °C
Левый предел 85,9 °C
Правый предел 170,3 °C
Нормированный -34,4Дж/г^-1
Пик 189,59 °C
Левый предел 170,3 °C
Правый предел 199,2 °C

ФИГ. 16


%
100
95
90
85
80
-20
0
20
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240
°C
Шаг -8,5%
-0,60 мг
Левый предел 38 °C
Правый предел 188 °C

ФИГ. 17



ФИГ. 18

ФИГ. 19

Интенсивность(имп/с)
1000
750
500
250
5
10
15
20
25
30
35
40
0-20 (град)

ФИГ. 20

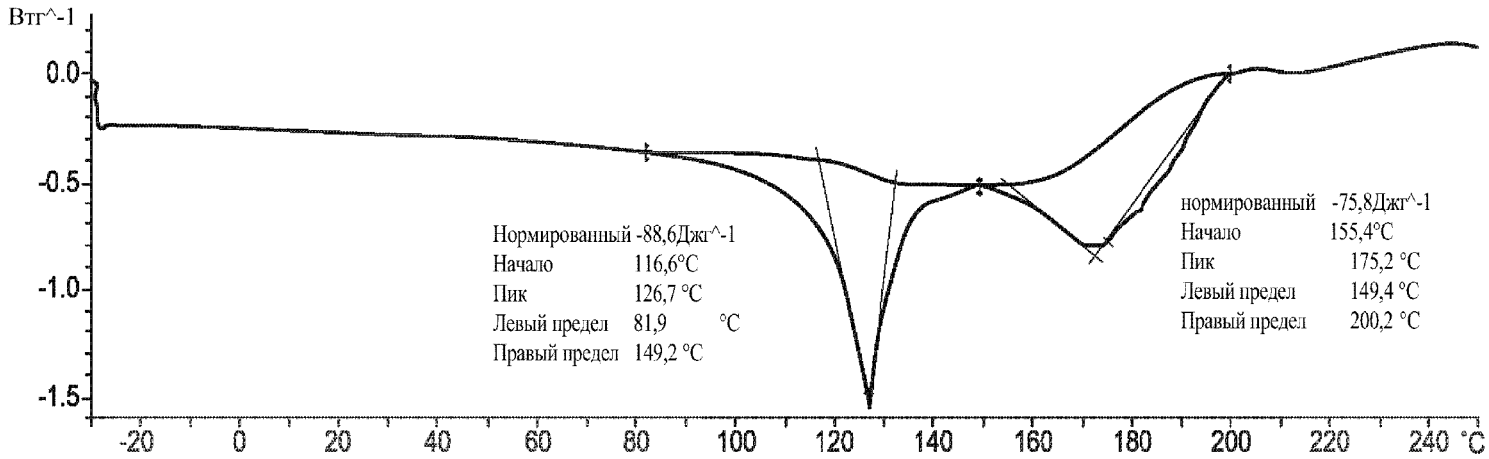
Интенсивность(имп/с)
1500
1000
500
5
10
15
20
25
30
35
40
0-20 (град)

ФИГ. 21

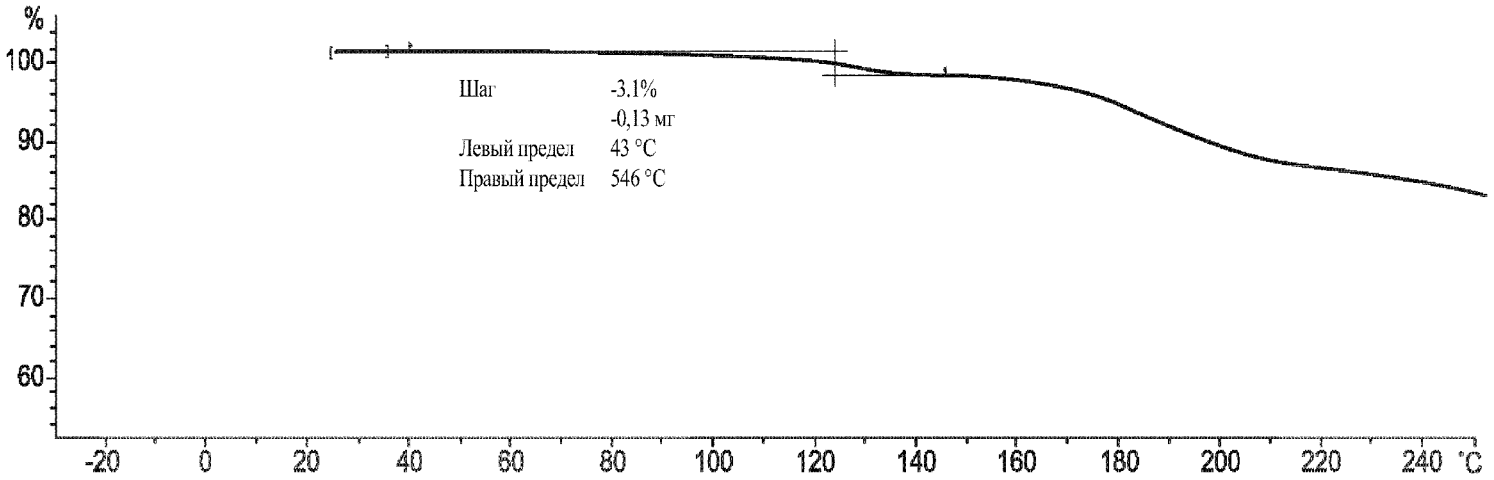
800
600
400
200
Интенсивность(имп/с)
5
10
15
20
25
30
35
40
0-20 (град)

ФИГ. 22

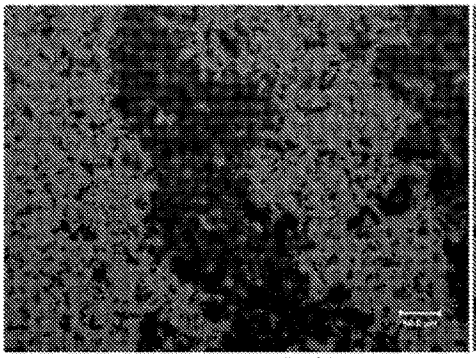
ФИГ. 23


Втг^-1
0.0
-0.5
-1.0
-1.5
-20
0
20
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240 °C
Нормированный -88,6Дж^-1
Начало 116,6°C
Пик 126,7 °C
Левый предел 81,9 °C
Правый предел 149,2 °C
нормированный -75,8Дж^-1
Начало 155,4°C
Пик 175,2 °C
Левый предел 149,4 °C
Правый предел 200,2 °C

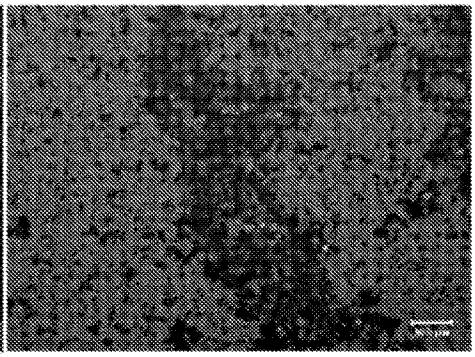
ФИГ. 24


%
100
90
80
70
60
Шаг -3.1%
-0,13 мг
Левый предел 43 °C
Правый предел 546 °C
-20
0
20
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240
°C

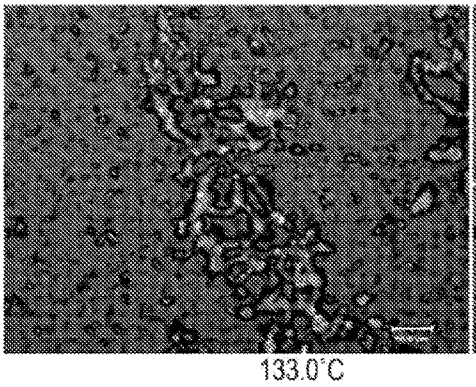
ФИГ. 25



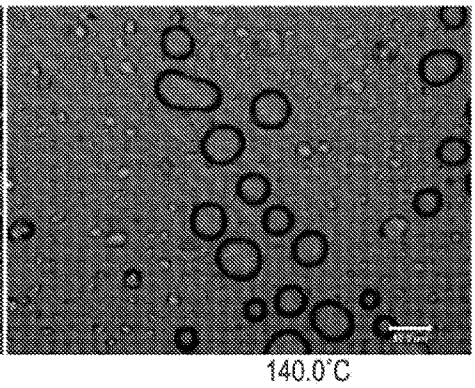
ФИГ. 26A



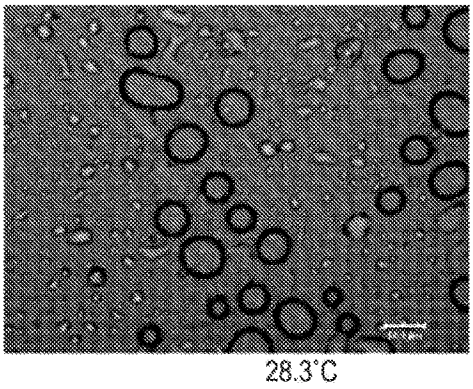
ФИГ. 26B



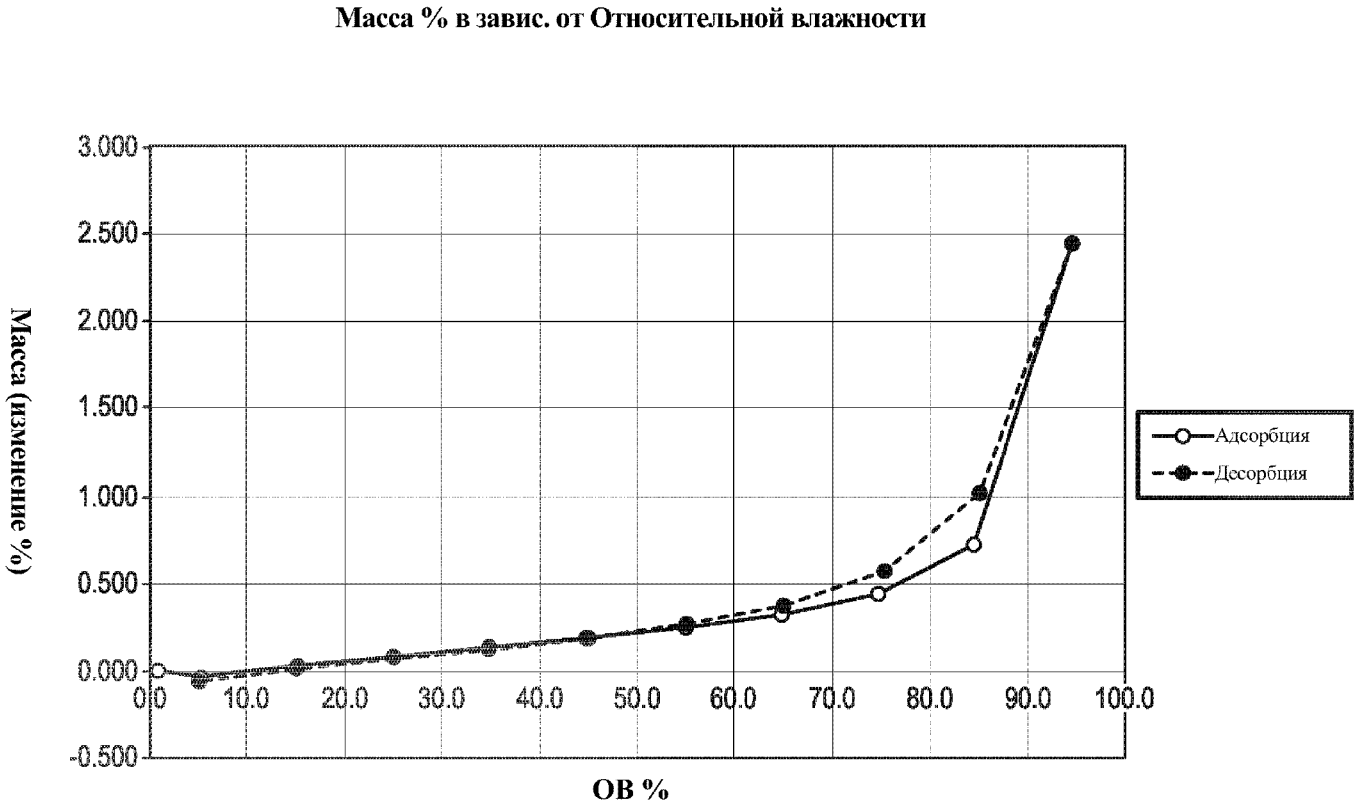
ФИГ. 26C



ФИГ. 26D



ФИГ. 26E

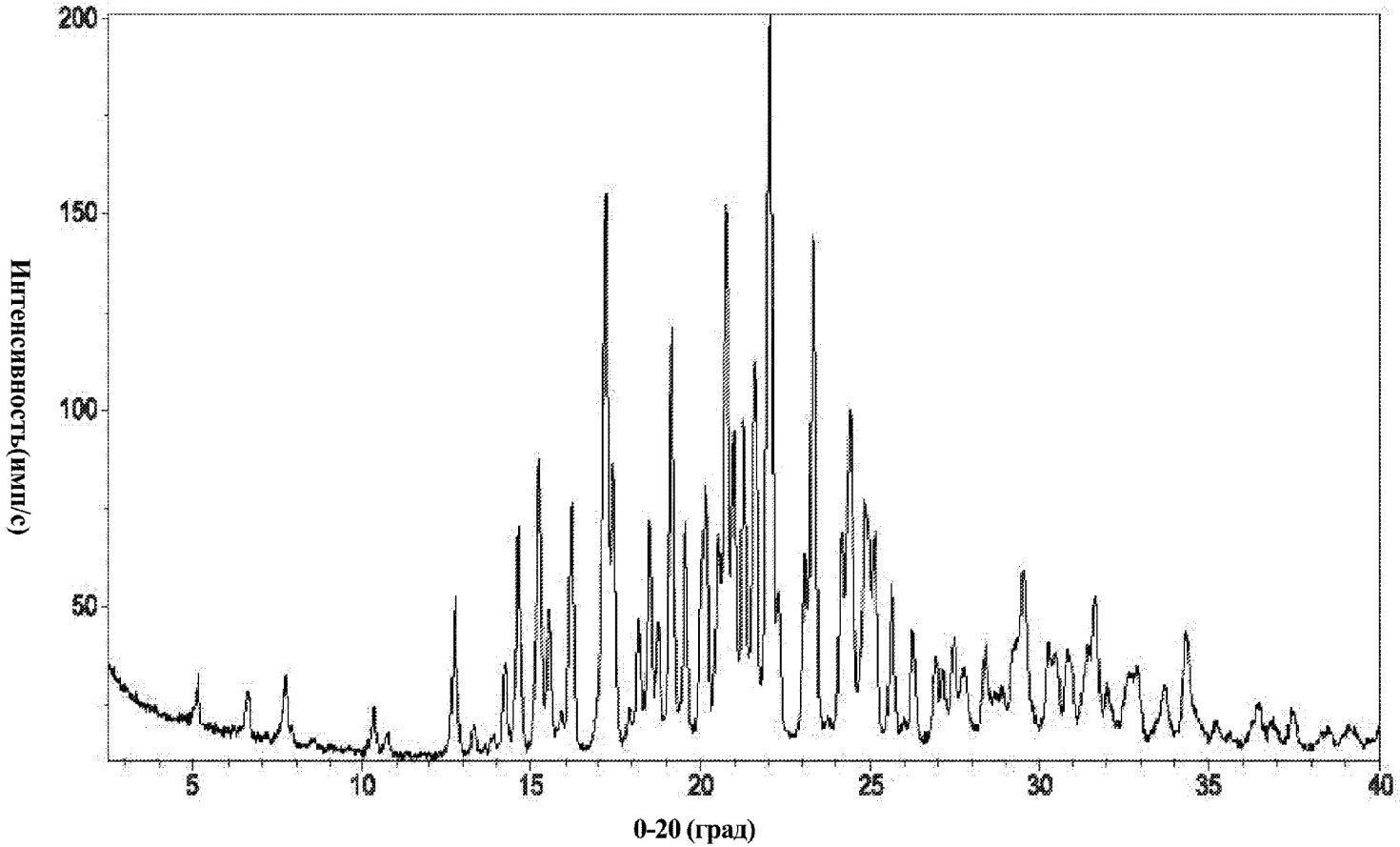

Масса % в завис. от Относительной влажности
Масса (изменение %)
3.000
2.500
2.000
1.500
1.000
0.500
0.000
-0.500
0.0
10.0
20.0
30.0
40.0
50.0
60.0
70.0
80.0
90.0
100.0
ОВ %
Адсорбция
Десорбция

ФИГ. 27

ФИГ. 28

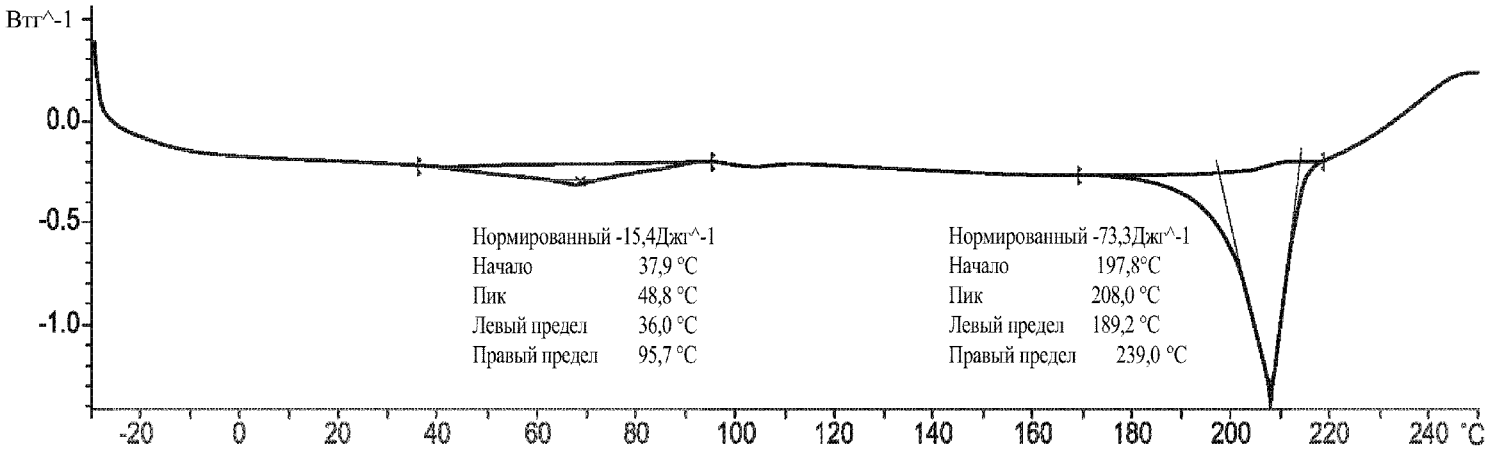
1000
750
500
250
Интенсивность(имп/с)
5
10
15
20
25
30
35
40
0-20 (град)

ФИГ. 29

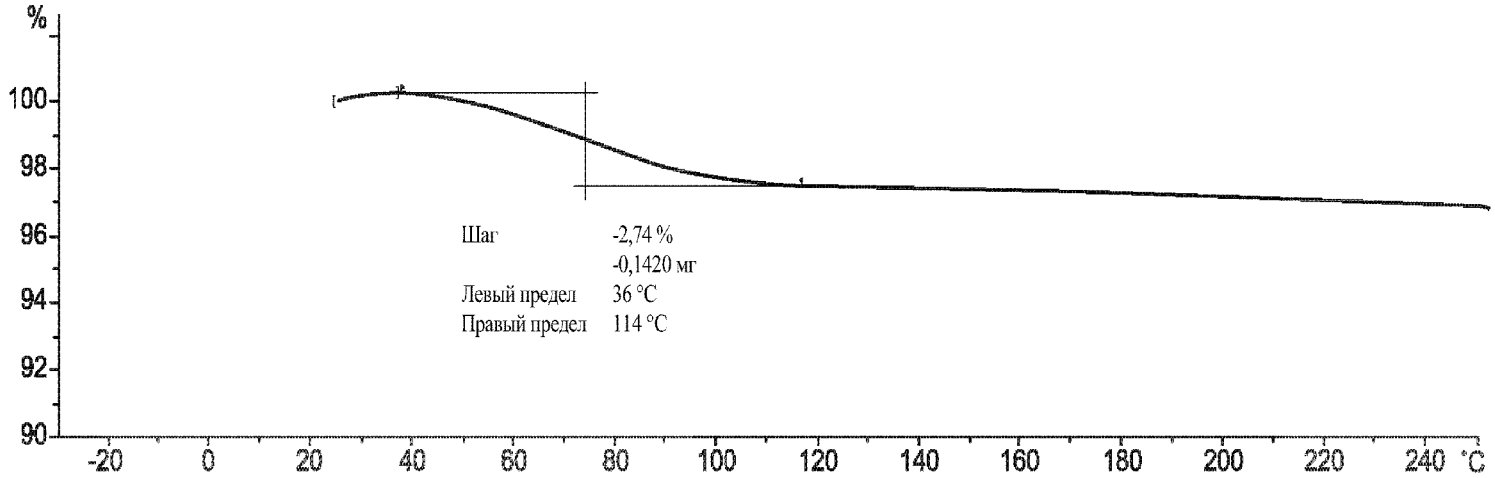

Интенсивность(имп/с)
200
150
100
50
5
10
15
20
25
30
35
40
0-20 (град)

ФИГ. 30

ФИГ. 31


Втг^-1
0.0
-0.5
-1.0
-20
0
20
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240 °C
Нормированный -15,4Дж\^-1
Начало 37,9 °C
Пик 48,8 °C
Левый предел 36,0 °C
Правый предел 95,7 °C
Нормированный -73,3Дж\^-1
Начало 197,8°C
Пик 208,0 °C
Левый предел 189,2 °C
Правый предел 239,0 °C

ФИГ. 32


%
100
98
96
94
92
90
-20
0
20
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240
°C
Шаг
-2,74 %
-0,1420 мг
Левый предел
36 °C
Правый предел
114 °C

ФИГ. 33

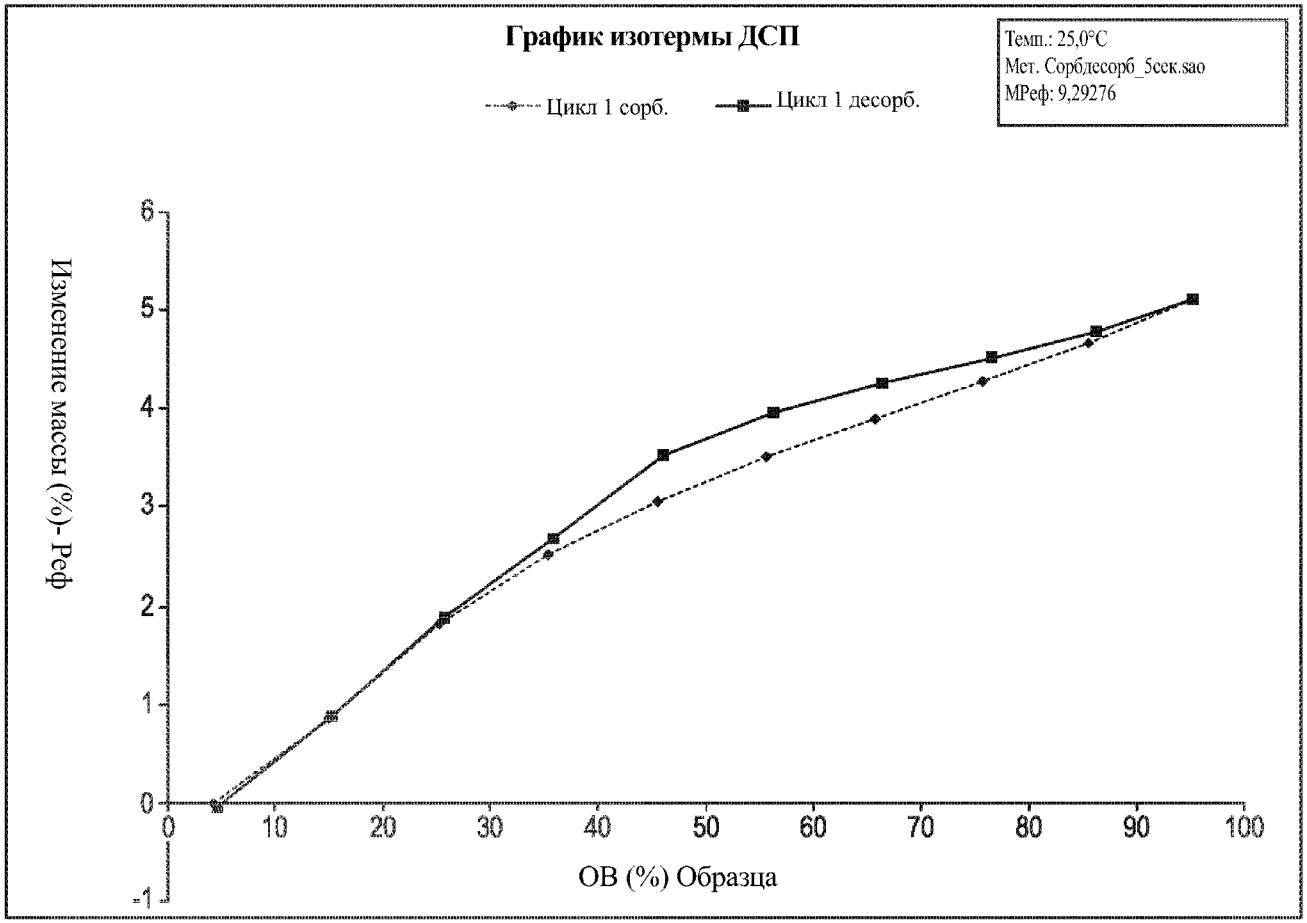
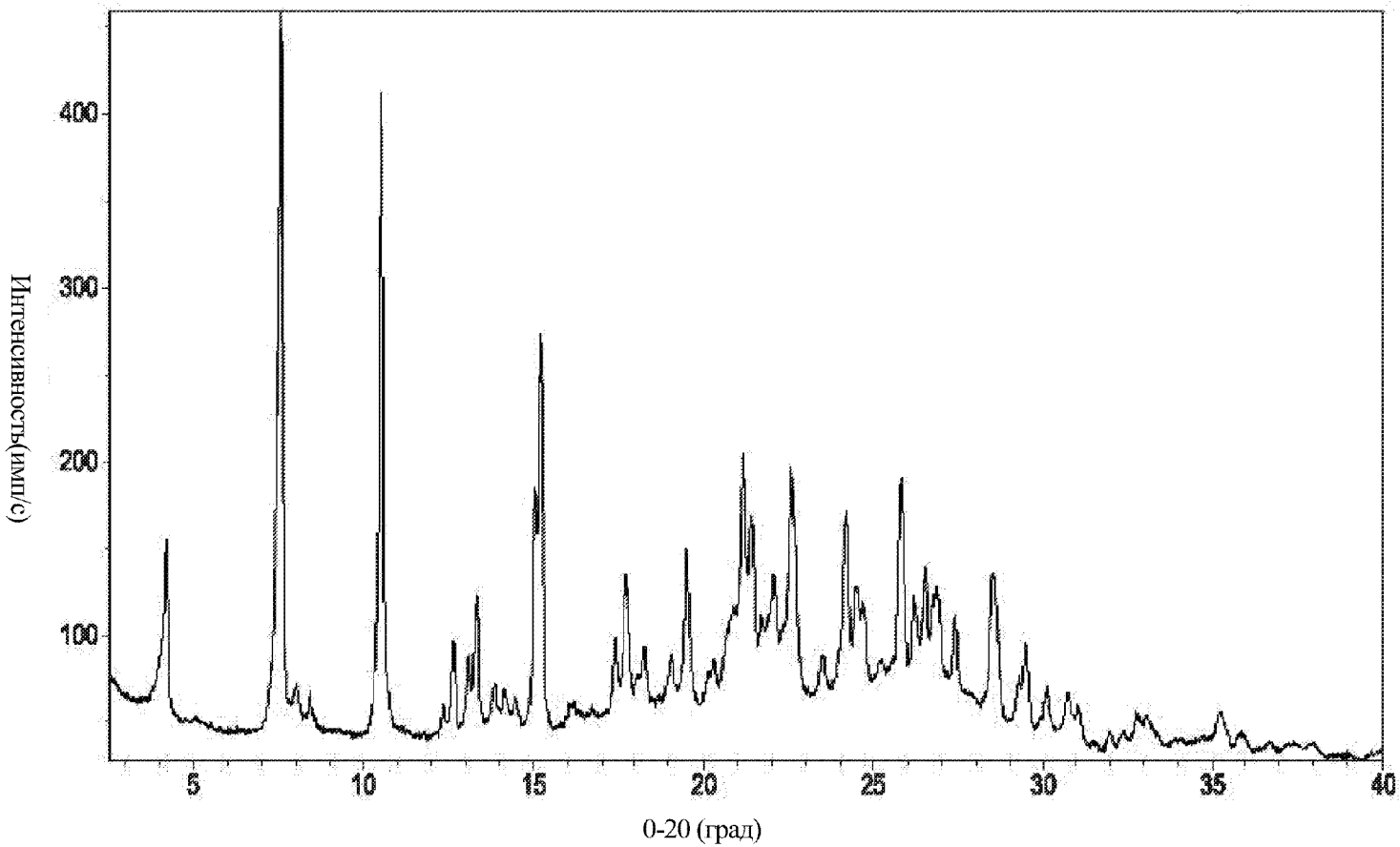


График изотермы ДСП
Темп.: 25,0°C
Мет. Сорбдесорб_5сек.sao
МРеф: 9,29276
Цикл 1 сорб.
Цикл 1 десорб.
Изменение массы (%)- Реф
ОВ (%) Образца
6
5
4
3
2
1
0
-1
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100

ФИГ. 34

1000
750
500
250
Интенсивность(имп/с)
5
10
15
20
25
30
35
40
0-20 (град)

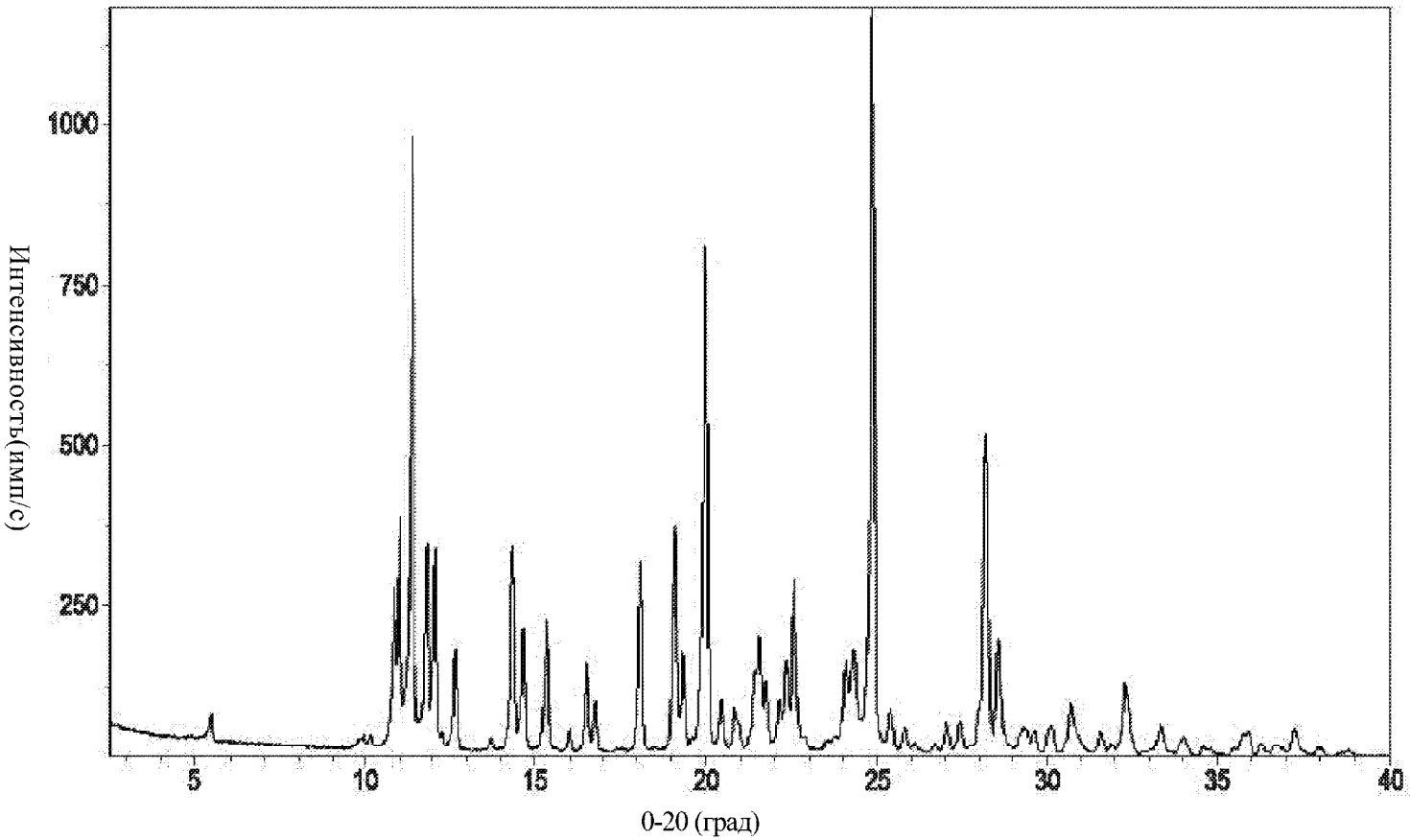
ФИГ. 35


Интенсивность(имп/с)
400
300
200
100
5
10
15
20
25
30
35
40
0-20 (град)

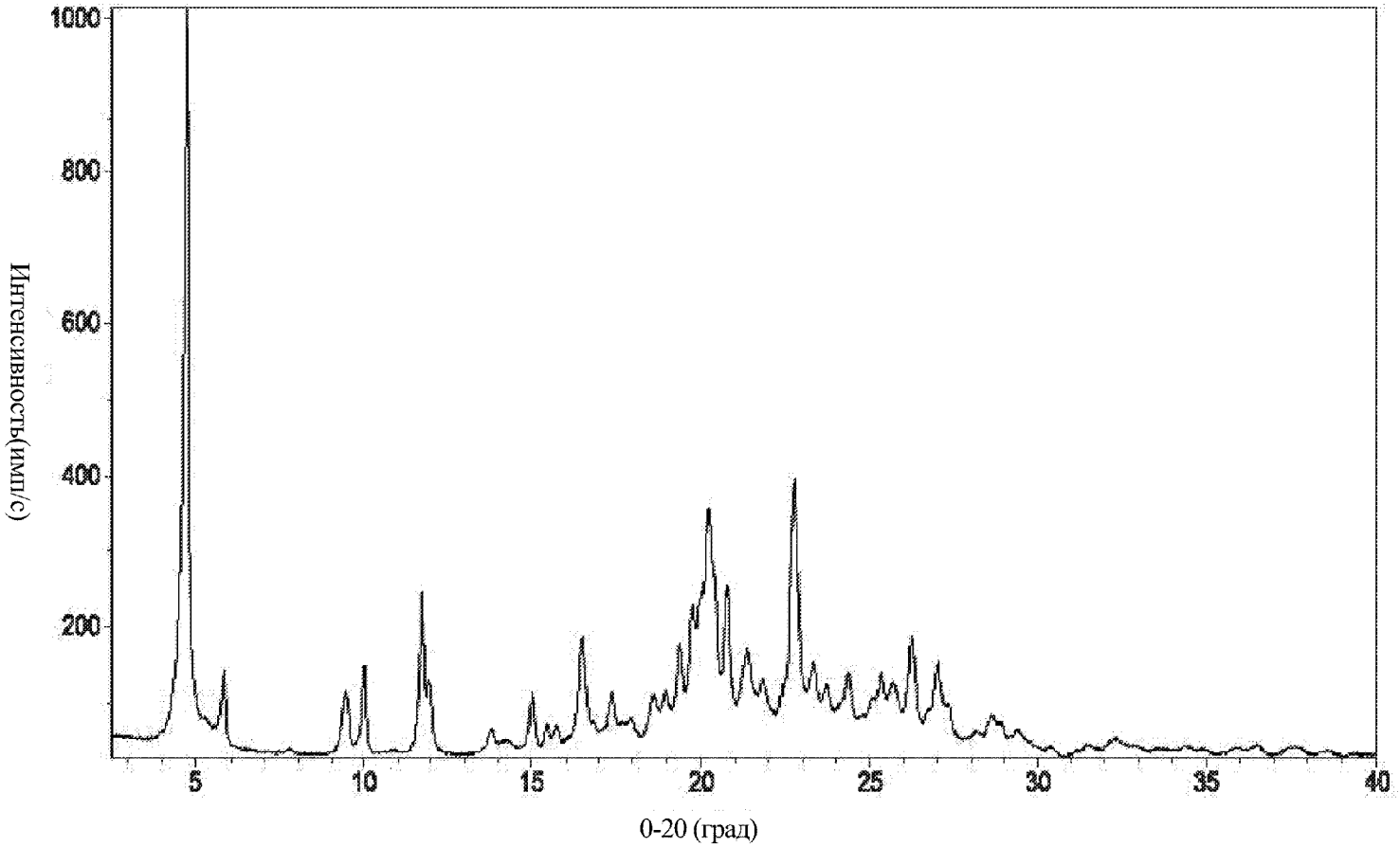
ФИГ. 36

ФИГ. 37

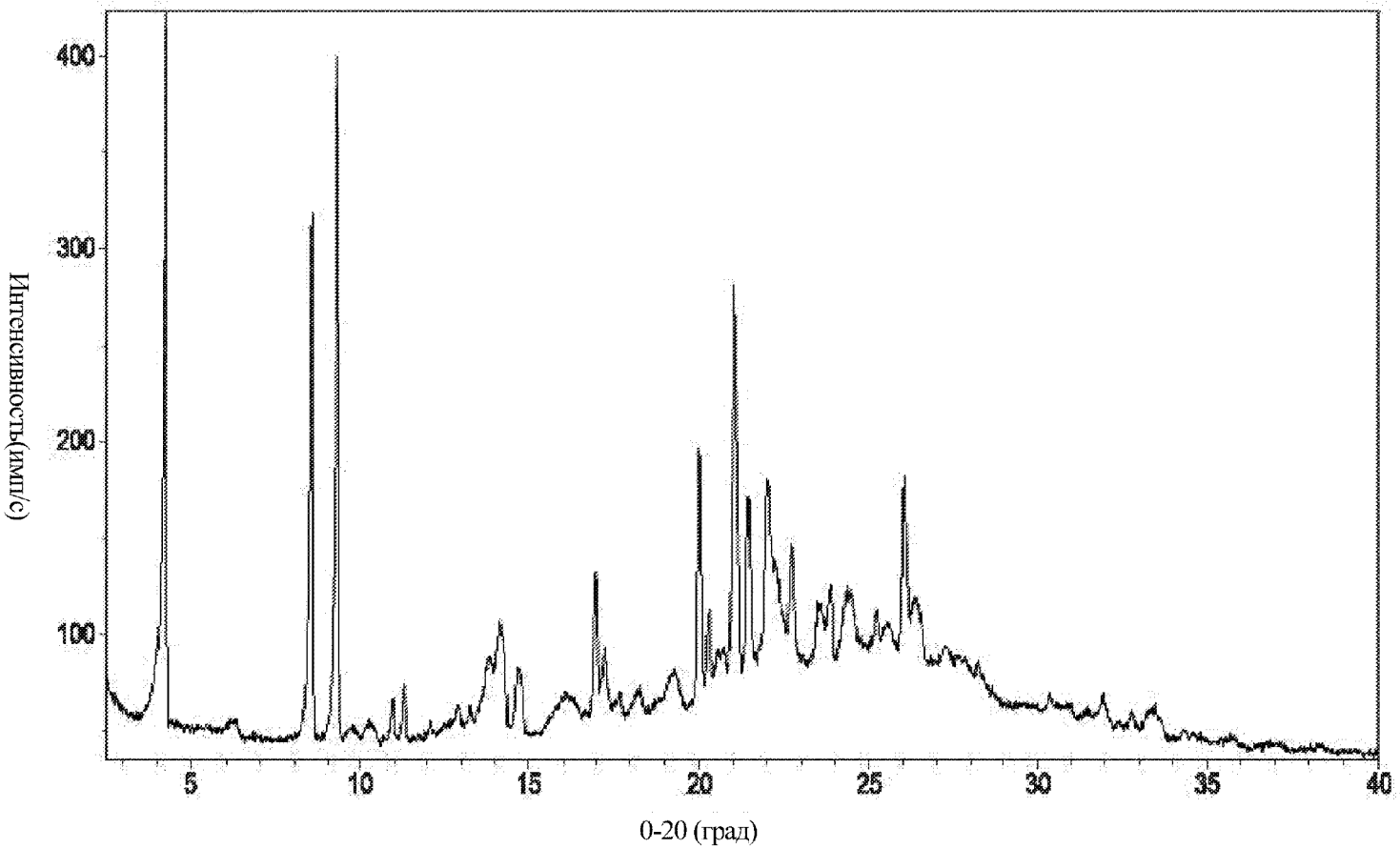
ФИГ. 38


Интенсивность(имп/с)
1000
750
500
250
5
10
15
20
25
30
35
40
0-20 (град)

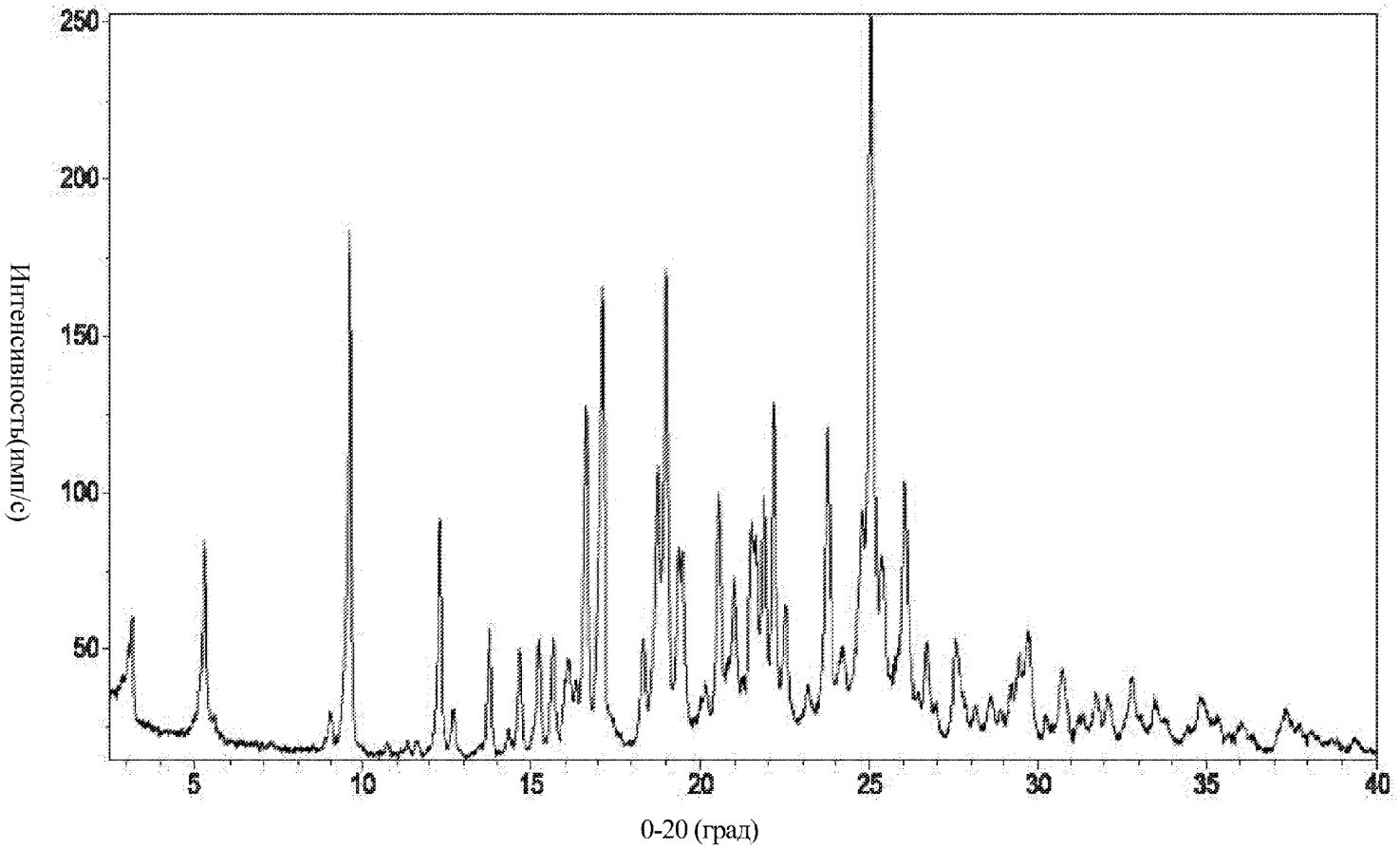
ФИГ. 39


1000
800
600
400
200
Интенсивность(имп/с)
5
10
15
20
25
30
35
40
0-20 (град)

ФИГ. 40


Интенсивност(имп/с)
400
300
200
100
5
10
15
20
25
30
35
40
0-20 (град)

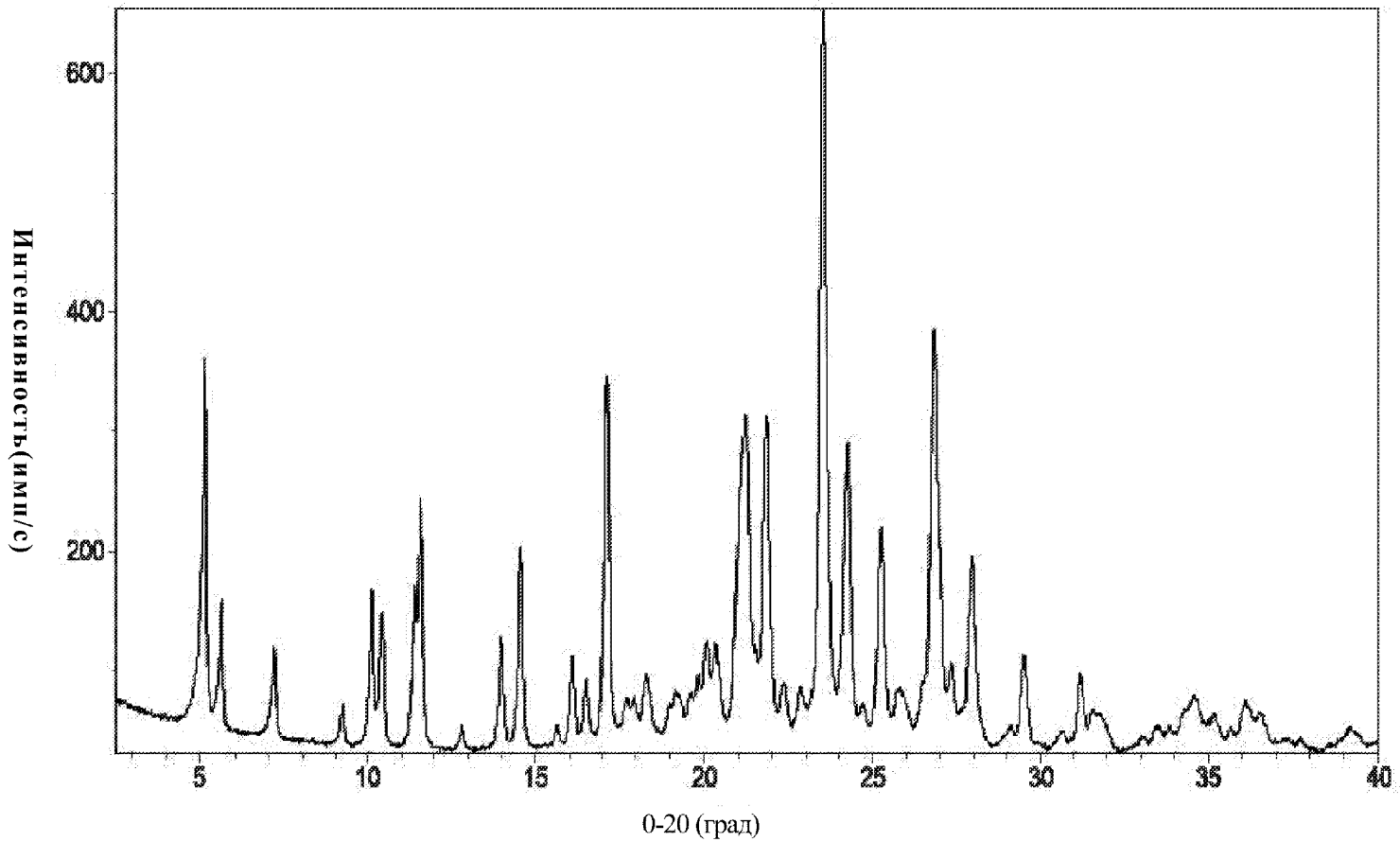
ФИГ. 41


250
200
150
100
50
Интенсивность(имп/с)
5
10
15
20
25
30
35
40
0-20 (град)

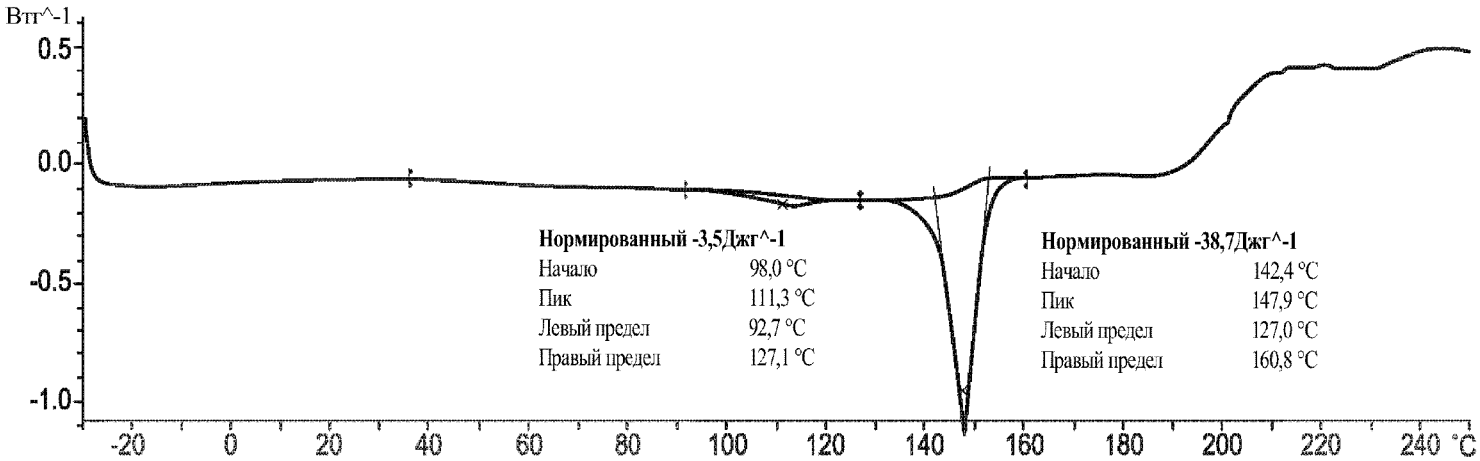
ФИГ. 42

1000
750
500
250
Интенсивность(имп/с)
5
10
15
20
25
30
35
40
0-20 (град)

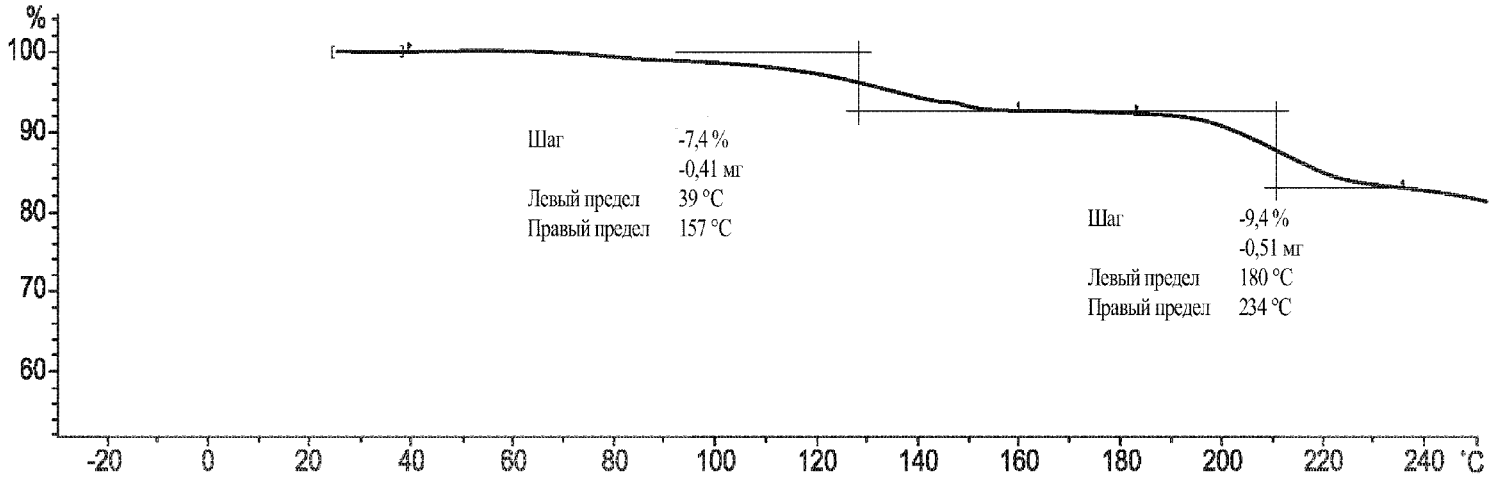
ФИГ. 43



ФИГ. 44

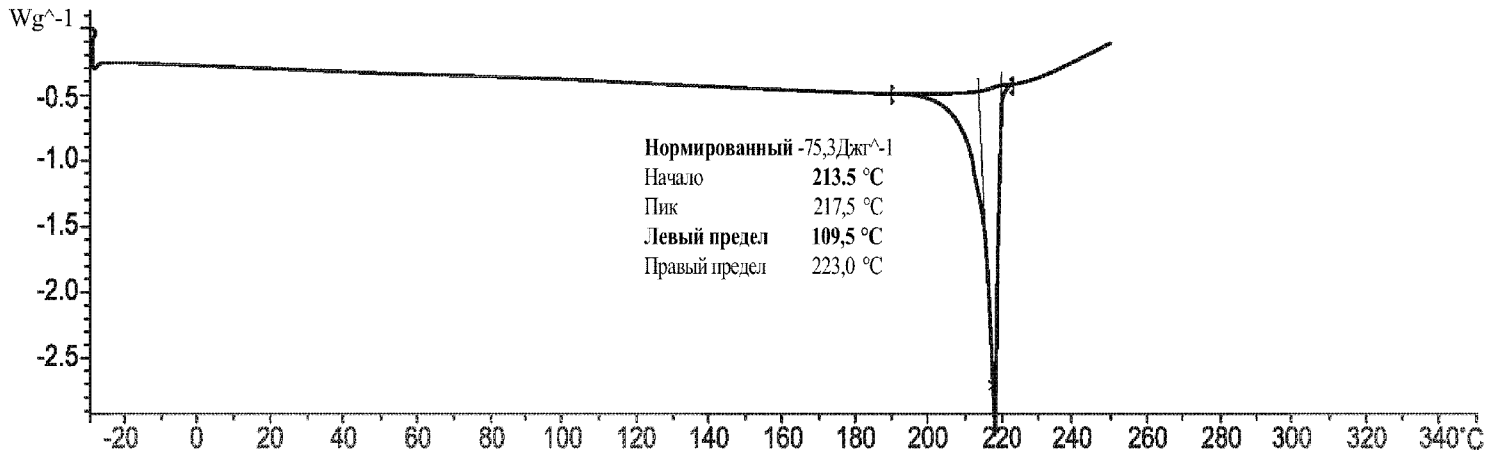

Втг^-1
0.5
0.0
-0.5
-1.0
-20
0
20
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240 °C
Нормированный -3,5Джг^-1
Начало 98,0 °C
Пик 111,3 °C
Левый предел 92,7 °C
Правый предел 127,1 °C
Нормированный -38,7Джг^-1
Начало 142,4 °C
Пик 147,9 °C
Левый предел 127,0 °C
Правый предел 160,8 °C

ФИГ. 45

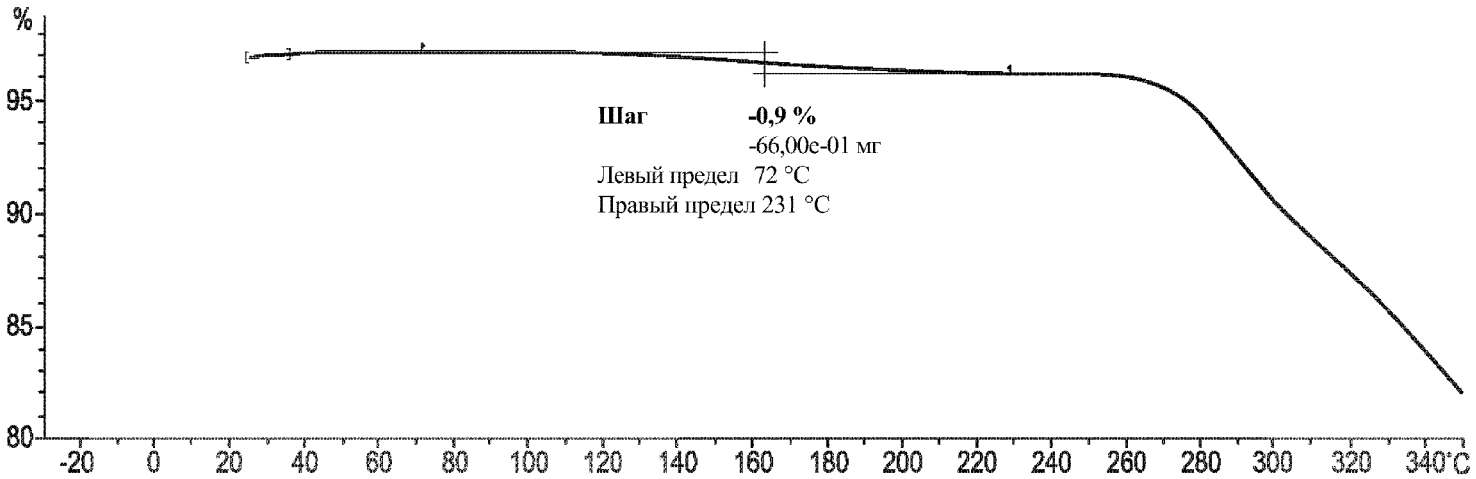

%
100
90
80
70
60
Шаг -7,4 %
-0,41 мг
Левый предел 39 °C
Правый предел 157 °C
Шаг -9,4 %
-0,51 мг
Левый предел 180 °C
Правый предел 234 °C
-20
0
20
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240
°C

ФИГ. 46

ФИГ. 47


Wg^-1
-0.5
-1.0
-1.5
-2.0
-2.5
-20
0
20
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240
260
280
300
320
340°C
Нормированный -75,3Дж/г^-1
Начало 213,5 °C
Пик 217,5 °C
Левый предел 109,5 °C
Правый предел 223,0 °C

ФИГ. 48


%
95
90
85
80
Шаг -0,9 %
-66,00e-01 мг
Левый предел 72 °C
Правый предел 231 °C
-20 0 20 40 60 80 100 120 140 160 180 200 220 240 260 280 300 320 340°C

ФИГ. 49

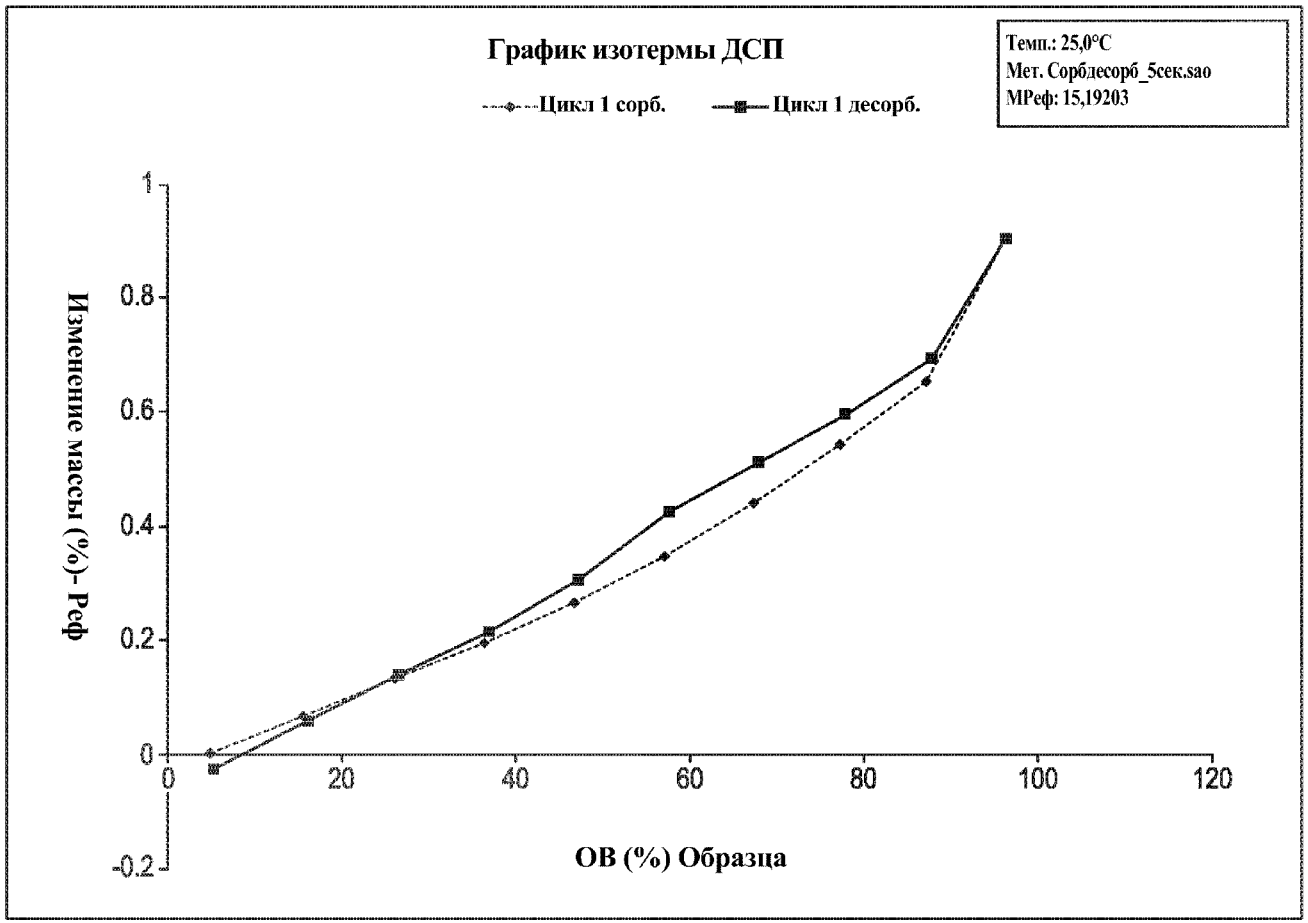
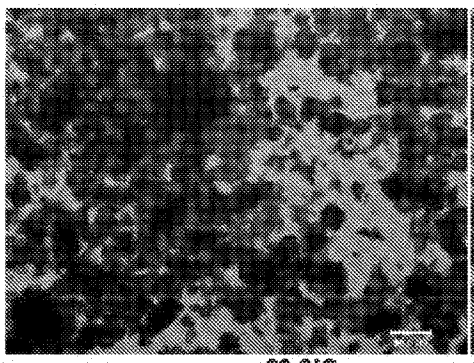
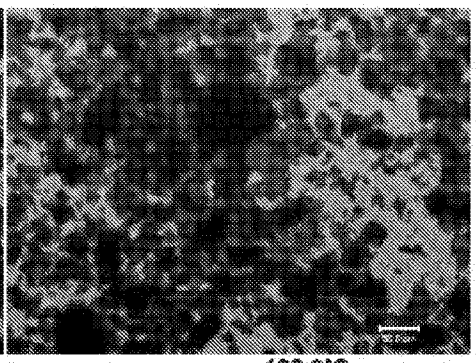


График изотермы ДСП
Темп.: 25,0°C
Мет. Сорбдесорб_5сек.sao
МРеф: 15,19203
Цикл 1 сорб.
Цикл 1 десорб.
Изменение массы (%)- Реф
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
-0.2
0
20
40
60
80
100
120
ОВ (%) Образца

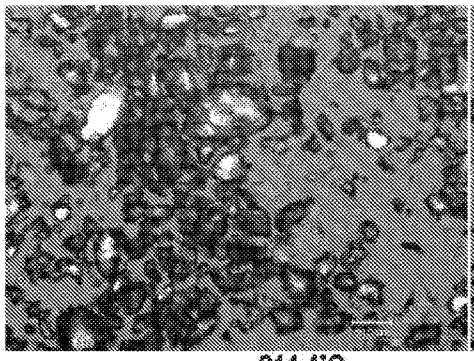
ФИГ. 50



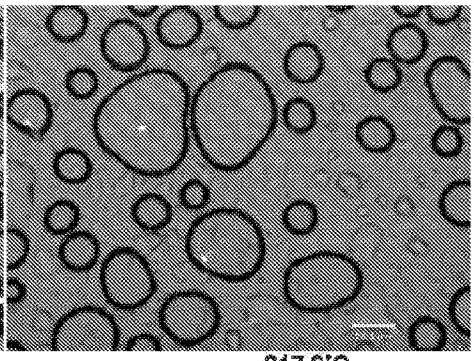
ФИГ. 51A



ФИГ 51B

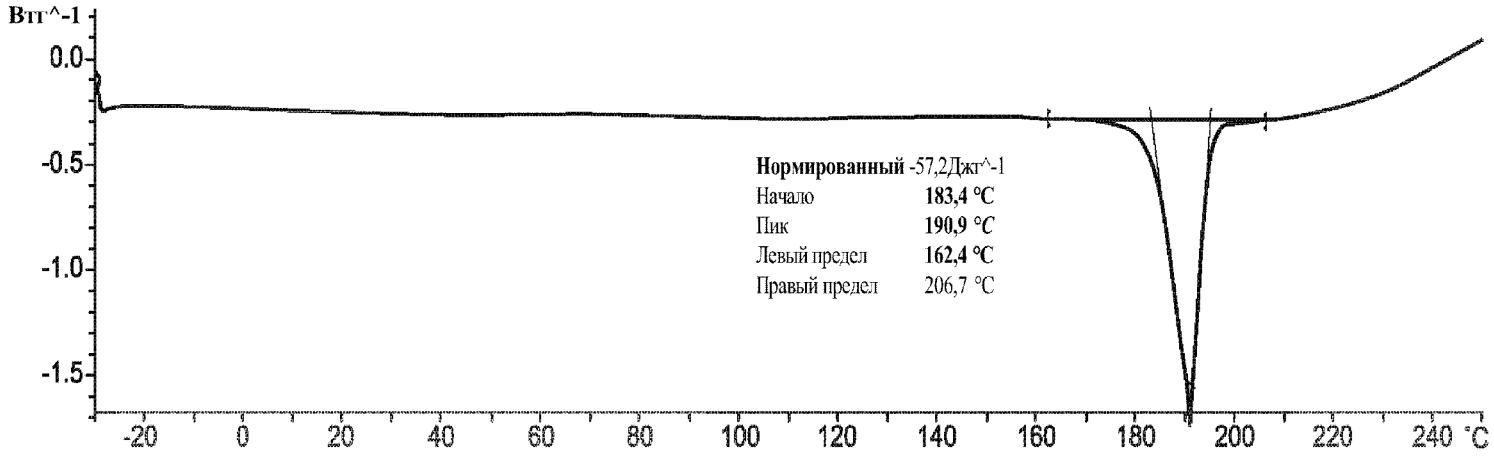


ФИГ. 51C

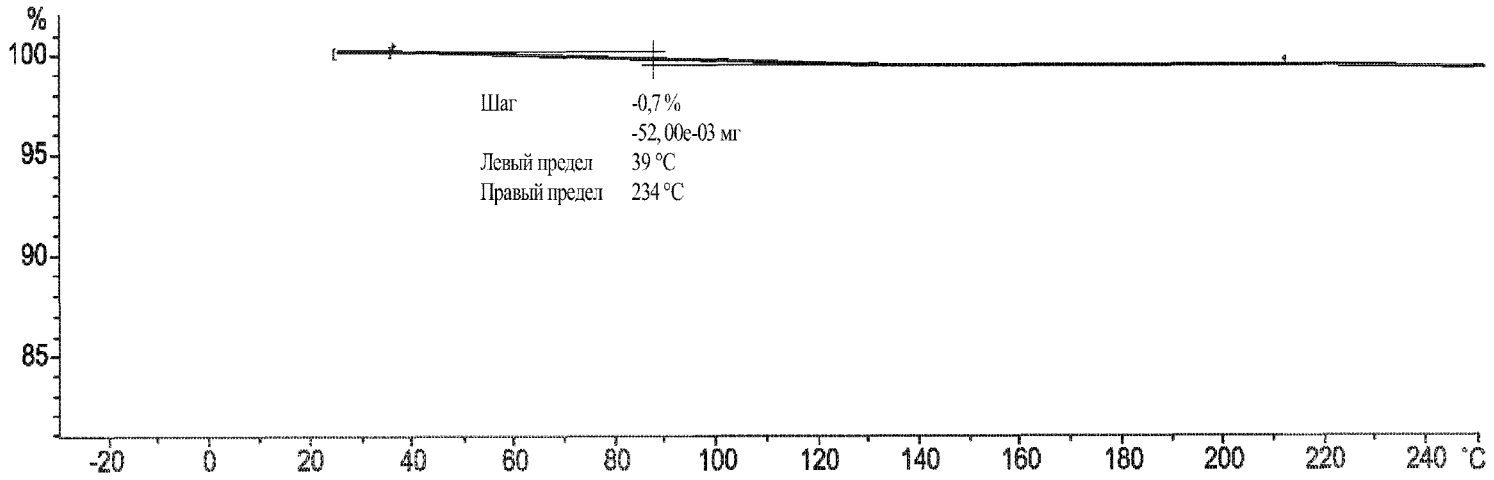


ФИГ. 51D

ФИГ. 52


Втг^-1
0.0
-0.5
-1.0
-1.5
-20
0
20
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240 °C
Нормированный -57,2Дж/г^-1
Начало 183,4 °C
Пик 190,9 °C
Левый предел 162,4 °C
Правый предел 206,7 °C

ФИГ. 53


%
100
95
90
85
Шаг
-0,7 %
-52, 00e-03 мг
Левый предел
39 °C
Правый предел
234 °C
-20
0
20
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240
°C

ФИГ. 54

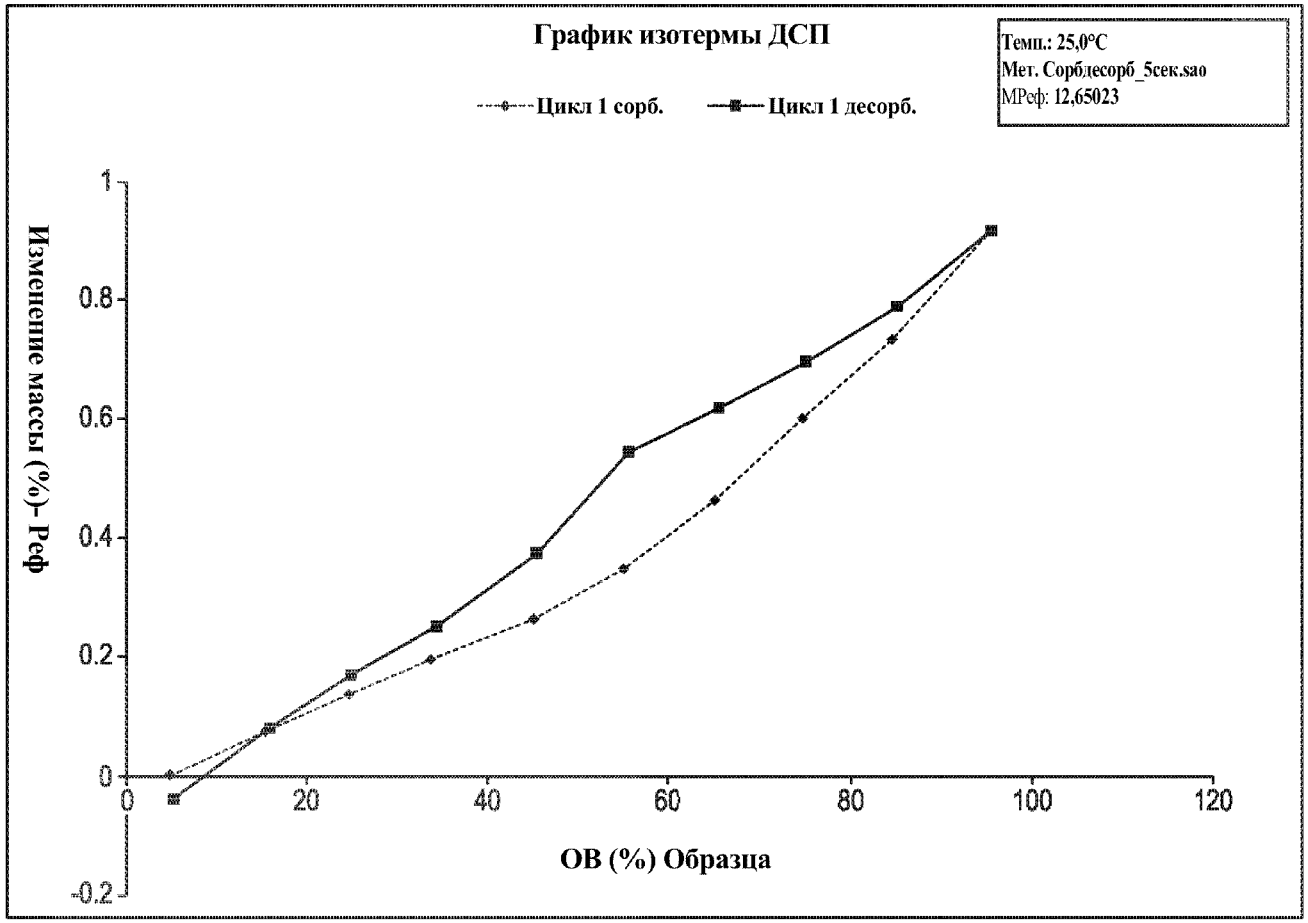
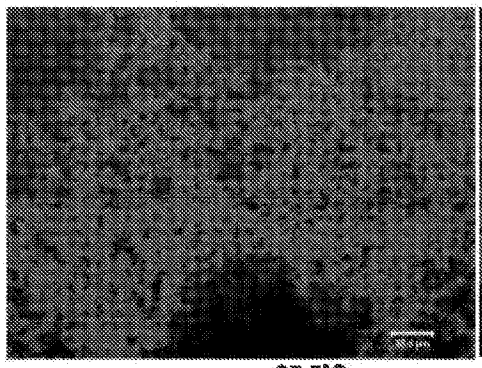
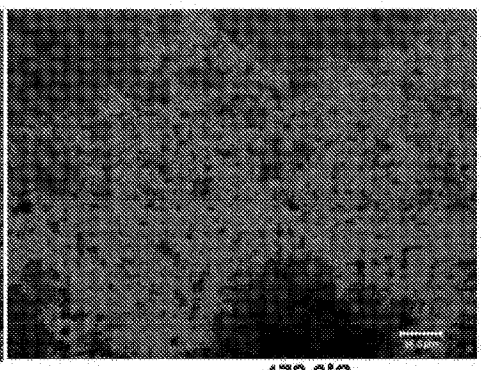


График изотермы ДСП
Темп.: 25,0°C
Мет. Сорбдесорб_5сек.sao
МРеф: 12,65023
Цикл 1 сорб.
Цикл 1 десорб.
Изменение массы (%)- Реф
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
-0.2
0
20
40
60
80
100
120
ОВ (%) Образца

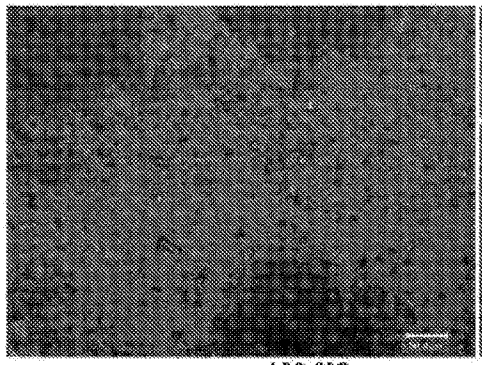
ФИГ. 55



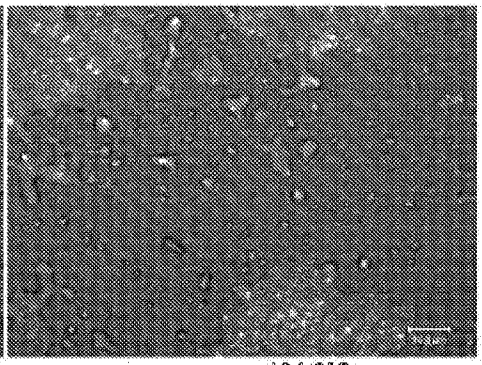
ФИГ. 56A



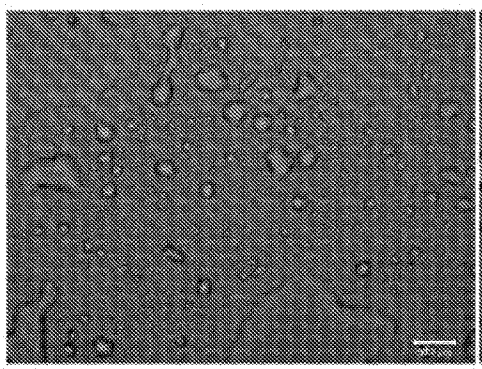
ФИГ. 56B



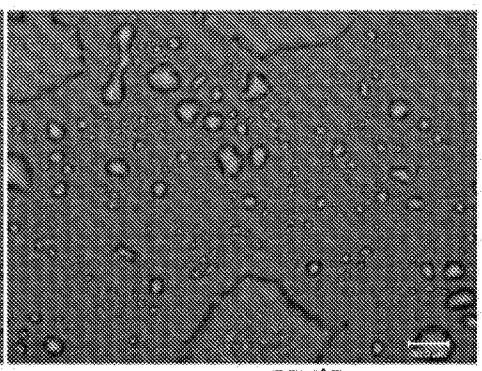
ФИГ. 56C



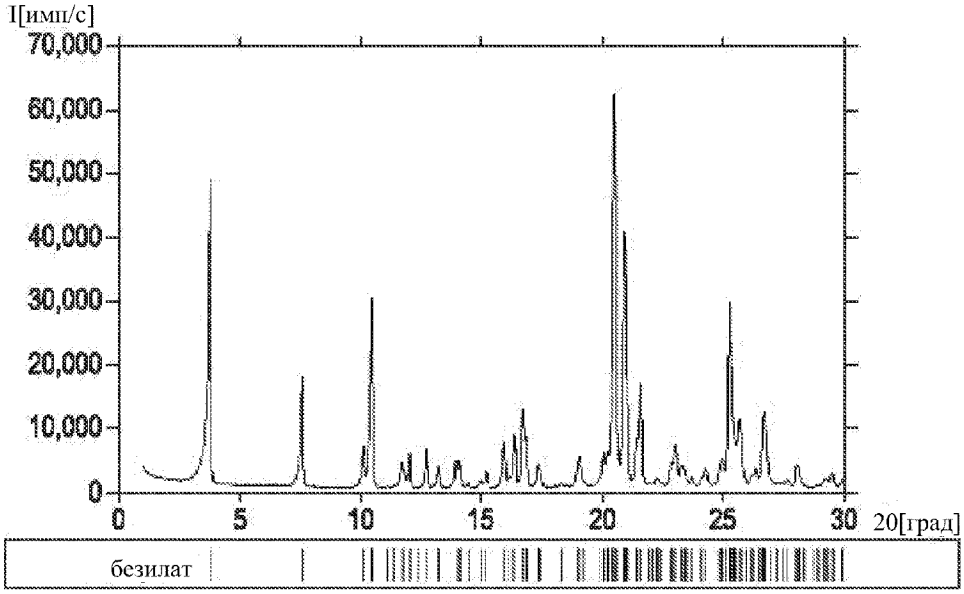
ФИГ. 56D



ФИГ. 56E

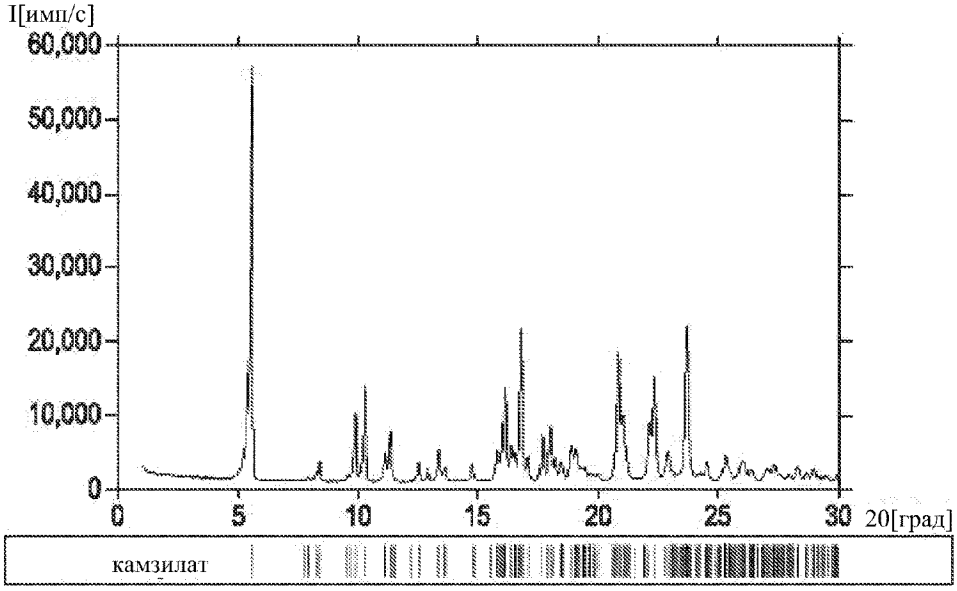


ФИГ. 56F



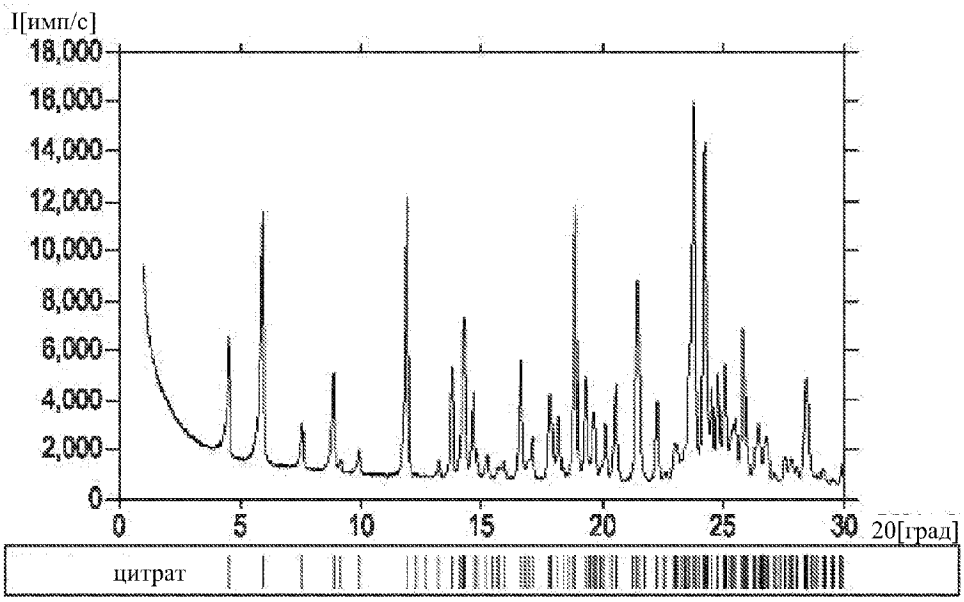
	безилат
Тип Браве	Триклинная
a [Å]	8,913
b [Å]	9,121
c [Å]	23,727
α [град.]	93,17
β [град.]	98,70
γ [град.]	105,12
Объем [Å^3/ячейка]	1,831,6
Хиральное содержание?	Не указано
Символ погасания	P-
Пространственная(ые) группа(ы)	P1(1), P$\bar{1}$(2)

ФИГ. 57



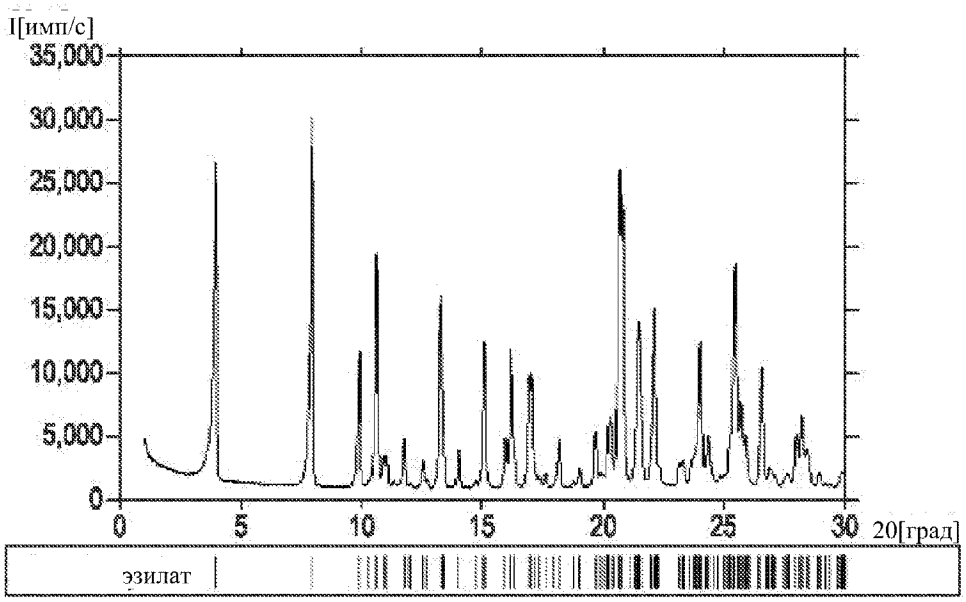
	камзилат
Тип Браве	Примитивная моноклинная
a [Å]	11,413
b [Å]	31,799
c [Å]	11,622
α [град.]	90
β [град.]	101,91
γ [град.]	90
Объем [Å^3/ячейка]	4,127,1
Хиральное содержание?	Хиральная
Коэффициент затухания	P1 2_1 1
Пространственная(ые) группа(ы)	$P2_1$ (4)

ФИГ. 58



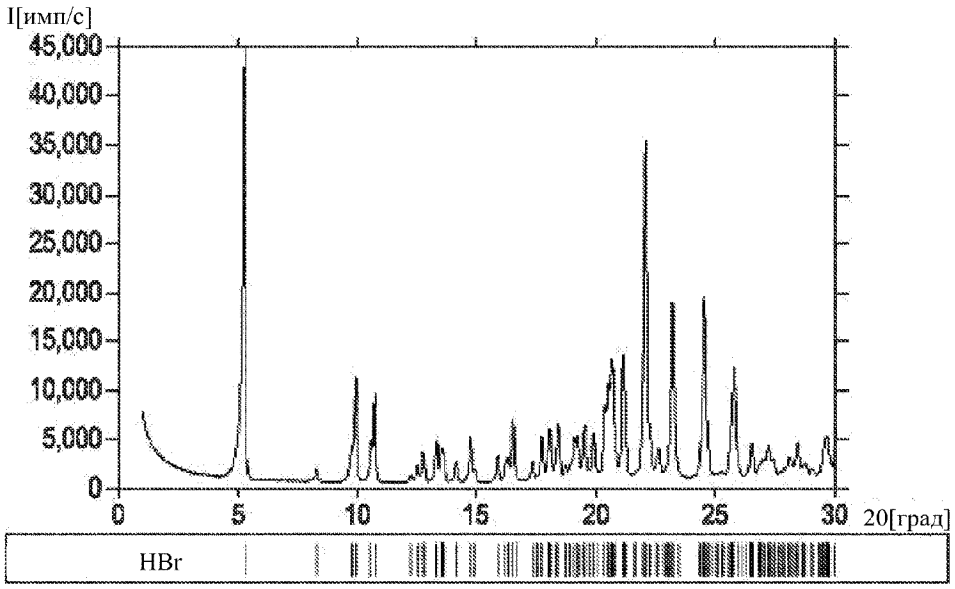
	цитрат
Тип Браве	Примитивная орторомбическая
a [Å]	38,495
b [Å]	23,202
c [Å]	7,473
α [град.]	90
β [град.]	90
γ [град.]	90
Объем [Å^3/ячейка]	6,674,6
Хиральное содержание?	Ахиральный
Символ погасания	P b c a
Пространственная(ые) группа(ы)	Pbca (61)

ФИГ. 59



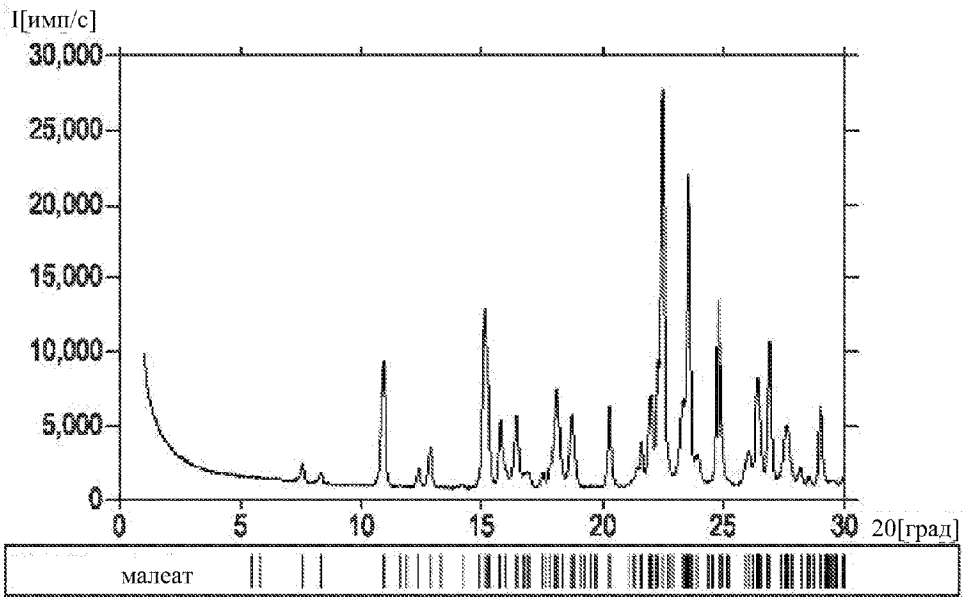
	эзилат
Тип Браве	Триклинная
a [Å]	8,593
b [Å]	9,223
c [Å]	22,439
α [град.]	94,60
β [град.]	95,33
γ [град.]	103,05
Объем [Å^3/ячейка]	1,715,6
Хиральное содержание?	Не указано
Символ погасания	P-
Пространственная(ые) группа(ы)	P1(1), P$\bar{1}$(2)

ФИГ. 60



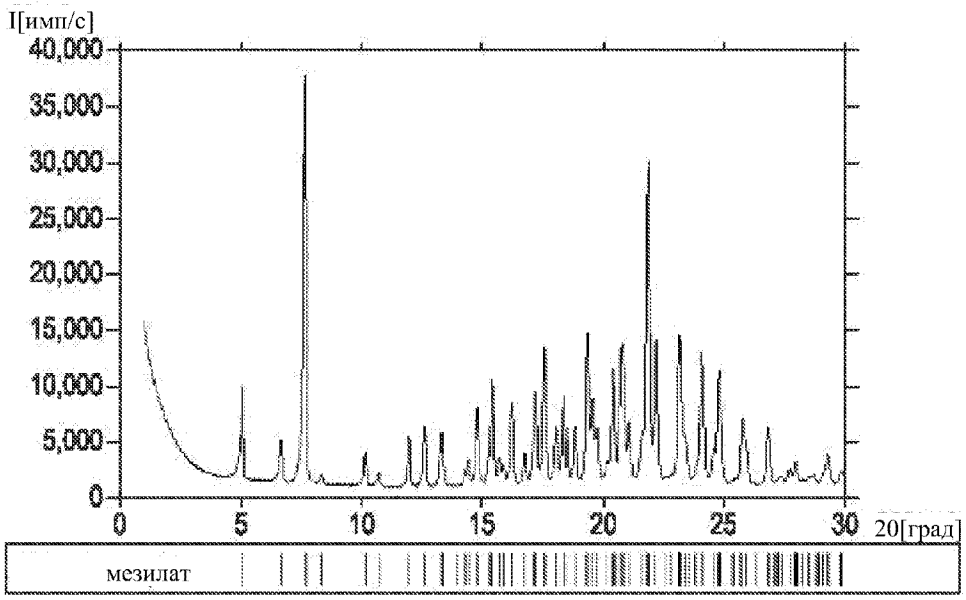
	HBr
Тип Браве	T Примитивная моноклинная
a [Å]	10,652
b [Å]	9,460
c [Å]	33,496
α [град.]	90
β [град.]	91,13
γ [град.]	90
Объем [$Å^3$/ячейка]	3,374,7
Хиральное содержание?	Ахиральный
Символ погасания	P1 2_1/c 1
Пространственная(ые) группа(ы)	P2_1/c (14)

ФИГ. 61



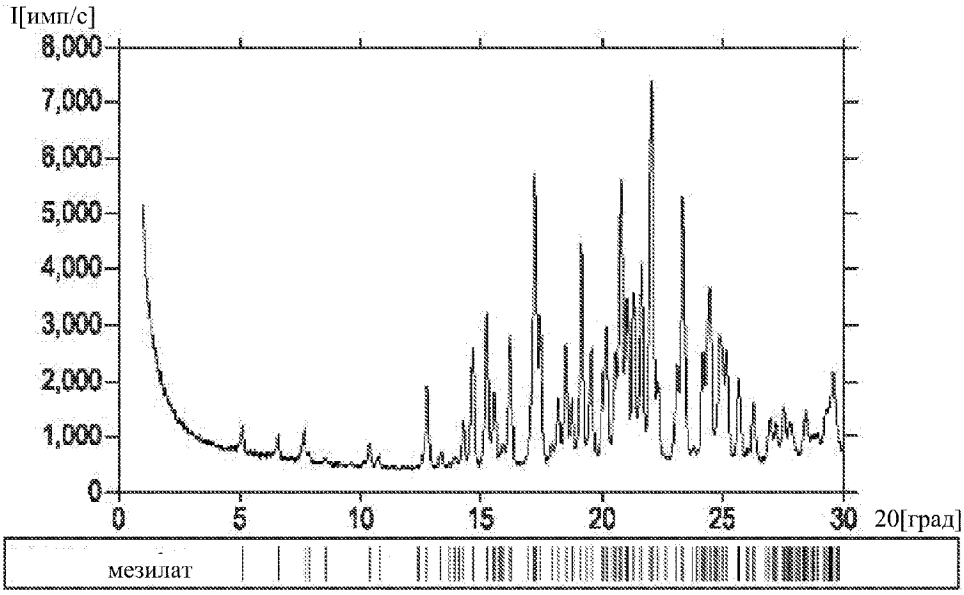
	малеат
Тип Браве	Триклинная
a [Å]	6,264
b [Å]	15,319
c [Å]	16,232
α [град.]	95,43
β [град.]	90,51
γ [град.]	94,67
Объем [Å^3/ячейка]	1,545,2
Хиральное содержание?	Ахиральный
Символ погасания	P-
Пространственная(ые) группа(ы)	P1 (1), P$\bar{1}$(2)

ФИГ. 62



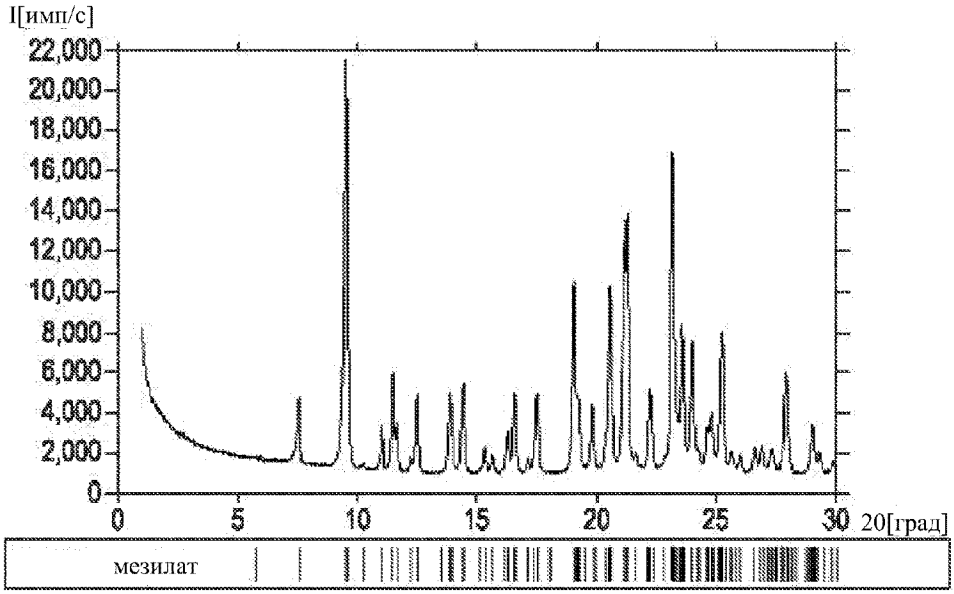
	мезилат
Тип Браве	Примитивная моноклинная
a [Å]	16,369
b [Å]	23,054
c [Å]	26,467
α [град.]	90
β [град.]	90
γ [град.]	90
Объем [Å^3/ячейка]	3,886,2
Хиральное содержание?	Ахиральный
Символ погасания	P 2_1 2_1 2_1
Пространственная(ые) группа(ы)	$P2_12_12_1$ (19)$P2_1$ (19)

ФИГ. 63



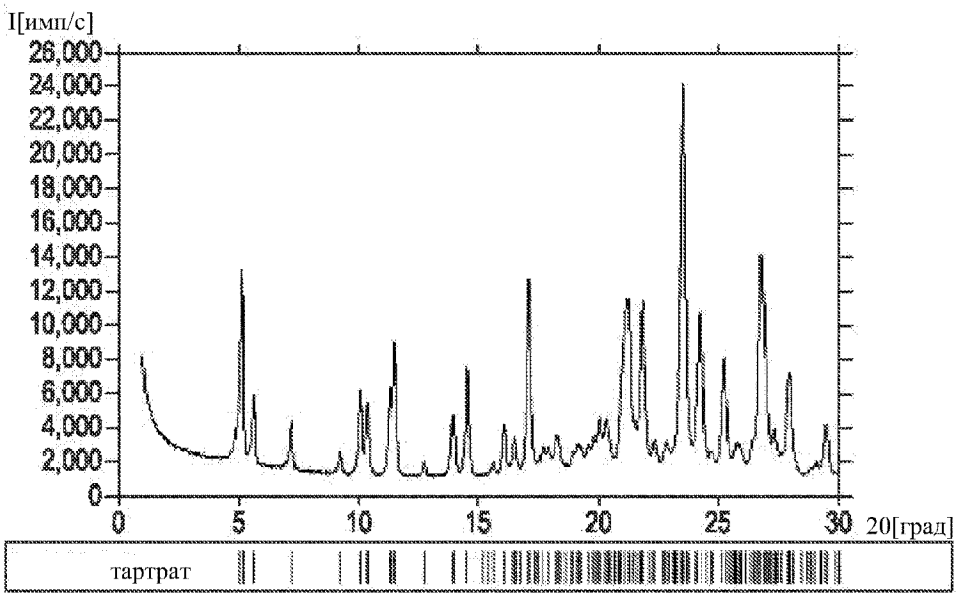
	мезилат
Тип Браве	Примитивная орторомбическая
a [Å]	6,472
b [Å]	22,323
c [Å]	26,607
α [град.]	90
β [град.]	90
γ [град.]	90
Объем [Å^3/ячейка]	3,844,0
Хиральное содержание?	Не указано
Символ погасания	P 2_1 2_1 2_1
Пространственная(ые) группа(ы)	$P2_12_12_1$ (19)

ФИГ. 64



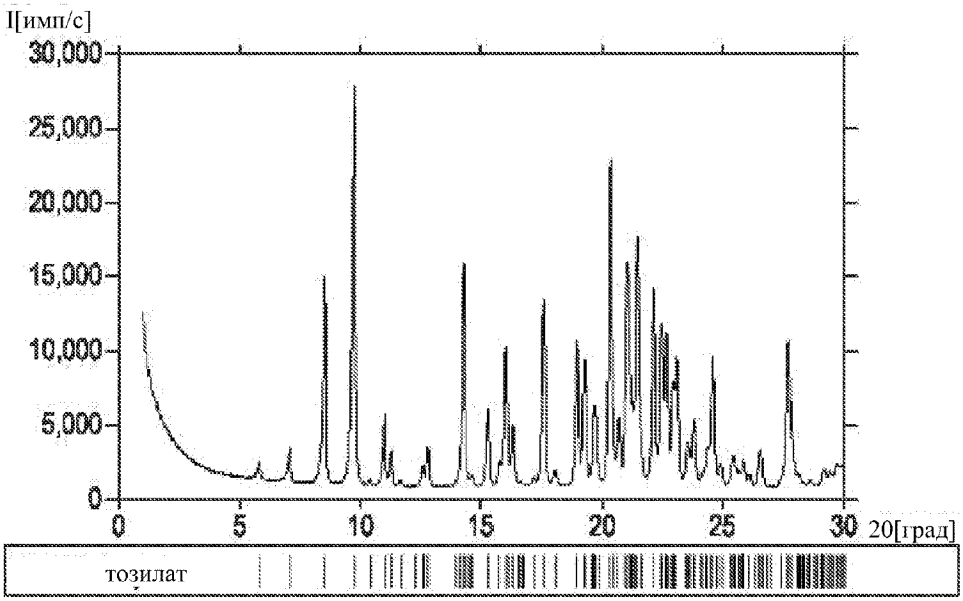
	мезилат
Тип Браве	Триклинная
a [Å]	8,884
b [Å]	11,922
c [Å]	15,312
α [град.]	88,79
β [град.]	81,68
γ [град.]	78,70
Объем [Å^3/ячейка]	1,573,6
Хиральное содержание?	Не указано
Символ погасания	P-
Пространственная(ые) группа(ы)	P1 (1), P$\bar{1}$ (2)

ФИГ. 65



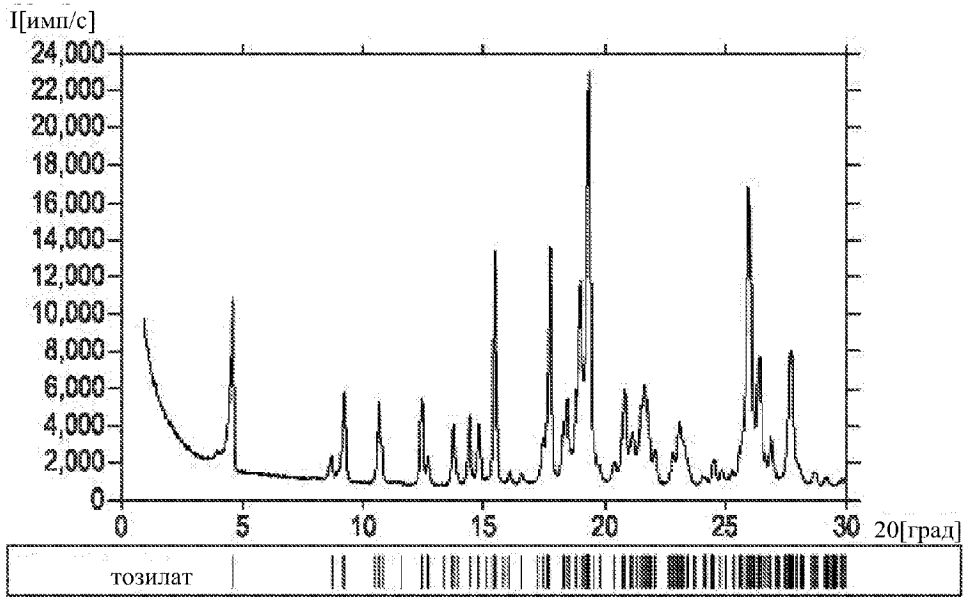
	тартрат
Тип Браве	Примитивная моноклинная
a [Å]	5,356
b [Å]	34,062
c [Å]	17,503
α [град.]	90
β [град.]	92,11
γ [град.]	90
Объем [Å^3/ячейка]	3,191,0
Хиральное содержание?	Хиральный
Символ погасания	P1 2_1 1
Пространственная(ые) группа(ы)	$P2_1$ (4)

ФИГ. 66



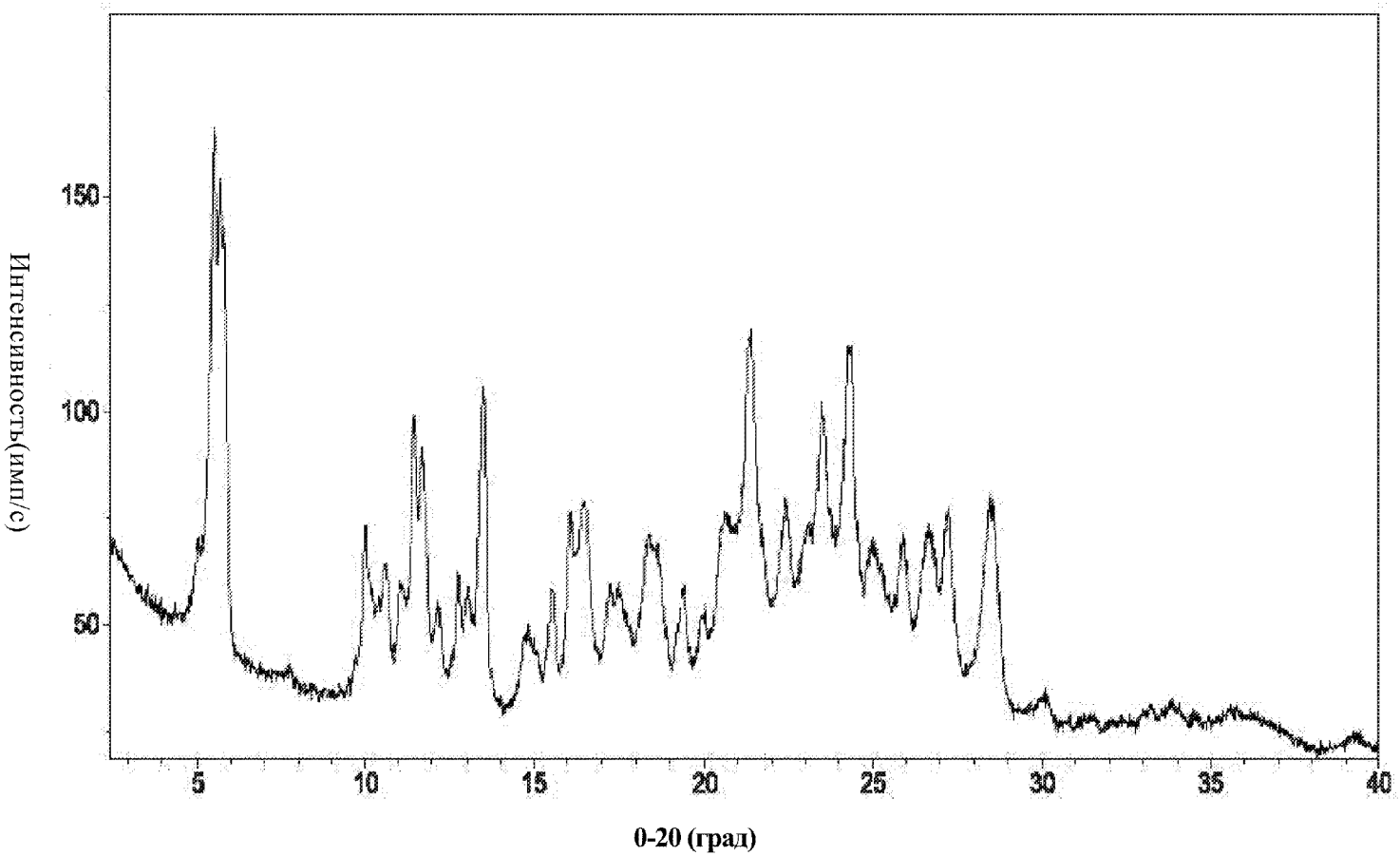
	тозилат
Тип Браве	Триклинная
a [Å]	8,824
b [Å]	13,010
c [Å]	15,364
α [град.]	96,03
β [град.]	95,62
γ [град.]	103,96
Объем [Å^3/ячейка]	1,688,2
Хиральное содержание?	Не указано
Символ погасания	P-
Пространственная(ые) группа(ы)	P1 (1), P$\bar{1}$(2)

ФИГ. 67



	тозилат
Тип Браве	Триклинная
a [Å]	8,501
b [Å]	10,393
c [Å]	19,667
α [град.]	98,40
β [град.]	99,75
γ [град.]	97,34
Объем [Å^3/ячейка]	1,673,3
Хиральное содержание?	Ахиральный
Символ угасания	P-
Пространственная(ые) группа(ы)	P1 (1), P$\bar{1}$ (2)

ФИГ. 68



ФИГ. 69