

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **042649**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.03.09

(21) Номер заявки
202091746

(22) Дата подачи заявки
2019.01.25

(51) Int. Cl. **C07D 413/14** (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)

(54) **КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ (1-ПИРИМИДИН-2-ИЛ-ЦИКЛОПРОПИЛ)АМИДА (3S,4S)-1-ЦИКЛОПРОПИЛМЕТИЛ-4-{{5-(2,4-ДИФТОРФЕНИЛ)ИЗОКСАЗОЛ-3-КАРБОНИЛ}АМИНО}ПИПЕРИДИН-3-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ**

(31) **PCT/EP2018/051938**

(32) **2018.01.26**

(33) **EP**

(43) **2020.11.26**

(86) **PCT/EP2019/051819**

(87) **WO 2019/145460 2019.08.01**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ИДОРСИЯ ФАРМАСЬЮТИКЛЗ ЛТД
(CH)

(72) Изобретатель:
Герри Филипп, Фон Раумер Маркус
(CH)

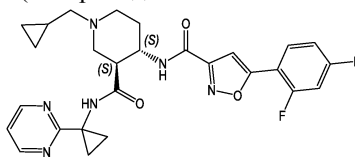
(74) Представитель:
Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов
А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А.,
Кузнецова Т.В. (RU)

(56) **US-A1-2014154179**
WO-A1-2016040515
WO-A1-2018019929

(57) Изобретение относится к кристаллическим формам (1-пиримидин-2-ил-циклопропил)амида (3S,4S)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино}пиперидин-3-карбонической кислоты, к способам их получения, фармацевтическим композициям, содержащим такие кристаллические формы, к фармацевтическим композициям, полученным из таких кристаллических форм, а также к их применению в качестве лекарственного средства, в частности в качестве модуляторов рецептора CXCR7.

B1**042649****042649****B1**

Настоящее изобретение относится к новым кристаллическим формам (1-пиримидин-2-ил-циклопропил)амида (3S,4S)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты (который далее также называют "Соединение"):



к способам их получения, к фармацевтическим композициям, содержащим указанные кристаллические формы, к фармацевтическим композициям, полученным из таких кристаллических форм, а также к их применению в качестве модуляторов рецептора CXCR7 хемокинового лиганда CXCL11/CXCL12, в частности для лечения рака, аутоиммунных нарушений, воспалительных заболеваний, отторжения трансплантата или фиброза. Кроме того, изобретение относится к указанным кристаллическим формам в качестве фармацевтических препаратов в комбинации с одним или несколькими терапевтическими средствами и/или лучевой терапией и/или таргетной терапией при лечении раковых заболеваний (в частности, опухолей головного мозга, которые включают злокачественные глиомы, мультиформную глиобластому; нейробластому; раковых заболеваний поджелудочной железы, которые включают аденокарциному поджелудочной железы/аденокарциному протоков поджелудочной железы; раковых заболеваний желудочно-кишечного тракта, которые включают карциному толстой кишки, гепатоцеллюлярную карциному, рак желудка; саркому Капоши; лейкозов, которые включают Т-клеточный лейкоз взрослых; лимфомы; рака легкого; рака молочной железы; рабдомиосаркомы; рака предстательной железы; плоскоклеточного рака пищевода; плоскоклеточной карциномы полости рта; рака эндометрия; карцином щитовидной железы, которые включают папиллярную карциному щитовидной железы; метастатических раковых заболеваний; метастаз в легких; рака кожи, который включает меланому и метастатическую меланому; рака мочевого пузыря; множественной миеломы; остеосаркомы; рака головы и шеи; а также карцином почки, которые включают светлоклеточную почечно-клеточную карциному, метастатическую светлоклеточную почечно-клеточную карциному).

Хемокиновые рецепторы представляют собой группу рецепторов, связанных с G-белком (GPCR), которые связывают пептидные хемокиновые лиганды с высоким сродством. Основная функция хемокиновых рецепторов состоит в том, чтобы направлять миграцию лейкоцитов в лимфоидные органы и ткани в условиях покоя, а также во время воспаления, при этом была признана роль некоторых хемокиновых рецепторов на негемопоэтических клетках и их предшественниках.

CXCR7 (альтернативное название ACKR3, альтернативное название RDC1, альтернативное название CMKOR1, альтернативное название GPR159) имеет два известных хемокиновых лиганда: CXCL12 (альтернативное название стромальный клеточный фактор 1, SDF-1; альтернативное название фактор роста пре-B-клеток, PBSF) и CXCL11 (альтернативное название 1-TAC, альтернативное название INF-γ-индуцируемый гемоаттрактант Т-клеток).

CXCL12, стромальный гемоаттрактант участвует в иммунологическом надзоре и в регуляции воспалительных реакций. CXCL12 секретируется стромальными клетками костного мозга, эндотелиальными клетками, клетками сердца, скелетных мышц, печени, головного мозга, почек, паренхимы, а также играет существенную роль в пролиферации стволовых клеток, сохранение жизнеспособности, а также хоуминге гемопоэтических клеток/предшественников в костный мозг (Rankin S. M. et al.; Immunol Lett. 2012, 145(1-2):47-54). CXCL12 также рекрутирует клетки-предшественники костномозгового происхождения в места образования сосудистой сети. К тому же, он играет заметную роль в карциногенезе. CXCL12 промотирует рекрутинг эндотелиальных клеток-предшественников и миелоидных супрессорных клеток, а также других клеток костномозгового происхождения к локализации опухоли. Более того, CXCL12 регулирует ангиогенез/вакулогенез, связанный с прогрессированием опухоли и играет ведущую роль в диссеминации циркулирующих опухолевых клеток в метастатические локализации. Помимо своих хемотаксических функций, CXCL12 показал способность регулировать пролиферацию клеток опухоли, подвижность и сохранение жизнеспособности (Kryczek I. et al.; Cancer Res. 2005, 65(2):465-72; Teicher B. A. et al.; Clin Can Res. 2010, 16(11):2927-31; Domanska U. M. et al.; European J of Cancer. 2013, 49(1):219-30).

Кроме CXCR7, CXCL12 связывает и активирует CXCR4 (альтернативное название Fusin, альтернативное название лейкоцитарный семиспиральный рецептор; LESTR, альтернативное название D2S201E, альтернативное название семиспиральный трансмембранный рецептор, альтернативное название HM89, альтернативное название липополисахарид-связанный белок 3; Iap3, альтернативное название LPS-связанный белок 3), в то время, как CXCL11 связывает и активирует CXCR3 (альтернативное название GPR9, альтернативное название CD183).

Таким образом, взаимодействие CXCR7 и его лигандов CXCL12 и CXCL11 (которое далее называют осью CXCR7) участвует в направлении несущих рецепторы клеток к определенным участкам в организме, в частности к локализациям воспаления, иммунного повреждения и иммунной дисфункции, а

также связано с повреждением тканей, индукцией апоптоза, ростом и ангиостазом клеток. CXCR7 и его лиганды повышающе регулируются и экспрессируются на высоком уровне в различных патологических ситуациях, включая рак, аутоиммунные нарушения, воспаление, инфекцию, отторжение трансплантата, фиброз и нейродегенерацию.

Раковые заболевания входят в число основных причин смерти во всем мире. Опухоли состоят из аномально пролиферирующих злокачественных раковых клеток, а также функционально поддерживающего микроокружения. Указанное микроокружение опухоли состоит из сложного массива клеток, компонентов внеклеточного матрикса, а также сигнальных молекул, а также определяется посредством измененной коммуникации между стромальными и опухолевыми клетками. По мере того, как опухоли увеличиваются в размерах, они вызывают проявление различных факторов, которые могут способствовать росту опухоли, таких как ангиогенные факторы (стимулирующие прорастание кровеносных сосудов), или таких, которые могут помочь избежать атаки иммунного ответа хозяина. CXCL12 является таким ангиогенным и иммуномоделирующим фактором, проявляемым в опухоли.

Настоящие кристаллические формы модуляторов CXCR7 могут быть полезны, отдельно или в комбинации, при лечении раковых заболеваний, где при этом экспрессия рецептора CXCR7 лиганда CXCL11/CXCL12 коррелирует с прогрессированием заболевания при раке (среди прочего, при раке поджелудочной железы, аденокарциноме поджелудочной железы, раке молочной железы, гормонорезистентном раке предстательной железы, почечно-клеточной карциноме, раке шейки матки, интраэпителиальном новообразовании в шейке матки, папиллярной карциноме щитовидной железы, раке мочевого пузыря, саркоме Юинга, раке толстой кишки, раковых заболеваниях толстой и прямой кишки, раке легкого, аденокарциноме легкого, немелкоклеточном раке легкого, менингиомах, MALT-лимфоме, плоскоклеточной карциноме кожи, нейроэндокринных опухолях, носоглоточной карциноме, мультиформной глиобластоме, астроцитомах, глиомах, гепатоцеллюлярной карциноме, эстрогенпозитивном раке молочной железы, остеосаркоме, раке желчного пузыря, опухолях почек, а также почечно-клеточной карциноме). CXCR7 также экспрессируется при лейкозах, аденокарциномах, метастазах в головном мозге, множественных миеломах, раке головы и шеи, первичной меланоме кожи, меланоме, метастатической меланоме, рабдомиосаркоме, аденоме гипофиза, плоскоклеточной карциноме полости рта, опухолях полости рта, лимфоплазмоцитарной лимфоме, Т-клеточном лейкозе взрослых, опухолях головного мозга, плоскоклеточном раке пищевода, раке пищевода, карциноме яичников, лимфоме, индуцируемых вирусом опухолях, оториноларингологическом новообразовании, лимфоме Беркитта, лимфоме Ходжкина, раковых заболеваниях щитовидной железы, плоскоклеточной карциноме шейки матки, раке эндометрия, нейробластоме, раке желудочно-кишечного тракта, лимфопролиферативном заболевании, экстрамедуллярной болезни Педжета, остром миелоидном лейкозе, остром лимфоидном лейкозе, раке желудка, опухолях оболочки нерва и хориокарциноме, злокачественной мезотелиоме плевры, неврилеммме, менингиоме, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфоме, лейкоплакии полости рта, саркоме Капоши, а также альвеолярной рабдомиосаркоме (для обзора см. Sun et al.; *Cancer Metastasis Rev.* 2010, 29(4), 709-722).

Настоящие модуляторы CXCR7 могут быть полезны, отдельно, или в комбинации, при заболеваниях, где при этом было показано, что модуляция CXCR7 с применением мiРНК, кшРНК, микроРНК, сверхэкспрессии, нокаутных по CXCR7 животных, агонистов CXCR7, антагонистов CXCR7, антител или нанотел, влияет на рост опухоли в экспериментальных моделях болезней в качестве отдельных средств, или в комбинации с цитотоксическими средствами, в том числе среди прочего, при гепатоцеллюлярной карциноме (Xue T. C. et al.; *Exp Ther Med.* 2012, 3(1): 117-123; Zheng et al.; *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research.* 2010, 11;29:31), саркоме Капоши (Raggo C. et al.; *Cancer Res.* 2005, 65(12):5084-95), Т-клеточном лейкозе (Jin Z et al.; *Int J Cancer.* 2009, 125(9):2229-35), лимфоме (Burns J. M. et al.; *J Exp Med.* 2006, 203(9):2201-13), карциномах легких, раке молочной железы (Miao Z. et al.; *PNAS.* 2007, 104(40):15735-40), раке желудка (De-Min M. et al.; *World J Surg Oncol.* 2016, 14(1):256-266), рабдомиосаркоме (Grymala K. et al.; *Int J Cancer.* 2010, 127(11):2554-68), раке предстательной железы (Wang J. et al.; *J Biol Chem.* 2008, 283(7):4283-94), раке поджелудочной железы (Shakir M. et al.; *Pancreas.* 2015, 44(4):528-34), плоскоклеточном раке пищевода (Zhou S. M. et al.; *Oncol Rep.* 2016, 35(6):3453-9), раке эндометрия (Long P. et al.; *Tumour boil.* 2016, 37(6):7473-80), папиллярной карциноме щитовидной железы (Zhang H. et al.; *Tumour boil.* 2016, 37(2):2415-23), плоскоклеточной карциноме полости рта (Chen N. et al.; *Tumour boil.* 2016, 37(1):567-75), метастазах в легких (Goguet-Surmenian et al.; *Br J Cancer.* 2013, 109(6): 1579-85), меланоме (McConnell A. T. et al.; *Br J Dermatol.* 2016, doi: 10.1111/bjd.14720), раке мочевого пузыря (Liu L. et al.; *Mol Med Rep.* 2013, 8(1): 140-6), множественной миеломе (Azab A. K. et al.; *Blood.* 2014, 124(12): 1905-14), остеосаркоме (Zhang Y. et al.; *Oncol Rep.* 2014, 32(3):965-72), раке толстой кишки (Wang H. X. et al.; *Mol Clin Oncol.* 2015, 3(6): 1229-1232), астроцитомах IV степени злокачественности (Walters M. J. et al.; *Br J Cancer.* 2014, 110(5):1179-88), раковых заболеваниях головы и шеи (Maussang D. et al.; *J Biol Chem.* 2013, 288(41):29562-72), нейробластоме (Liberman J. et al.; *Plos One.* 2012, 7(8):e43665) и глиобластоме (Liu Y.; *Anticancer Res.* 2015, 35(1):53-64; Walters M. J. et al.; *Br J Cancer.* 2014, 110(5): 1179-88; Ebsworth K. et al.; *J Clin Oncol.* 2012, 30(15):e13580); влияет на связанные с опухолью кровеносные сосуды (Miao Z. et al.; *PNAS.* 2007, 104(40):15735-40) и уменьшает диссеминацию клеток опухоли (Grymala K. et al.; *Int J Cancer.* 2010, 127(11):2554-68).

Настоящие модуляторы CXCR7 могут быть полезны, отдельно, или в комбинации, при заболеваниях, где при этом было показано, что модуляция CXCR7 (например, с применением миРНК, кшРНК, микроРНК, сверхэкспрессии, нокаутных по CXCR7 животных, агонистов CXCR7, антагонистов CXCR7, антител или нанотел) регулирует миграцию лейкоцитов (Berahovich R. D. et al.; *Immunology*. 2014, 141(1):111-22) и способствует восстановлению миелина/нейронов (Williams J. L. et al.; *J Exp Med*. 2014, 5; 211(5):791-9; Gottle P. et al.; *Ann Neurol*. 2010, 68(6):915-24), обеспечивая положительный эффект в экспериментальных моделях воспалительных, аутоиммунных и демиелинизирующих заболеваний, включая рассеянный склероз, а также аутоиммунный энцефаломиелит (Cruz-Orengo L. et al.; *J Neuroinflammation*. 2011, 6; 8:170; Bao J. et al.; *Biochem Biophys Res Commun*. 2016 Jan 1; 469(1):1-7), синдром Гийена-Барре или аутоиммунный неврит (Brunn A. et al.; *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2013, 39(7):772-87), ревматоидный артрит (Watanabe K. et al.; *Arthritis Rheum*. 2010, 62(11):3211-20), острое воспаление легких/острое повреждение легких (Ngamsri K. C. et al.; *J Immunol*. 2017, 198(6):2403-2413; Petty J. M. et al.; *J Immunol*. 2007, 178(12):8148-57), астма (Gasparik V. et al.; *ACS Med Chem Lett*. 2012 Jan 12; 3(1): 10-4; Chang H. C. et al.; *Immunology*. 2017 DOI: 10.1111/imm.12881), уменьшает хроническую, вызываемую гипоксией легочную гипертензию (Sartina E. et al.; *Pediatr Res*. 2012, 71(6):682-8); фиброз легких (Cao Z. et al.; *Nat Med*. 2016; 22(2): 154-62); и атеросклероз, (Zhao D. et al.; *Biochemistry*. 2015, 17; 54(45):6806-14; Ma W. et al.; *Biochem Pharmacol*. 2014, 1; 89(1):99-108).

Более того, было сделано предположение, что CXCR7 участвует в миграции сердечных стволовых клеток (Chen D. et al.; *Sci Rep*. 2015, 5:16813), хронической васкулопатии аллотрансплантата (Thomas M. N. et al.; *Transpl Int*. 2015, 28(12): 1426-35), воспалительном заболевании кишечника (Werner L. et al.; *Theranostics*. 2013, 3(1):40-6), хроническом риносинусите (Patadia M. et al.; *Am J Rhinol Allergy*. 2010, 24(1):11-6), заболеваниях легочных сосудов человека (Rafii S. et al.; *Nat Cell Biol*. 2015, 17(2):123-36), а также в развитии тяжелой преэклампсии (Lu J. et al.; *Exp Mol Pathol*. 2016, 100(1): 184-91); а также улучшает положительный эффект от терапевтических средств на основе мезенхимальных стволовых клеток при лечении почечной ишемии/реперфузионного повреждения (Liu H. et al.; *Plos One*. 2012, 7(4):e34608) и вызывает поведение, подобное поведению под действием седативных средств (Ikeda Y. et al.; *Cell*. 2013, 5; 155(6): 1323-36). В дополнение к упомянутым выше заболеваниям модуляторы CXCR7 могут быть полезны при лечении реакции отторжения почечного аллотрансплантата, системной красной волчанки, остеоартрита, заболеваний легочных сосудов, острой почечной недостаточности, ишемии, в том числе ишемии головного мозга, хронического отторжения аллотрансплантата, острого коронарного синдрома, поврежденной центральной нервной системы; гиперлипидемии, трансплантации КСК (кроветворных стволовых клеток), гипертензии, легочной гипертензии, гемолитического уремического синдрома, связанного с шига-токсином, ВИЧ/СПИД; цирроза, вызванных стрессом расстройств, пролиферативной диабетической ретинопатии, лихорадки Западного Нила, повреждения сосудов, фиброза легких, эндометриоза, аутоиммунного тиреоидита, заболеваний, связанных с неоваскуляризацией хориоидеи, апластической анемии, синдрома Шегрена и витилиго.

Чисто автоматически, недавние исследования предоставляют все больше доказательств того, что активация сигнального пути CXCL12 является потенциальным механизмом устойчивости опухоли как к традиционным препаратам, так и к биологическим препаратам, вследствие множественных взаимодействующих действий: (I) посредством непосредственного стимулирования сохранения жизнеспособности раковых клеток, вовлечения в злокачественный процесс, а также фенотипа раковой стволовой и/или опухоль-инициирующей клетки; (II) посредством привлечения "дистальной стромы" (то есть, миелоидных клеток костномозгового происхождения) для облегчения подавления иммунного ответа, рецидивирования опухоли, и появления метастаз; а также (III) посредством стимулирования ангиогенеза непосредственно или паракринным путем (Duda D. G. и др: CXCL12 (SDF1alpha)-CXCR4/CXCR7 pathway inhibition: an emerging sensitizer for anticancer therapies?; *Clin Cancer Res*; 2011, 17(8): 2074-80), обсуждаемые в последнее время доклинические и клинические данные, которые подтверждают потенциал применения анти-CXCL12 агентов, включая модуляторы CXCR7, в качестве сенсibiliзирующих агентов для существующих препаратов для лечения рака. Кроме того, усиление экспрессии CXCR7 на эндотелии, по-видимому, является решающим для воспалительной инфильтрации при аутоиммунных заболеваниях. CXCL12 и CXCL11 являются ключевыми лигандами в воспалительном иммунном ответе: (I) посредством воздействия на миграцию клеток, на адгезию клеток и выживаемость клеток (Kumar R. et al.; *Cell Immunol*. 2012, 272(2):230-41); (II) посредством стимулирования дифференцировки, созревания и поляризации клеток, то есть макрофагов (Ma W. et al.; *Biochem Pharmacol*. 2014, 1; 89(1):99-108), CD4+ Т-клеток (Zohar Y. et al.; *J Clin Invest*. 2014, 124(5):2009-22), клеток-предшественников олигодендроцитов (Gottle P. et al.; *Ann Neurol*. 2010, 68(6):915-24); (III) посредством участия в процессах хоуминга (Lewellis S. W. et al.; *J Cell Biol*. 2013, 4; 200(3):337-55). По этой причине целенаправленное воздействие на CXCR7 и, следовательно, регулирование уровня его лигандов будет играть решающую роль в патогенезе широкого спектра аутоиммунных и воспалительных заболеваний. Sanchez-Martin et al. (*Trends Mol Med*. 2013, 19(1):12-22) недавно обсудили нарушение регуляции CXCR7 при ряде заболеваний и подчеркнули тот факт, что указанный рецептор является привлекательной мишенью для терапевтического воздействия при лечении аутоиммунных заболеваний и воспаления.

Таким образом, настоящие антагонисты CXCR7 могут быть полезными, отдельно, или в комбинации с одним или несколькими терапевтическими средствами и/или химиотерапией и/или лучевой терапией и/или иммунотерапией; в частности, в комбинации с химиотерапией, лучевой терапией, ингибиторами РЭФР (EGFR: epidermal growth factor receptor рецептор эпидермального фактора роста), ингибиторами ароматазы, иммунотерапией, в частности, такой как блокада PD1 и/или PDL1 и/или блокада CTLA4, или другими таргетными терапиями; для предупреждения/профилактики или лечения раковых заболеваний, таких как карциномы; аденокарциномы; нейроэндокринные опухоли; рак кожи, включая меланому и метастатическую меланому; рак легкого, включая немелкоклеточный рак легкого; метастатический рак; метастазы в легких; рак мочевого пузыря, включая онкомаркер рака мочевого пузыря; уротелиальноклеточная карцинома; карциномы почки, включая почечно-клеточную карциному, метастатическую почечно-клеточную карциному, метастатическую светлоклеточную почечно-клеточную карциному; раковые заболевания желудочно-кишечного тракта, включая карциному толстой кишки, аденому толстой и прямой кишки, аденокарциному толстой и прямой кишки, рак толстой и прямой кишки, метастатический рак толстой и прямой кишки, семейный аденоматозный полипоз (САП), рак пищевода, плоскоклеточную карциному полости рта, рак желудка, рак желчного пузыря, холангиокарциному, гепатоцеллюлярную карциному; рак поджелудочной железы, например, аденокарцинома поджелудочной железы или (адено)карцинома протоков поджелудочной железы; рак эндометрия; рак яичников; рак шейки матки; нейробластома; рак предстательной железы, включая устойчивый к кастрации рак предстательной железы; опухоли головного мозга, включая метастазы в головном мозге, злокачественные глиомы, мультиформную глиобластому, медуллобластому, менингиомы; рак молочной железы, включая трижды негативную карциному молочной железы; опухоли полости рта; назофарингеальные опухоли; торакальный рак; рак головы и шеи; лейкозы, включая острый миелоидный лейкоз, Т-клеточный лейкоз взрослых; карцинома щитовидной железы, включая папиллярную карциному щитовидной железы; хориокарцинома; саркома Юинга; остеосаркома; рабдомиосаркома; саркома Капоши; лимфома, включая лимфому Беркитта, лимфому Ходжкина, MALT-лимфому; первичная интраокулярная В-клеточная лимфома, множественные миеломы и индуцируемые вирусом опухоли; а также заболеваний, которые связаны с опосредованными CXCR7 и/или CXCL12 и /или CXCL11 метастазированием, хемотаксисом, адгезией клеток, трансэндотелиальной миграцией, пролиферацией и/или сохранением жизнеспособности клеток.

В частности, потенциальная роль CXCR7 в опухолях головного мозга, злокачественной глиоме и в мультиформной глиобластоме известна из литературы. Модуляторы сигнального пути CXCL12, включая модуляторы CXCR7, были упомянуты в качестве потенциальных терапевтических средств для лечения рака головного мозга в комбинации с химиотерапевтическими средствами или лучевой терапией. Например, Hattermann et al. (Cancer Research 2010, 70(8):3299-3308) утверждают, что "стимуляция CXCL12 предупреждала вызываемый камптотецином и темозоломидом апоптоз, и что антагонист CXCR7 уменьшал антиапоптозное действие CXCL12". Авторы пришли к выводу, что "CXCR7 является функциональным рецептором для CXCL12 в астроцитах/глиобластомах и опосредует устойчивость к апоптозу, вызываемому лекарственными средствами". Более того, Hattermann et al. (Oncol Rep. 2012, 27: 1348-1352) утверждают, что "CXCL12 подавляет антипролиферативное действие темозоломида". Авторы также утверждают, что указанное действие может быть почти полностью отменено определенным антагонистом CXCR7, "указывая, что антиапоптозное действие CXCL12 в основном опосредуется посредством CXCR7". Ebsworth et al. (Neuro Oncol (2013) 15 (прил. 3):iii37-iii61. ET-023) утверждают, что антагонист CXCR7 значительно увеличивает период выживаемости при введении в комбинации с лучевой терапией на крысиной модели глиобластомы. Указанный вывод подтверждается другими исследованиями (например, Ebsworth K. et al.; J Clin Oncol. 2012, 30(15) e13580; Walters M. J. et al.; Br J Cancer. 2014, 110(5): 1179-88), которые раскрывают, что *in vivo* ингибирование CXCR7 в сочетании с лучевой терапией приводит к значительному продлению времени выживаемости на другой крысиной модели глиобластомы. Кроме того, Liu S. C. et al. (Neuro-Oncology 2014; 16(1):21-28) утверждают, что ингибирование CXCL12 после облучения ингибирует рецидивирование опухоли в аутохтонных опухолях головного мозга у крыс. Liu S. C. et al. (Neuro Oncol. 2013, 16(1):21-8) также утверждают, что ингибирование CXCL12 на модели метастазирования в головном мозге после облучения приводило к заметному ингибированию роста опухоли и к увеличению периода продолжительности жизни, по сравнению с одним только облучением. Salatozzolo C. et al. (Cancer Biol Ther. 2011, 11(2), 1-12) утверждают, что во время *in vitro* исследований антагонисты CXCR7 показали полное ингибирование пролиферации глиомы.

В частности, роль CXCR7 при опухолях поджелудочной железы была описана в литературе. Shakir et al. (Pancreas. 2015, 44(4):528-34) наблюдали, что CXCR4 и CXCR7, во время взаимодействия с CXCL12, активируют в прямом направлении протеинкиназы, которые способствуют более агрессивному поведению. К тому же экспрессия CXCR7 и CXCL12 коррелирует с гистологической степенью злокачественности опухоли (Liu Z. et al.; World J Surg Oncol. 2014, 12:348). Указанные выводы были подтверждены в публикации Heinrich E. L. et al. (J Transl Med. 2012, 10:68). Таким образом, модуляторы CXCR7 могут быть полезными при лечении раковых заболеваний поджелудочной железы.

Модуляторы CXCR7 также могут быть полезными при лечении папиллярной карциномы щитовидной железы. Liu Z. et al. (J Surg Res. 2014, 191(2):379-88) описали, что уровни матричной РНК CXCR7 и

белка были заметно повышены при папиллярной карциноме щитовидной железы и коррелировали с прогрессированием опухоли. CXCR7 может регулировать пролиферацию, клеточный цикл, апоптоз, вовлечение в злокачественный процесс, а также экспрессию регуляторных белков клеточного цикла, которые участвуют в фазовом переходе S-G2. Нокдаун CXCR7 в клетках папиллярной карциномы щитовидной железы подавлял пролиферацию и вовлечение клеток в злокачественный процесс, вызывал арест S-фазы и способствовал апоптозу. Zhang H. et al. (Tumor Biol. 2016, 37(2):2415-23) дополнительно продемонстрировали, что CXCR7 влияет на рост клеток папиллярной карциномы щитовидной железы и участвует в онкогенезе папиллярной карциномы щитовидной железы, возможно, посредством регуляции ангиогенеза проангиогенным ФРСЭ (фактор роста сосудистого эндотелия) или IL-8. Экспрессия и функция оси CXCR7 при раке щитовидной железы была подтверждена в публикации Zhu X. et al. (Int J Oncol. 2016, 48(6):2321-9).

Модуляторы CXCR7 также могут быть полезными при лечении рака легкого:

Применяя комбинацию сверхэкспрессии и интерференции РНК, Miao Z. et al. (PNAS. 2007, 104(40): 15735-40), установили, что CXCR7 способствует росту опухолей, образованных из клеток рака молочной железы и клеток рака легкого, и усиливает экспериментальные метастазы в легких. Iwakiri S. et al. (Iwakiri S. et al.; Cancer. 2009, 115(11):2580-93) наблюдали, что более высокая экспрессия CXCR7 связана с ранним и метастатическим рецидивом на патологической I стадии немелкоклеточного рака легкого.

Модуляторы CXCR7 также могут быть полезными при лечении гепатоцеллюлярной карциномы: сообщалось, что экспрессия CXCR7 повышается в тканях гепатоцеллюлярной карциномы. Нокдаун экспрессии CXCR7 значительно ингибировал инвазию клеток гепатоцеллюлярной карциномы, адгезию и ангиогенез. Кроме того, понижающая регуляция экспрессии CXCR7 приводила к уменьшению роста опухоли на ксенотрансплантатной модели гепатоцеллюлярной карциномы (Zheng K. et al.; J Exp Clin Cancer Res. 2010, 29:31). Monnier J. et al. (Eur J Cancer. 2012, 48(1): 138-48) также наблюдали в гепатоцеллюлярной карциноме в когорте из 408 человек, что CXCR7 было значительно более высоким в опухолях, по сравнению с нормальными клетками печени контрольной группы. Иммуногистохимическое окрашивание на срезах гепатоцеллюлярной карциномы человека подтвердило, что экспрессия CXCR7 была намного более высокой в пораженных раком тканях. Используя РНК-интерференцию CXCR7 в клеточной линии гепатоцеллюлярной карциномы, Хуе Т. С. et al. (Exp Ther Med. 2012, 3(1):117-123) наблюдали, что понижающая регуляция CXCR7 уменьшала рост опухолей и количество метастаз в легких у голых мышей. К тому же метод тканевых матриц показал, что гепатоцеллюлярные карциномы с высокой экспрессией CXCR7 были склонны давать метастазы в легкие. Понижающая регуляция CXCR7 ингибирует рост и метастазы в легкие клеток гепатоцеллюлярной карциномы человека с высоким метастатическим потенциалом.

Модуляторы CXCR7 также могут быть полезными при лечении метастатического рака толстой кишки: Guillemot et al. (Br J Cancer. 2012, 107(12):1944-9) наблюдали, что после инъекции клеток рака толстой и прямой кишки, мышей лечили антагонистами CXCR7, которые продемонстрировали значительное уменьшение метастаз в легких. Wang H. X. et al. (Mol Clin Oncol. 2015, 3(6):1229-1232) исследовали экспрессию CXCR7 в образцах тканей рака толстой кишки, и наблюдали, что уровни CXCR7 были значительно более высокими в опухолях толстой кишки, если сравнивать с уровнями CXCR7 в нормальной ткани толстой кишки. Кроме того, опухоли толстой кишки с метастазами в лимфатических узлах продемонстрировали значительно более высокую экспрессию CXCR7 по сравнению с неметастатическими опухолями.

Также сообщалось, что CXCR7 экспрессируется в метастазах в головном мозге (Salmaggi et al.; Cancer Biol Ther. 2009, 8:17, 1-7). Авторы пришли к выводу, что сигнальный путь CXCL12/CXCR4/CXCR7 может быть интересным объектом для дальнейших исследований, изучающих роль указанных молекул в инвазии и пролиферации метастатических клеток.

В частности, влияние CXCR7 на воспалительные демиелинизирующие заболевания известно из литературы. CXCR7 экспрессируется в различных участках головного мозга взрослой мыши, и его экспрессия повышающе регулируется на мышинной модели рассеянного склероза (Banisadr G. et al.; J Neuroimmunol. 2016 Mar; 11(1):26-35). Измененные паттерны экспрессии CXCL12 в гематоэнцефалическом барьере (BBB) вовлечены в рассеянный склероз, и коррелируют с тяжестью заболевания (McCandless E. E. et al.; Am J Pathol. 2008, 172(3):799-808). Было показано, что антагонизм CXCR7 эффективен при экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите у мышей. Эти недавние исследования убедительно указывают на CXCR7 как на болезнь-модифицирующую молекулу при рассеянном склерозе, вследствие таких взаимодополняющих механизмов: (I) посредством облегчения проникновения лейкоцитов в периваскулярное пространство в результате перераспределения CXCL12 в BBB (Cruz-Orengo L. et al.; J Neuroinflammation. 2011, 6; 8:170; Cruz-Orengo L. et al.; J Exp Med. 2011, 14; 208(2):327-39) и регуляции CXCR4-опосредованной активации интегринов (Hartmann T. N. et al.; J Leukoc Biol. 2008; 84(4):1130-40) (II) в результате непосредственного воздействия на микроглиальный хемотаксис (Bao J. et al.; Biochem Biophys Res Commun. 2016 Jan 1; 469(1):1-7) и на воспалительные моноциты, способствуя их проникновению в головной мозг (Douglas S. D. et al.; J Leukoc Biol. 2017; 102: 1155-1157) (III) посредством стимулирования ремиелинизации вследствие повышения уровней CXCL12, усиливающих CXCR4-

опосредованное созревание клеток-предшественников олигодендроцитов (Williams J. L. et al.; *J Exp Med.* 2014, 5; 211(5):791-9; Gottle P. et al.; *Ann Neurol.* 2010, 68(6):915-24). В последнее время Chu et al. (*Neuroscientist.* 2017, 23(6): 627-648) изучали значение направленности оси CXCL12/CXCR4/CXCR7 демиелинизирующих заболеваний, вследствие их центральной роли в способствовании миграции, пролиферации и дифференцировки клеток-предшественников олигодендроцитов. Таким образом, антагонизм CXCR7 может терапевтически предотвращать воспаление и усиливать восстановление миелина в демиелинизированной ЦНС взрослых.

В частности, потенциальная роль CXCR7 в ревматоидном артрите известна из литературы. Сообщалось, что CXCR7 экспрессируется на эндотелиальных клетках в синовиальном слое. Также повышенные уровни мРНК CXCL12 и CXCL11 были выявлены в синовиальной ткани пациентов, страдающих ревматоидным артритом (Ueno et al.; *Rheumatol Int.* 2005, 25(5):361-7). Было показано, что CXCL12 играет центральную роль в накоплении CD4+ Т-клеток и моноцитов в синовиальном слое (Nanki T. et al.; *J Immunol.* 2000, 165(11):6590-8; Blades M. C. et al.; *Arthritis Rheum.* 2002 Mar; 46(3):824-36). Кроме того, CXCL12 участвует в процессе развития ревматоидного артрита благодаря своим проангиогенным функциям и своему воздействию на рекрутинг и дифференцировку остеокластов. По этой причине, модуляторы сигнального пути CXCL12, включая модуляторы CXCR7, были предложены в качестве потенциальных терапевтических средств для лечения ревматоидного артрита. Villalvilla et al. (*Expert Opin Ther Targets.* 2014, 18(9):1077-87) недавно обсудили доклинические и клинические данные, которые подтверждают потенциал для применения анти-CXCL12 агентов при лечении ревматоидных артритов. Watanabe et al. (*Arthritis Rheum.* 2010, 62(11):3211-20) утверждают, что ингибитор CXCR7 профилактически и терапевтически уменьшает клинические признаки заболевания и ангиогенеза на мышинной коллаген-индуцированной модели артрита.

В частности, CXCR7 участвует в ряде воспалительных нарушений. Например, CXCL12 и CXCL11 вовлечены в острые и хронические воспалительные процессы легких, например, хроническая обструктивная болезнь легких (Petty J. M. et al.; *J Immunol.* 2007, 178(12):8148-57; Porter J. C. et al.; *J Immunol.* 2008, 180(3): 1866-77). Было выявлено, что CXCL12 повышающе регулируется в легких как на человеческих, так и на животных моделях (Phillips R. J. et al.; *J Clin Invest.* 2004, 114(3):438-46). Было показано, что нокдаун CXCR7 в легких и анти-CXCL12 агенты уменьшают воспаление легких и гиперактивность дыхательных путей на моделях астмы (Gasparik V. et al.; *ACS Med Chem Lett.* 2012 Jan 12; 3(1): 10-4; Lukacs N. W. et al.; *Am J Pathol.* 2002, 160(4): 1353-60). Было показано, что антагонизм CXCR7 или блокада CXCL12 уменьшают воспаление легких, стабилизируя легочный эпителиальный барьер при остром повреждении легких у мышей (Ngamsri K. C. et al.; *J Immunol.* 2017, 198(6):2403-2413; Konrad F. M. et al.; *Cell Death Dis.* 2017, 8 (5)). Cao et al. (*Nat Med.* 2016; 22(2):154-62) утверждают, что модулятор CXCR7 после повреждения легких "способствует восстановлению альвеол и уменьшает фиброз" на мышинной модели фиброза легких. Была также описана роль CXCR7 в фиброзе печени (Ding B. S. et al.; *Nature.* 2014, 505(7481):97-102).

Также сообщалось о повышенной регуляции CXCL12 и CXCL11 при воспалительных заболеваниях кишечника (Koelink P. J. et al.; *Pharmacol Ther.* 2012, 133(1):1-18). Была выявлена повышенная регуляция CXCR7 на Т-клетках периферической крови при воспалительных заболеваниях кишечника (Werner L. et al.; *J Leukoc Biol.* 2011, 90(3):583-90). Авторы предполагают, что "повышенная экспрессия CXCR7 в периферической крови пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника может способствовать увеличению притока Т-клеток в места воспаления слизистой оболочки" (Werner L. et al.; *Theranostics.* 2013, 3(1):40-6). На мышинных моделях воспалительных заболеваний кишечника, модуляторы сигнального пути CXCL12 могут уменьшать инфильтрацию Т-клеток и уменьшать повреждение тканей (Mikami S. et al.; *J Pharmacol Exp Ther.* 2008, 327(2):383-92; Xia X. M. et al.; *Plos One.* 2011, 6(11):e27282).

Повышенные уровни CXCL12 и CXCL11 также были обнаружены в пораженной псориазом коже (Chen S. C. et al.; *Arch Dermatol Res.* 2010, 302(2):113-23; Zgraggen S et al.; *Plos One.* 2014, 9(4):e93665). Zgraggen и др утверждают, что блокада CXCL12 улучшала течение хронического воспаления кожи на двух разных моделях псориазоподобного воспаления кожи.

Некоторые другие аутоиммунные нарушения, такие как системная красная волчанка (СКВ) демонстрируют измененную экспрессию CXCR7/CXCR4, скоррелированную с нарушенной CXCL12-промотированной миграцией В-клеток СКВ (Biajoux V. et al.; *J Transl Med.* 2012, 18; 10:251). Кроме того, CXCL12 значительно повышающе регулировался в пораженных нефритом почках на множественных мышинных моделях волчанки. Wang et al. (*J Immunol.* 2009, 182(7):4448-58) утверждают, что воздействие на ось CXCL12 является хорошей мишенью для терапевтического воздействия при волчанке, поскольку антагонист CXCR4 значительно облегчает течение заболевания, увеличивая период выживаемости и уменьшая нефрит и лимфопролиферацию.

Была выявлена повышенная регуляция CXCL12 и CXCR4 в щитовидных железах у пациентов с аутоиммунными заболеваниями и на животных моделях (Armengol M. P. et al.; *J Immunol.* 2003, 170(12):6320-8). Liu et al. (*Mol Med Rep.* 2016, 13(4):3604-12) утверждают, что блокада CXCR4 уменьшала тяжесть протекания аутоиммунного тиреоидита у мышей, уменьшая инфильтрацию лимфоцитов и производство аутоантител.

Virani et al. (Virani S. et al.; AJRI. 2013, 70:386-397) утверждают, что блокада CXCL12 ограничивает ангиогенез в эндометриозных поражениях.

Биологические свойства модуляторов CXCR7 также включают, но не ограничиваются ими, любую физиологическую функцию и/или клеточную функцию, связанную и/или контролируемую его лигандами CXCL11, CXCL12, BAM22 и его родственными пептидами. Следовательно, истощение CXCL12 сенсбилизирует раковые клетки к химиотерапии *in vivo*, и лечение с применением CXCL12 блокирует метастазирование карциномы толстой кишки (Duda et al.; Clin. Cancer Res. 2011 17(8) 2074-2080; Naumann et al.; Plos One. 2010, 5(2) e9175). CXCR7 также является рецептором CXCL11 (альтернативное название малый индуцибельный цитокин подсемейства b, член 11, scyb11; альтернативное название интерферон-гамма-индуцируемый белок 9, ip9; альтернативное название малый индуцибельный цитокин подсемейства b, член 9b, scyb9b) и, следовательно, модуляторы действия CXCR7 также могут применяться при симптомах CXCL11-связанной патологии (Rupertus K. et al.; Clin Exp Metastasis. 2014, 31(4):447-59; Zohar Y. et al.; J Clin Invest. 2014, 124(5):2009-22; Antonelli A. et al.; Thyroid. 2013, 23(11):1461-9). CXCR7 также действует в качестве рецептора опиоидного пептида BAM22 и его родственных пептидов (пептид E, пептиды BAM12, BAM14, BAM18) и, по этой причине, модуляторы действия CXCR7 возможно также могут применяться при симптомах патологий, связанных с опиоидными пептидами (Ikeda et al.; Cell. 2013, 155, 1323-1336). Также было показано, что CXCR7 действует в качестве фагоцитарного рецептора CXCL11 и CXCL12. Таким образом, было показано, что целенаправленное воздействие на CXCR7 меняет CXCL11 и CXCL12 локальную концентрацию, что приводит к дерегуляции градиентов концентраций CXCL11 и CXCL12.

Некоторые изоксазольные соединения, которые являются блокаторами SMYD белка, известны из WO 2016/040515, причем в соединениях WO 2016/040515 изоксазольное кольцо замещено некоторыми (цикло-)алкильными заместителями вместо настоящего фенильного заместителя; и пиперидиновый фрагмент не содержит карбоксамидного заместителя. Некоторые пиррольные соединения известны в качестве антибактериальных средств из WO 2006/087543, WO 2005/026149 и J. Med. Chem 2014, 57(14), 6060-6082. Циклические диамины в качестве ингибиторов фактора Ха известны из WO 2005/032490. WO 2004/050024 раскрывает пирролидиновые соединения в качестве модуляторов хемокинового рецептора.

Настоящее изобретение обеспечивает новые кристаллические формы (1-пиримидин-2-ил-циклопропил)амида (3S,4S)-1-циклопропилметил-4-{{[5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил]амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты, которые являются модуляторами рецептора CXCR7, то есть, они действуют в качестве антагонистов рецептора CXCR7, а также являются полезными для предупреждения или лечения заболеваний, которые отвечают на активацию рецепторов CXCL12 и/или рецепторов CXCL11, в частности, рака. При предупреждении или лечении раковых заболеваний указанные кристаллические формы также могут применяться в комбинации с одним или несколькими химиотерапевтическими средствами и/или лучевой терапией и/или таргетной терапией.

Описание фигур

Фиг. 1 показывает диаграмму порошковой рентгеновской дифракции Соединения в кристаллической форме 1, полученного в примере 1. Диаграмма рентгеновской дифракции, полученная с помощью метода 1, показывает пики, которые имеют относительную интенсивность, по сравнению с наиболее интенсивным пиком на диаграмме, которая выражена в следующих процентных отношениях (относительные интенсивности пиков представлены в скобках) при указанных углах преломления 2θ (представлены выбранные пики из диапазона $3-40^\circ 2\theta$ со значительной интенсивностью): $3,6^\circ$ (53%), $7,2^\circ$ (31%), $8,2^\circ$ (68%), $8,7^\circ$ (46%), $9,1^\circ$ (6%), $10,8^\circ$ (50%), $13,9^\circ$ (9%), $17,0^\circ$ (26%), $17,5^\circ$ (12%), $18,3^\circ$ (100%).

Фиг. 2 показывает диаграмму порошковой рентгеновской дифракции Соединения в кристаллической форме 2, полученного в примере 2. Диаграмма рентгеновской дифракции, полученная с помощью метода 1, показывает пики, которые имеют относительную интенсивность, по сравнению с наиболее интенсивным пиком на диаграмме, которая выражена в следующих процентных отношениях (относительные интенсивности пиков представлены в скобках) при указанных углах преломления 2θ (представлены выбранные пики из диапазона $3-40^\circ 2\theta$ со значительной интенсивностью): $6,7^\circ$ (46%), $8,5^\circ$ (100%), $10,9^\circ$ (19%), $13,2^\circ$ (15%), $14,1^\circ$ (13%), $14,5^\circ$ (31%), $16,0^\circ$ (16%), $17,4^\circ$ (20%), $18,4^\circ$ (16%), $20,8^\circ$ (14%).

Фиг. 3 показывает диаграмму порошковой рентгеновской дифракции Соединения в кристаллической форме 3, полученного в примере 3. Диаграмма рентгеновской дифракции, полученная с помощью метода 2, показывает пики, которые имеют относительную интенсивность, по сравнению с наиболее интенсивным пиком на диаграмме, которая выражена в следующих процентных отношениях (относительные интенсивности пиков представлены в скобках) при указанных углах преломления 2θ (представлены выбранные пики из диапазона $3-40^\circ 2\theta$ со значительной интенсивностью): $6,8^\circ$ (26%), $8,2^\circ$ (100%), $8,8^\circ$ (11%), $14,1^\circ$ (27%), $16,0^\circ$ (16%), $17,9^\circ$ (31%), $21,0^\circ$ (26%), $24,1^\circ$ (17%).

Фиг. 4 показывает диаграмму порошковой рентгеновской дифракции Соединения в кристаллической форме 4, полученного в примере 4. Диаграмма рентгеновской дифракции, полученная с помощью метода 2, показывает пики, которые имеют относительную интенсивность, по сравнению с наиболее интенсивным пиком на диаграмме, которая выражена в следующих процентных отношениях (относитель-

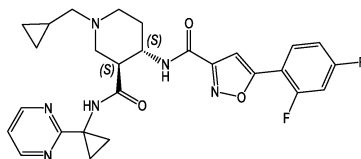
ные интенсивности пиков представлены в скобках) при указанных углах преломления 2θ (представлены выбранные пики из диапазона $3-40^\circ 2\theta$ со значительной интенсивностью): $6,4^\circ$ (100%), $8,3^\circ$ (38%), $8,9^\circ$ (12%), $13,6^\circ$ (20%), $14,1^\circ$ (9%), $15,4^\circ$ (14%), $16,7^\circ$ (28%), $18,0^\circ$ (32%), $23,2^\circ$ (42%).

Для большей ясности уточним, что перечисленные выше пики описывают экспериментальные результаты порошковой рентгеновской дифракции, показанной на фиг. 1-4. Понятно, что в отличие от указанного выше перечня пиков, для того чтобы в полной мере и однозначно охарактеризовать Соединение в соответствующей кристаллической форме в соответствии с настоящим изобретением требуется только выбор характеристических пиков.

На диаграммах рентгеновской дифракции в соответствии с фиг. 1-4 угол преломления 2θ наносится на горизонтальной оси, а импульсы на вертикальной оси.

Подробное описание изобретения

1) Первый вариант осуществления изобретения относится к кристаллическим формам Соединения (1-пиримидин-2-ил-циклопропил)амида (3S,4S)-1-циклопропилметил-4-{[5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил]амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты



которые характеризуются:

а) присутствием пиков на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при следующих углах преломления 2θ : $3,6^\circ$, $8,2^\circ$ и $18,3^\circ$ (в частности, $3,6^\circ$, $7,2^\circ$, $8,2^\circ$, $8,7^\circ$ и $18,3^\circ$; в частности $3,6^\circ$, $7,2^\circ$, $8,2^\circ$, $8,7^\circ$, $9,1^\circ$, $10,8^\circ$, $13,9^\circ$, $17,0^\circ$, $17,5^\circ$ и $18,3^\circ$); или

б) присутствием пиков на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при следующих углах преломления 2θ : $6,7^\circ$, $8,5^\circ$ и $10,9^\circ$ (в частности, $6,7^\circ$, $8,5^\circ$, $10,9^\circ$, $13,2^\circ$ и $14,5^\circ$; в частности $6,7^\circ$, $8,5^\circ$, $10,9^\circ$, $13,2^\circ$, $14,1^\circ$, $14,5^\circ$, $16,0^\circ$, $17,4^\circ$, $18,4^\circ$ и $20,8^\circ$); или

в) присутствием пиков на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при следующих углах преломления 2θ : $8,2^\circ$, $17,9^\circ$ и $21,0^\circ$ (в частности, $6,8^\circ$, $8,2^\circ$, $14,1^\circ$, $17,9^\circ$, а также $21,0^\circ$; в частности $6,8^\circ$, $8,2^\circ$, $8,8^\circ$, $14,1^\circ$, $16,0^\circ$, $17,9^\circ$, $21,0^\circ$ и $24,1^\circ$).

Понятно, что кристаллические формы в соответствии с вариантом осуществления

1) содержат Соединение (1-пиримидин-2-ил-циклопропил)амид (3S,4S)-1-циклопропилметил-4-{[5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил]амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты в кристаллической форме свободного основания (то есть, не в виде соли). Более того, указанные кристаллические формы могут содержать некоординационный и/или координационный растворитель. Координационный растворитель в этой заявке используют в качестве термина для обозначения кристаллического сольвата. Подобным образом, некоординационный растворитель в этой заявке используют в качестве термина для обозначения адсорбированного или физически захваченного растворителя (определения в соответствии с Polymorphism in the Pharmaceutical Industry (Ed. R. Hilfiker, VCH, 2006), Глава 8: U. J. Griesser: The Importance of Solvates). Кристаллическая форма 1, в частности, представляет собой ангидрат, то есть она не содержит координационной воды, но может содержать некоординационный растворитель, такой как изопропанол, метанол, этанол и/или воду. Кристаллическая форма 2, в частности, представляет собой ангидрат, то есть она не содержит координационной воды, но может содержать некоординационный растворитель, такой как изопропанол, метанол, этанол и/или воду. Кристаллическая форма 3, в частности, представляет собой дигидрат, то есть, она содержит примерно 2 экв. координационной воды, а также может содержать дополнительный некоординационный растворитель, такой как вода.

2) Другой вариант осуществления относится к кристаллической форме Соединения в соответствии с вариантом осуществления 1), которая характеризуется присутствием пиков на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при следующих углах преломления 2θ : $3,6^\circ$, $8,2^\circ$ и $18,3^\circ$; причем указанная кристаллическая форма, в частности, характеризуется присутствием пиков на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при следующих углах преломления 2θ : $3,6^\circ$, $7,2^\circ$, $8,2^\circ$, $8,7^\circ$ и $18,3^\circ$.

3) Другой вариант осуществления относится к кристаллической форме Соединения в соответствии с вариантом осуществления 1), которая характеризуется присутствием пиков на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при следующих углах преломления 2θ : $3,6^\circ$, $8,2^\circ$ и $18,3^\circ$; или к такой кристаллической форме в соответствии с вариантом осуществления 2), где указанная кристаллическая форма, в частности, характеризуется присутствием пиков на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при следующих углах преломления 2θ : $3,6^\circ$, $7,2^\circ$, $8,2^\circ$, $8,7^\circ$, $9,1^\circ$, $10,8^\circ$, $13,9^\circ$, $17,0^\circ$, $17,5^\circ$ и $18,3^\circ$.

4) Другой вариант осуществления относится к кристаллической форме Соединения в соответствии с вариантом осуществления 1), которая характеризуется присутствием пиков на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при следующих углах преломления 2θ : $3,6^\circ$, $8,2^\circ$ и $18,3^\circ$; или к такой кристаллической форме в соответствии с вариантом осуществления 2) или 3), которая по сути показывает спектр порошковой рентгеновской дифракции, как изображено на фиг. 1.

5) Другой вариант осуществления относится к кристаллической форме Соединения в соответствии с вариантом осуществления 1), которая характеризуется присутствием пиков на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при следующих углах преломления 2θ : $3,6^\circ$, $8,2^\circ$ и $18,3^\circ$; или к такой кристаллической форме в соответствии с одним из вариантов осуществления 2)-4), которая имеет эндотермическое событие примерно при 259°C , как определено посредством дифференциальной сканирующей калориметрии (например посредством применения метода, описанного в этой заявке).

6) Другой вариант осуществления относится к кристаллической форме Соединения в соответствии с вариантом осуществления 1), которая характеризуется присутствием пиков на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при следующих углах преломления 2θ : $3,6^\circ$, $8,2^\circ$ и $18,3^\circ$; или к такой кристаллической форме в соответствии с одним из вариантов осуществления 2)-5), где указанную форму можно получить посредством:

а) смешивания 10 мг Соединения с 1 мл метанола, или смешивания 20 мг Соединения с 1 мл смеси метанола и ацетонитрила с соотношением примерно 3 к 1;

б) растворения Соединения посредством нагревания примерно до 65°C со скоростью изменения температуры, составляющей $0,1^\circ\text{C}/\text{мин}$;

в) охлаждения смеси примерно до 20°C посредством применения скорости изменения температуры, составляющей $0,1^\circ\text{C}/\text{мин}$; и

г) фильтрации и сушки продукта (например при комнатной температуре и пониженном давлении, составляющем примерно 10 мбар, на протяжении 4 ч).

7) Другой вариант осуществления относится к кристаллической форме Соединения в соответствии с вариантом осуществления 1), которая характеризуется присутствием пиков на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при следующих углах преломления 2θ : $3,6^\circ$, $8,2^\circ$ и $18,3^\circ$; или к такой кристаллической форме в соответствии с одним из вариантов осуществления 2)-6), где указанная кристаллическая форма представляет собой ангидрат (то есть, она не содержит координационной воды).

8) Другой вариант осуществления относится к кристаллической форме Соединения в соответствии с вариантом осуществления 1), которая характеризуется:

а) присутствием пиков на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при следующих углах преломления 2θ : $6,7^\circ$, $8,5^\circ$, $10,9^\circ$, $13,2^\circ$ и $14,5^\circ$; или

б) присутствием пиков на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при следующих углах преломления 2θ : $6,8^\circ$, $8,2^\circ$, $14,1^\circ$, $17,9^\circ$ и $21,0^\circ$.

9) Другой вариант осуществления относится к кристаллической форме Соединения в соответствии с вариантами осуществления 1) или 8), которая характеризуется:

а) присутствием пиков на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при следующих углах преломления 2θ : $6,7^\circ$, $8,5^\circ$, $10,9^\circ$, $13,2^\circ$, $14,1^\circ$, $14,5^\circ$, $16,0^\circ$, $17,4^\circ$, $18,4^\circ$, и $20,8^\circ$; или

б) присутствием пиков на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при следующих углах преломления 2θ : $6,8^\circ$, $8,2^\circ$, $8,8^\circ$, $14,1^\circ$, $16,0^\circ$, $17,9^\circ$, $21,0^\circ$ и $24,1^\circ$.

10) Другой вариант осуществления относится к кристаллической форме Соединения в соответствии с вариантами осуществления 1) или 8), которая характеризуется:

а) присутствием пиков на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при следующих углах преломления 2θ : $6,7^\circ$, $8,5^\circ$, $10,9^\circ$ (в частности, $6,7^\circ$, $8,5^\circ$, $10,9^\circ$, $13,2^\circ$ и $14,5^\circ$); или к такой кристаллической форме в соответствии с вариантом осуществления 9), которая по сути показывает спектр порошковой рентгеновской дифракции, как изображено на фиг. 2; или

б) присутствием пиков на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при следующих углах преломления 2θ : $8,2^\circ$, $17,9^\circ$, $21,0^\circ$ (в частности, $6,8^\circ$, $8,2^\circ$, $14,1^\circ$, $17,9^\circ$ и $21,0^\circ$); или к такой кристаллической форме в соответствии с вариантом осуществления 9), которая по сути показывает спектр порошковой рентгеновской дифракции, как изображено на фиг. 3.

11) Другой вариант осуществления относится к кристаллической форме Соединения в соответствии с вариантом осуществления 1), которая характеризуется присутствием пиков на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при следующих углах преломления 2θ : $6,7^\circ$, $8,5^\circ$, $10,9^\circ$, $13,2^\circ$, $14,5^\circ$ (в частности, $6,7^\circ$, $8,5^\circ$, $10,9^\circ$, $13,2^\circ$, $14,1^\circ$, $14,5^\circ$, $16,0^\circ$, $17,4^\circ$, $18,4^\circ$ и $20,8^\circ$).

12) Другой вариант осуществления относится к кристаллической форме Соединения в соответствии с вариантом осуществления 1), которая характеризуется присутствием пиков на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при следующих углах преломления 2θ : $6,7^\circ$, $8,5^\circ$ и $10,9^\circ$; или к такой кристаллической форме в соответствии с одним из вариантов осуществления 8)-11), где указанная кристаллическая форма представляет собой ангидрат (то есть, она не содержит координационной воды).

13) Другой вариант осуществления относится к кристаллической форме Соединения в соответствии с вариантом осуществления 1), которая характеризуется присутствием пиков на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при следующих углах преломления 2θ : $6,8^\circ$, $8,2^\circ$, $14,1^\circ$, $17,9^\circ$, $21,0^\circ$ (в частности, $6,8^\circ$, $8,2^\circ$, $8,8^\circ$, $14,1^\circ$, $16,0^\circ$, $17,9^\circ$, $21,0^\circ$ и $24,1^\circ$).

14) Другой вариант осуществления относится к кристаллической форме Соединения в соответствии с вариантом осуществления 1), которая характеризуется присутствием пиков на диаграмме порошковой

рентгеновской дифракции при следующих углах преломления 2θ : $8,2^\circ$, $17,9^\circ$ и $21,0^\circ$; или к такой кристаллической форме в соответствии с одним из вариантов осуществления 8)-10) или 13), где указанная кристаллическая форма представляет собой дигидрат (то есть, она содержит примерно 2 экв. координационной воды; причем понятно, что указанные примерно 2 экв. координационной воды соответствуют кристаллической форме Соединения, имеющей содержание воды, составляющее примерно 6,9% (например, как определено посредством ГСП/исследования в отношении поглощения влаги).

Кроме того, раскрыт (1-пиримидин-2-ил-циклопропил)амид (3S,4S)-1-циклопропилметил-4-[[5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил]амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты в кристаллической форме 4, причем указанная форма, в частности, характеризуется присутствием пиков на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при следующих углах преломления 2θ : $6,4^\circ$, $8,3^\circ$, $16,7^\circ$, $18,0^\circ$ и $23,2^\circ$ (в частности, $6,4^\circ$, $8,3^\circ$, $8,9^\circ$, $13,6^\circ$, $14,1^\circ$, $15,4^\circ$, $16,7^\circ$, $18,0^\circ$ и $23,2^\circ$); и которая по сути показывает спектр порошковой рентгеновской дифракции, как изображено на фиг. 4. Кристаллическая форма 4, в частности, может содержать дополнительный координационный или некоординационный растворитель, такой как ТГФ и/или вода.

Для большей ясности уточним, что всякий раз, когда один из перечисленных выше вариантов осуществления относится к "пикам на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при следующих углах преломления 2θ ", указанную диаграмму порошковой рентгеновской дифракции получают посредством применения комбинированного излучения $\text{Cu K}\alpha_1$ и $\text{K}\alpha_2$, без удаления $\text{K}\alpha_2$; и

при этом необходимо понимать, что точность значений 2θ , которые приведены в этой заявке, находится в диапазоне, составляющем $\pm 0,1-0,2^\circ$. В частности, при указании в вариантах осуществления в соответствии с изобретением и в формуле изобретения угла преломления 2θ для конкретного пика, приведенное значение 2θ должно пониматься как интервал от указанного значения минус $0,2^\circ$ до указанного значения плюс $0,2^\circ$ ($2\theta \pm 0,2^\circ$); и предпочтительно от указанного значения минус $0,1^\circ$ до указанного значения плюс $0,1^\circ$ ($2\theta \pm 0,1^\circ$).

В случае использования для соединений, твердых веществ, фармацевтических композиций, заболеваний и подобного, множественного числа, также подразумевается и одно соединение, твердое вещество, или подобное.

Термин "энантимерно обогащенный" в контексте настоящего изобретения понимается, в частности, как такой, который означает, что по меньшей мере 90, предпочтительно по меньшей мере 95 и наиболее предпочтительно по меньшей мере 99% по массе Соединения присутствуют в виде одного энантиомера Соединения. Понятно, что Соединение присутствует в энантимерно обогащенной абсолютной (3S,4S)-конфигурации.

Термин "по сути чистая" в контексте настоящего изобретения понимается, в частности, как такой, который означает, что по меньшей мере 90, предпочтительно по меньшей мере 95, и наиболее предпочтительно по меньшей мере 99% по массе кристаллов Соединения присутствуют в кристаллической форме в соответствии с настоящим изобретением, в частности в одной кристаллической форме в соответствии с настоящим изобретением.

Например, при определении присутствия пика на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, общепринятый подход состоит в том, чтобы осуществлять это с учетом соотношения S/N (S = сигнал, N = шум). В соответствии с указанным определением, когда утверждается, на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции присутствует пик, то понятно, что пик на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции определяется соотношением S/N (S = сигнал, N = шум), которое больше x (x при этом представляет собой числовое значение больше 1), обычно больше 2, в частности, больше 3.

В контексте утверждения, что кристаллическая форма по сути показывает спектр порошковой рентгеновской дифракции, как изображено на фиг. 1-4, соответственно, термин "по сути" означает, что по меньшей мере должны присутствовать основные пики диаграммы, которые изображены на указанных фигурах, то есть те пики, которые имеют относительную интенсивность, составляющую более 10%, в частности более 20%, по сравнению с наиболее интенсивным пиком на диаграмме. Тем не менее, специалист в области порошковой рентгеновской дифракции придет к выводу, что относительные интенсивности на диаграммах порошковой рентгеновской дифракции могут подвергаться сильным изменениям интенсивности вследствие воздействий предпочтительной ориентации.

В настоящей заявке термин "примерно", расположенный перед числовым значением "X", если он не используется в отношении температур, относится к интервалу, который простирается от X минус 10% от X до X плюс 10% от X, и предпочтительно к интервалу, который простирается от X минус 5% от X до X плюс 5% от X. В конкретном же случае использования в отношении температур, термин "примерно", расположенный перед значением температуры "Y", в настоящей заявке относится к интервалу, который простирается от значения температуры Y минус 10°C до Y плюс 10°C , предпочтительно к интервалу, который простирается от Y минус 5°C до Y плюс 5°C , в частности к интервалу, который простирается от Y минус 3°C до Y плюс 3°C . Комнатная температура означает температуру, составляющую примерно 25°C . Когда в настоящей заявке используют термин n эквивалент(ов), где n представляет собой число, в пределах объема настоящей заявки это означает, что n относится к примерному числу n, предпочтитель-

но *n* относится к точному числу *n*.

Во всех случаях, когда для описания числового диапазона используют слово "в пределах между" или "от - до", необходимо понимать, что граничные точки указанного диапазона однозначно включены в этот диапазон. Например, если диапазон температур описан как находящийся в пределах между 40 и 80°C (или составляющий от 40 до 80°C), это означает, что граничные точки 40 и 80°C находятся в этом диапазоне; или если переменная определена как представляющая собой целое число в пределах между 1 и 4 (или от 1 до 4), это означает, что переменная представляет собой целое число 1, 2, 3 или 4.

Выражение мас.% относится к процентам по массе, по сравнению с общей массой рассматриваемой композиции. Подобным образом, выражение об/об относится к соотношению по объему двух рассматриваемых компонентов. Выражение "об." обозначает объемы (в л, например, растворителя) на массу (в кг, например реагента). Например, 7 об. обозначает 7 л (растворителя) на кг (реагента).

Кристаллические формы, в частности, по сути чистые кристаллические формы Соединения в соответствии с одним из вариантов осуществления 1)-14) могут применяться в качестве лекарственных средств, например в виде фармацевтических композиций для энтерального или парентерального применения.

15) Другой вариант осуществления, таким образом, относится к кристаллической форме Соединения (1-пиримидин-2-ил-циклопропил)амида (3*S*,4*S*)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты в соответствии с одним из вариантов осуществления 1)-14), предназначенной для применения в качестве лекарственного средства.

Кристаллическое твердое вещество, в частности, по сути чистое кристаллическое твердое вещество Соединения в соответствии с одним из вариантов осуществления 1)-14) могут применяться в качестве одного компонента или в качестве смеси с другими кристаллическими формами или смеси с аморфной формой Соединения.

Изготовление фармацевтических композиций может осуществляться способом, известным любому специалисту в данной области (смотри, например, Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 21-е издание (2005), часть 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [опубликовано издательством Lippincott Williams & Wilkins]) путем приведения кристаллических форм в соответствии с настоящим изобретением, необязательно в комбинации с другими терапевтически ценными веществами, в галенову лекарственную форму, вместе с подходящими, нетоксичными, инертными, фармацевтически приемлемыми твердыми или жидкими материалами носителя и, если это является желательным, обычными фармацевтическими вспомогательными веществами.

16) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к фармацевтическим композициям, содержащим в качестве действующего вещества кристаллическую форму Соединения (1-пиримидин-2-ил-циклопропил)амида (3*S*,4*S*)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты в соответствии с одним из вариантов осуществления 1)-14), и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый материал носителя.

Такие фармацевтические композиции в соответствии с вариантом осуществления 16) в частности, являются полезными для предупреждения или лечения или для предупреждения/профилактики или лечения заболеваний или нарушений, связанных с рецептором CXCR7 или его лигандами.

17) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической композиции в соответствии с вариантом осуществления 14), причем указанная фармацевтическая композиция представлена в виде таблетки.

18) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической композиции в соответствии с вариантом осуществления 14), причем указанная фармацевтическая композиция представлена в виде капсулы.

19) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к кристаллической форме Соединения (1-пиримидин-2-ил-циклопропил)амида (3*S*,4*S*)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты в соответствии с одним из вариантов осуществления 1)-14) [в частности, к кристаллической форме в соответствии с одним из вариантов осуществления 2)-7)], предназначенной для применения при изготовлении фармацевтической композиции, причем указанная фармацевтическая композиция содержит в качестве действующего вещества Соединение (1-пиримидин-2-ил-циклопропил)амида (3*S*,4*S*)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый материал носителя.

Для большей ясности уточним, что вариант осуществления 19) относится к кристаллической форме в соответствии с одним из вариантов осуществления 1)-14) [в частности, к кристаллической форме в соответствии с одним из вариантов осуществления 2)-7)], которая является подходящей/которую применяют в качестве продукта заключительной стадии выделения Соединения (например, для того чтобы соответствовать требованиям в отношении чистоты фармацевтического производства), при том, что готовая фармацевтическая композиция в соответствии с вариантом осуществления 17) может содержать или может не содержать указанную кристаллическую форму (например, вследствие того, что первоначальная кристаллическая форма Соединения в дальнейшем трансформируется во время процесса изготовления

и/или растворяется в фармацевтически приемлемом(ых) материале(ах) носителя; таким образом, в готовой фармацевтической композиции, Соединение может присутствовать в некристаллической форме, в другой кристаллической форме или в растворенном виде, или в подобном).

20) Дополнительный вариант осуществления изобретения, таким образом, относится к фармацевтической композиции, содержащей в качестве действующего вещества Соединение (1-пиримидин-2-ил-циклопропил)амида (3S,4S)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты, причем указанную фармацевтическую композицию изготавливают посредством применения кристаллической формы Соединения (1-пиримидин-2-ил-циклопропил)амида (3S,4S)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты в соответствии с одним из вариантов осуществления 1)-14) [в частности, кристаллической формы в соответствии с одним из вариантов осуществления 2)-7)] и по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого материала носителя.

21) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической композиции в соответствии с вариантом осуществления 20), причем указанная фармацевтическая композиция представлена в виде капсулы.

22) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к кристаллической форме Соединения (1-пиримидин-2-ил-циклопропил)амида (3S,4S)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты в соответствии с одним из вариантов осуществления 1)-14), предназначенной для применения при предупреждении/профилактике или лечении заболеваний или нарушений, связанных с рецептором CXCR7 или его лигандами.

23) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к кристаллической форме Соединения (1-пиримидин-2-ил-циклопропил)амида (3S,4S)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты в соответствии с одним из вариантов осуществления 1)-14), предназначенной для применения при изготовлении лекарственного средства для предупреждения/профилактики или лечения заболеваний или нарушений, связанных с рецептором CXCR7 или его лигандами.

Кристаллические формы Соединения, которые определены в одном из вариантов осуществления 1)-14), являются полезными для предупреждения/профилактики или лечения заболеваний или нарушений, связанных с рецептором CXCR7 или его лигандами, которые, в частности, относятся к нарушениям, связанным с дисфункцией рецептора CXCR7, или с дисфункцией передачи лигандами сигналов через CXCR7, или с дисфункцией передачи лигандами CXCR7 (CXCL12 и CXCL11) сигналов через другие их рецепторы (CXCR4 и CXCR3).

Такие заболевания или нарушения, связанные с рецептором CXCR7 или его лигандами, в частности, выбирают из группы, состоящей из

рака (в частности, опухолей головного мозга, которые включают злокачественные глиомы, мультиформную глиобластому; нейробластомы; рака поджелудочной железы, включая аденокарциному поджелудочной железы/аденокарциному протоков поджелудочной железы; раковых заболеваний желудочно-кишечного тракта, включая аденокарциному толстой кишки, гепатоцеллюлярную карциному и рак желудка; саркомы Капоши; лейкозов, включая Т-клеточный лейкоз взрослых; лимфомы; рака легкого; рака молочной железы; рабдомиосаркомы; рака предстательной железы; плоскоклеточного рака пищевода; плоскоклеточной карциномы полости рта; рака эндометрия; карциномы щитовидной железы, включая папиллярную карциному щитовидной железы; метастатических раковых заболеваний; метастаз в легких; рака кожи, включая меланому и метастатическую меланому; рака мочевого пузыря; множественной миеломы; остеосаркомы; рака головы и шеи; а также карцином почки, включая светлоклеточную почечно-клеточную карциному, метастатическую светлоклеточную почечно-клеточную карциному);

воспалительных заболеваний (в частности, хронического риносинусита, астмы, хронической обструктивной болезни легких, атеросклероза, миокардита, и саркоидоза; в частности, хронического риносинусита, астмы, и атеросклероза);

аутоиммунных нарушений (в частности (воспалительных) демиелинизирующих заболеваний; рассеянного склероза (РС); синдрома Гийена-Барре; ревматоидного артрита (РА); воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК, в частности, которые включают заболевание Крона и язвенный колит); системной красной волчанки (СКВ); волчаночного нефрита; интерстициального цистита; глютенчувствительной целиакии; аутоиммунного энцефаломиелита; остеоартрита; и диабетов I типа; в частности, аутоиммунных нарушений, обладающих воспалительным компонентом, таких как (воспалительные) демиелинизирующие заболевания, рассеянный склероз, синдром Гийена-Барре, ревматоидный артрит, воспалительные заболевания кишечника, системная красная волчанка, волчаночный нефрит и аутоиммунный энцефаломиелит);

отторжения трансплантата (в частности, реакции отторжения почечного аллотрансплантата, сердечной реакции отторжения аллотрансплантата и заболеваний трансплантат против хозяина, вызванные вследствие трансплантации гемопоэтических стволовых клеток); и

фиброза (в частности, фиброза печени, цирроза печени, фиброза легких, в частности идиопатического фиброза легких).

В частности, такие заболевания или нарушения, связанные с рецептором CXCR7 или его лигандами, представляют собой раковые заболевания, аутоиммунные нарушения (в частности, аутоиммунные нарушения, которые обладают воспалительным компонентом), а также фиброз.

Кроме того, дополнительные заболевания или нарушения, связанные с рецептором CXCR7 или его лигандами, представляют собой заболевания, связанные с опосредованными CXCR7 и/или CXCL12 и/или CXCL11 метастазированием, хемотаксисом, адгезией клеток, трансэндотелиальной миграцией, пролиферацией и/или сохранением жизнеспособности клеток.

Кроме того, отдельные дополнительные заболевания или нарушения, связанные с рецептором CXCR7 или его лигандами, представляют собой пролиферативную диабетическую ретинопатию; лихорадку Западного Нила; заболевания легочных сосудов, острую почечную недостаточность, ишемию, включая ишемию головного мозга, острый коронарный синдром, повреждение центральной нервной системы, гиперлипидемию, гипертензию, легочную гипертензию, связанный с шига-токсином гемолитический уремический синдром, преэклампсию, повреждение сосудов, ВИЧ/СПИД, ангиогенез, а также дисфункции головного мозга и нейронов (например, воспалительные компоненты болезни Альцгеймера), вызванные стрессом расстройств (такие как тревожное расстройство, депрессия, и посттравматическое стрессовое расстройство), а также заболевания, связанные с опиоидными рецепторами, эндометриоз, аутоиммунный тиреоидит, заболевания, связанные с неоваскуляризацией хориоидеи, апластическую анемию, синдром Шегрена и витилиго. В отдельном подварианте осуществления такое отдельное дополнительное заболевание или нарушение, связанное с рецептором CXCR7 или его лигандами, представляет собой легочную гипертензию.

Термин "рак" относится ко всем видам раковых заболеваний, таким как карциномы; аденокарциномы; лейкозы; саркомы; лимфомы; миелома; метастатические раковые заболевания; опухоли головного мозга; нейробластомы; раковые заболевания поджелудочной железы; раковые заболевания желудочно-кишечного тракта; раковые заболевания легких; раковые заболевания молочной железы; раковые заболевания предстательной железы; раковые заболевания эндометрия; раковые заболевания кожи; раковые заболевания мочевого пузыря; раковые заболевания головы и шеи; нейроэндокринные опухоли; раковые заболевания яичников; раковые заболевания шейки матки; опухоли полости рта; назофарингеальные опухоли; торакальные раковые заболевания; а также опухоли, индуцируемые вирусом.

В частности, термин относится к опухолям головного мозга, включая метастазы в головном мозге, злокачественные глиомы, мультиформную глиобластому, медуллобластому, менингиомы; нейробластому; раку поджелудочной железы, включая аденокарциному поджелудочной железы/аденокарциному протоков поджелудочной железы; раковым заболеваниям желудочно-кишечного тракта, включая карциному толстой кишки, аденому толстой и прямой кишки, аденокарциному толстой и прямой кишки, метастатический рак толстой и прямой кишки, семейный аденоматозный полипоз (САП), рак желудка, рак желчного пузыря, холангиокарциному, гепатоцеллюлярную карциному; саркоме Капоши; лейкозам, включая острый миелоидный лейкоз, Т-клеточный лейкоз взрослых; лимфомам, включая лимфому Беркитта, лимфому Ходжкина, MALT-лимфому и первичную интраокулярную В-клеточную лимфому; раку легких, включая немелкоклеточный рак легких; раку молочной железы, включая трижды негативную карциному молочной железы; рабдомиосаркому; раку предстательной железы, включая устойчивый к кастрации рак предстательной железы; плоскоклеточному раку пищевода; плоскоклеточной карциноме (полости рта); раку эндометрия; карциноме щитовидной железы, включая папиллярную карциному щитовидной железы; метастатическим раковым заболеваниям; метастазам в легких; раку кожи, включая меланому и метастатическую меланому; раку мочевого пузыря, включая онкомаркер рака мочевого пузыря, уротелиальноклеточную карциному; множественным миеломам; остеосаркоме; раку головы и шеи; и карциномам почки, включая почечно-клеточную карциному, светлоклеточную почечно-клеточную карциному, метастатическую почечно-клеточную карциному, метастатическую светлоклеточную почечно-клеточную карциному; а также к нейроэндокринным опухолям; раку яичников; раку шейки матки; опухолям полости рта; назофарингеальным опухолям; торакальному раку; хориокарциноме; саркоме Юинга; и к опухолям, индуцируемым вирусом.

В частности, термин "рак" относится к злокачественной глиоме, в частности, к мультиформной глиобластоме, нейробластоме; к раковым заболеваниям поджелудочной железы, в частности, аденокарциноме протоков поджелудочной железы; к саркоме Капоши; Т-клеточному лейкозу взрослых, лимфоме; раку легкого; раку молочной железы; рабдомиосаркоме; раку предстательной железы; плоскоклеточному раку пищевода; плоскоклеточной карциноме (полости рта); раку эндометрия; папиллярной карциноме щитовидной железы; метастатическому раку; метастазам в легких; меланоме; раку мочевого пузыря; множественным миеломам; остеосаркоме; раковым заболеваниям желудочно-кишечного тракта, в частности к карциноме толстой кишки, гепатоцеллюлярной карциноме и раку желудка; к раку головы и шеи; а также к светлоклеточной почечно-клеточной карциноме. Предпочтительно термин "рак" относится к злокачественной глиоме, в частности к мультиформной глиобластоме; к раковым заболеваниям поджелудочной железы, в частности к аденокарциноме протоков поджелудочной железы; к папиллярной карциноме щитовидной железы; гепатоцеллюлярной карциноме; раку легкого; раку молочной железы; метастатическим раковым заболеваниям; метастазам в легких; меланоме; карциноме толстой кишки; раку

головы и шеи; а также к светлоклеточной почечно-клеточной карциноме.

Кристаллические формы Соединения, которые определены в одном из вариантов осуществления 1)-14), в частности, могут быть полезными в качестве терапевтических средств для предупреждения/профилактики или лечения рака, который определен выше, причем указанный рак представляет собой метастатический рак/рак, образующий метастазы.

Кристаллические формы Соединения, которые определены в одном из вариантов осуществления 1)-14), в частности, могут быть полезными в качестве терапевтических средств для предупреждения/профилактики или лечения рака. При этом они могут применяться в качестве единственного терапевтического средства или в комбинации с одним или несколькими химиотерапевтическими средствами и/или лучевой терапией и/или таргетной терапией. В отдельном подварианте осуществления, когда соединение формулы (I) применяют для предупреждения/профилактики или лечения рака, в комбинации с одним или несколькими химиотерапевтическими средствами и/или лучевой терапией и/или таргетной терапией, такой рак представляет собой, в частности, злокачественную глиому, в частности мультиформную глиобластому; рак поджелудочной железы, в частности аденокарциному протоков поджелудочной железы; папиллярную карциному щитовидной железы; метастазы в легких; меланому; рак легкого; метастатические раковые заболевания; гепатоцеллюлярную карциному; рак молочной железы; рак толстой и прямой кишки; или рак головы и шеи. Такое комбинированное лечение может осуществляться одновременно, по отдельности или в течение определенного периода времени.

Таким образом, изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим фармацевтически приемлемый материал носителя и кристаллическую форму Соединения, которая определена в одном из вариантов осуществления 1)-14);

и одно или несколько цитотоксических химиотерапевтических средств.

Изобретение, таким образом, дополнительно относится к набору, который включает фармацевтическую композицию, при этом указанная композиция содержит фармацевтически приемлемый материал носителя, и кристаллические формы Соединения, которые определены в одном из вариантов осуществления 1)-14);

и инструкции применения указанной фармацевтической композиции для предупреждения или лечения рака (в частности, злокачественной глиомы, в частности мультиформной глиобластомы), в комбинации с химиотерапией и/или лучевой терапией и/или таргетной терапией.

Термины "лучевая терапия" или "радиационная терапия" или "онкорadiология" относятся к медицинскому применению ионизирующего излучения для предупреждения (адьювантная терапия) и/или лечения рака, включая наружную и внутреннюю лучевую терапию.

Термин "таргетная терапия" относится к предупреждению/профилактике (адьювантная терапия) и/или лечению рака одним или несколькими противоопухолевыми средствами, такими как малые молекулы или антитела, которые действуют на определенные типы раковых клеток или стромальных клеток. Некоторые виды таргетной терапии блокируют действие определенных ферментов, белков, или других молекул, которые участвуют в росте и распространении раковых клеток. Другие виды таргетной терапии помогают иммунной системе уничтожать раковые клетки (иммунотерапия); или доставлять токсичные вещества непосредственно в раковые клетки и уничтожать их. Примером таргетной терапии, которая, в частности, является подходящей для комбинирования с соединениями в соответствии с настоящим изобретением, является иммунотерапия, в частности, иммунотерапия, целенаправленно воздействующая на рецептор 1 программируемой клеточной смерти (рецептор PD-1) или на его лиганд PD-L1 (Feig C. et al., PNAS 2013).

В случае ее применения в комбинации с соединениями формулы (I), термин "таргетная терапия", в частности, относится к применению таких агентов, как:

а) ингибиторы рецепторов эпидермального фактора роста (РЭФР) или блокирующие антитела (например, Гифитиниб, Эрлотиниб, Афатиниб, Икотиниб, Лапатиниб, Панитумумаб, Залутумумаб, Нимотузумаб, Матузумаб и Цетуксимаб);

б) ингибиторы B-RAF (например, Вемурафениб, Сорафениб, Дабрафениб, GDC-0879, PLX-4720, LGX818);

в) ингибиторы ароматазы (например, Экземестан, Летрозол, Анастрозол, Ворозол, Форместан, Фадрозол);

г) ингибиторы контрольных точек иммунного ответа (например, анти-PD1-антитела, такие как Пембролизумаб (Ламбролизумаб, MK-3475), Ниволумаб, Пидилизумаб, AMP-514/MED10680; низкомолекулярные анти-PD1 вещества, такие как, например, соединения, раскрытые в WO 2015/033299, WO 2015/044900 и WO 2015/034820; анти-PD1L антитела, такие как BMS-936559, атезолизумаб (MPDL3280A), MEDI4736, авелумаб (MSB0010718C); анти-PDL2 антитела, такие как AMP224, анти-CTLA-4 антитела, такие как ипилимумаб, тремиллумаб);

д) средства вакцинации (например, вакцинация дендритными клетками, вакцинация пептидами или белками (например, пептидом gp100 или пептидом MAGE-A3);

е) обратное введение полученных от пациента или аллогенных (не своих) раковых клеток, генетически модифицированных для секреции иммуномоделирующих факторов, таких как ген-

трансфицированная опухолевая клеточная вакцина, секретирующая гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF) (вакцина GVAX), или ген-трансфицированная опухолевая клеточная вакцина, секретирующая лиганд Fms-подобной тирозинкиназы 3 (Flt-3) (вакцина FVAX), или усиливающая Toll-подобные рецепторы вакцина на основе опухолевых клеток, секретирующих GM-CSF (вакцина TEGVAX);

ж) Адоптивные иммунопрепараты на основе Т-клеток, которые включают модифицированные Т-клетки с химерным антигенным рецептором (CAR) (например, CTL019);

з) Терапия на основе цитокинов или иммуноцитокинов (например, интерферон альфа, интерферон бета, интерферон гамма, интерлейкин 2, интерлейкин 15);

и) Агонисты Toll-подобных рецепторов (TLR) (например, резиквимод, имиквимод, глюкопиранозил-липид А, CpG-олигонуклеотиды);

к) Аналоги талидомида (например, Леналидомид, Помалидомид);

л) ингибиторы индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO) и/или ингибиторы триптофан-2,3-диоксигеназы (TDO) (например, NLG919/Индоксимод, 1MT (1-метилтриптофан), INCB024360);

м) активаторы костимулирующих рецепторов Т-клеток (например, антитела против гена активации лимфоцитов 3 (LAG-3) (такие как BMS-986016); антитела против Т-клеточного иммуноглобулина и белка муцина-3 (TIM-3), антитела против CD137/4-1BB (например, BMS-663513/ урелумаб), антитела к иммуноглобулиноподобным рецепторам (KIR) клеток-киллеров, например, Лирилумаб (IPH2102/BMS-986015); антитела против OX40/CD134 (надсемейство рецепторов фактора некроза опухоли, член 4), антитела против OX40-лиганда/CD252; антитела против семейного гена глюкокортикоид-индуцированного РФНО (рецептора фактора некроза опухоли) (GITR) (такие как TRX518), антитела против CD40 (член 5 надсемейства рецептора ФНО (фактора некроза опухоли)) (такие как CP-870 893); антитела против CD40-лиганда (такие как BG9588); антитела против CD28);

н) молекулы, связывающие опухолеспецифический антиген, а также маркеры поверхности Т-клеток, такие как биспецифические антитела или фрагменты антител, белки-миметики антител, такие как специализированные белки с анкириновым повтором (DARPINS), привлекающий Т-клетки биспецифический активатор (BITE, например, AMG103, AMG330);

о) антитела или низкомолекулярные ингибиторы, нацеленные на рецептор колониестимулирующего фактора-1 (CSF-1R) (например, RG7155 или PLX3397).

В случае их применения в комбинации с кристаллическими формами Соединения, которые определены в одном из вариантов осуществления 1)-14), предпочтительными являются ингибиторы контрольных точек иммунного ответа, такие как те, которые перечислены в пункте г), а также в частности, те, которые нацелены на рецептор 1 программируемой клеточной смерти (рецептор PD-1) или на его лиганд PD-L1.

Термин "химиотерапия" относится к лечению рака с применением одного или нескольких цитотоксических противоопухолевых средств ("цитотоксические химиотерапевтические средства"). Химиотерапию часто применяют в сочетании с другими видами лечения рака, такими как радиационная терапия или хирургическое вмешательство. Термин в частности, относится к традиционным химиотерапевтическим средствам, которые действуют посредством уничтожения клеток, которые быстро делятся, что является одним из основных свойств большинства раковых клеток. Во время химиотерапии может применяться одно лекарственное средство за один прием (однокомпонентная химиотерапия) или несколько лекарственных средств в одно и то же время (комбинированная химиотерапия или многокомпонентная химиотерапия). Химиотерапию с применением лекарственных средств, которые начинают проявлять цитотоксическое действие только под воздействием света, называют фотохимиотерапией или фотодинамической терапией.

Термин "цитотоксическое химиотерапевтическое средство" или "химиотерапевтическое средство", как его используют в этой заявке, относится к активному противоопухолевому средству, которое вызывает апоптоз или гибель некротических клеток. В случае его применения в комбинации с соединениями формулы (I) термин, в частности, относится к традиционным цитотоксическим химиотерапевтическим средствам, таким как:

а) алкилирующие вещества (например, мехлоретамин, хлорамбуцил, циклофосфамид, ифосфамид, стрепозоцин, кармустин, ломустин, мелфалан, бусульфид, дакарбазин, темозоломид, тиотепа или алтреамин; в частности, темозоломид);

б) лекарственные средства на основе платины (например, цисплатин, карбоплатин или оксалиплатин);

в) антиметаболитные лекарственные средства (например, 5-фторурацил, капецитабин, 6-меркаптопурин, метотрексат, гемцитабин, citarabin, флударабин или пеметрексед);

г) противоопухолевые антибиотики (например, даунорубицин, доксорубицин, эпирубицин, идарубицин, актиномицин-D, блеомицин, митомицин-C или митоксантрон);

д) ингибиторы митоза (например, паклитаксел, доцетаксел, иксабепилон, винбластин, винкристин, винорелбин, виндезин или эстрамустин) или

е) ингибиторы топоизомеразы (например, этопозид, тенипозид, топотекан, иринотекан, дифломоте-

кан или этомотекан).

В случае их применения в комбинации с кристаллическими формами Соединения, которые определены в одном из вариантов осуществления 1)-14), предпочтительными цитотоксическими химиотерапевтическими средствами являются упомянутые выше алкилирующие вещества (в частности, мехлоретамин, хлорамбуцил, циклофосфамид, ифосфамид, стрепозоцин, кармустин, ломустин, мелфалан, бусульфан, дакарбазин, 3-метил-(триазен-1-ил)имидазол-4-карбоксамид (МТИС) и их пролекарства, такие в частности, как темозоломид, тиотепа, алтретамин; или фармацевтически приемлемые соли указанных соединений; в частности, темозоломида); а также ингибиторы митоза (в частности, паклитаксел, доцетаксел, иксабепилон, винбластин, винкристин, винорелбин, виндезин, эстрамустин; или фармацевтически приемлемые соли указанных соединений; в частности, паклитаксела). Наиболее предпочтительными цитотоксическими химиотерапевтическими средствами, подлежащими применению в комбинации с соединениями формулы (I), являются средства, которые обычно применяют при лечении мультиформной глиобластомы, в частности темозоломид. В равной степени предпочтительной является лучевая терапия.

Химиотерапия может проводиться с лечебной целью или она может быть направлена на продление жизни или на смягчение симптомов.

а) Химиотерапия комбинированная типа представляет собой применение лекарственных средств наряду с другими методами лечения рака, такими как радиационная терапия или хирургическое вмешательство.

б) Индукционная химиотерапия представляет собой терапию первой линии для лечения рака с применением химиотерапевтического лекарственного средства. Указанный тип химиотерапии применяют для лечебной цели.

в) Консолидирующая химиотерапия представляет собой терапию, которую проводят после ремиссии для продления общего времени без рецидивов болезни и для улучшения общей выживаемости. Лекарственное средство, которое при этом применяют, является таким же, как и лекарственное средство, с помощью которого достигли ремиссии.

г) Интенсифицированная химиотерапия является идентичной консолидирующей химиотерапии, но при этом применяют лекарственное средство, отличное от того, которое применяли в индукционной химиотерапии.

д) Комбинированная химиотерапия включает лечение пациента несколькими различными лекарственными средствами одновременно. Лекарственные средства различаются по своим механизмам действия и побочным эффектам. Наибольшим преимуществом является минимизация шансов развития устойчивости к одному из агентов. Также часто лекарственные средства могут применяться в более низких дозах, что уменьшает токсичность.

е) Неоадьювантную химиотерапию проводят до локальной терапии, такой как хирургическое вмешательство, и она предназначена для сокращения в объеме первичной опухоли. Ее также проводят в отношении раковых заболеваний с высоким риском микрометастатического заболевания.

ж) Адьювантную химиотерапию проводят после локальной терапии (лучевая терапия или хирургическое вмешательство). Она может применяться, когда имеется небольшое доказательство наличия рака, но при этом существует риск рецидива. Она также полезна для уничтожения любых раковых клеток, которые распространились на другие части тела. Указанные микрометастазы можно лечить адьювантной химиотерапией, и при этом она может снижать частоту рецидивов, вызываемых этими диссеминированными клетками.

з) Поддерживающая химиотерапия представляет собой повторную терапию с применением низких доз для продления периода ремиссии.

и) Резервную химиотерапию или паллиативную химиотерапию проводят без лечебной цели, а просто для уменьшения опухолевого воздействия и для увеличения продолжительности жизни. Для указанных режимов, обычно ожидается лучший профиль токсичности.

В случае комбинирования с кристаллическими формами Соединения, которые определены в одном из вариантов осуществления 1)-14), профилактические или лечебные виды химиотерапии (или *mutatis mutandis*: лучевой терапии), такие как виды, перечисленные выше в пунктах а), б) в), г), д), а также, в частности в пунктах ж) и/или з), являются предпочтительными.

В настоящей заявке термин "одновременно", когда он относится к типу применения, означает то, что рассматриваемый тип применения состоит в применении двух или большего количества действующих веществ и/или терапий приблизительно в одно и то же время; при этом понятно, что одновременное применение в результате приводит к тому, что субъект подвергается воздействию двух или большего количества действующих веществ и/или терапий в одно и то же время. При одновременном применении, указанные два или большее количество действующих веществ могут применяться в фиксированной комбинации, или в эквивалентной нефиксированной комбинации (например, посредством применения двух или большего количества разных фармацевтических композиций, подлежащих введению посредством такого же пути введения приблизительно в одно и то же время), или же посредством нефиксированной комбинации, используя два или более разных путей введения; причем указанное приводит к тому, что субъект подвергается воздействию двух или большего количества действующих веществ и/или терапий

одновременно.

В настоящей заявке термин "фиксированная комбинация", когда относится к типу применения, означает то, что рассматриваемый тип применения состоит в применении одной фармацевтической композиции, которая при этом содержит два или большее количество действующих веществ.

В настоящей заявке термин "по отдельности", когда относится к типу применения, означает то, что рассматриваемый тип применения состоит в применении двух или большего количества действующих веществ и/или терапий на разные моменты времени; причем понятно, что отдельное применение в итоге приводит к получению фазы лечения (например, составляющей по меньшей мере 1 ч, в частности по меньшей мере 6 ч, в частности по меньшей мере 12 ч), где субъект при этом подвергается воздействию двух или большего количества действующих веществ и/или терапий в одно и то же время; причем такое "отдельное применение" может в некоторых случаях также включать фазу лечения, где на протяжении некоторого периода времени (например, на протяжении по меньшей мере 12 ч, в частности, по меньшей мере, на протяжении одного дня) субъект подвергается воздействию только одного из двух или большего количества действующих веществ и/или терапий. Таким образом, отдельное применение, в частности относится к ситуациям, где одно действующее вещество принимают и/или терапию проводят, например один раз в день, а другие, например, два раза в день, три раза в день, раз в два дня, причем вследствие такого типа применения субъект подвергается воздействию двух или большего количества действующих веществ и/или терапий в одно и то же время по сути на протяжении всего периода лечения. Отдельное применение также относится к ситуациям, где по меньшей мере одно из действующих веществ и/или терапий применяют с периодичностью, значительно дольше, чем ежедневно (к примеру, один раз или два раза в день), (например, где одно действующее вещество применяют и/или лечение проводят, например, один раз или два раза в день, а другие при этом применяют один раз в неделю). Например, в случае применения в комбинации с (например, еженедельной или двухнедельной) лучевой терапией, настоящие кристаллические формы Соединения, которые определены в одном из вариантов осуществления 1)-14), возможно будут применяться "отдельно".

Под применением "в течение определенного периода времени" в настоящей заявке подразумевается последовательное применение двух или большего количества действующих веществ и/или терапий в разное время. В частности, термин относится к способу применения, в соответствии с которым полное применение одного действующих веществ и/или терапий завершают до начала применения другого/других. Таким образом, является возможным применять одно из действующих веществ и/или терапий на протяжении нескольких месяцев до применения другого(их) действующего(их) вещества(веществ) и/или терапии(ий).

Применение "в течение определенного периода времени" также включает ситуации, где кристаллические формы Соединения, которые определены в одном из вариантов осуществления 1)-14), будут применяться при терапии, которая начинается после завершения проведения первоначальной химиотерапии или радиотерапии или таргетной терапии (например, индукционной химиотерапии), при этом необязательно указанная терапия будет комбинироваться с последующей/текущей химиотерапией или радиотерапией или таргетной терапией (например, в комбинации с консолидирующей химиотерапией, интенсифицированной химиотерапией, адъювантной химиотерапией, или поддерживающей химиотерапией; или их радиотерапевтическими эквивалентами); при этом такая последующая/текущая химиотерапия или радиотерапия или таргетная терапия будет проводиться одновременно или по отдельности с терапией, применяющей кристаллические формы Соединения, которые определены в одном из вариантов осуществления 1)-14).

Аутоиммунные нарушения могут быть определены как такие, которые включают (воспалительные) демиелинизирующие заболевания; рассеянный склероз, (РС); синдром Гийена-Барре; ревматоидный артрит (РА); воспалительное заболевание кишечника (ВЗК, в частности, включая заболевание Крона и язвенный колит); системную красную волчанку (СКВ); волчаночный нефрит; интерстициальный цистит; глютенчувствительную целиакию; аутоиммунный энцефаломиелит; остеоартрит; а также диабеты I типа. Кроме того, аутоиммунные заболевания также включают такие нарушения, как псориаз, псориатический артрит; антифосфолипидный синдром; тиреоидит, такой как тиреоидит Хашимото; лимфоцитарный тиреоидит; миастению gravis; увеит; эписклерит; склерит; синдром Кавасаки; увеоретинит; задний увеит; увеит, связанный с болезнью Бехчета; увеоменингеальный синдром; аллергический энцефаломиелит; атопические заболевания, такие как ринит, конъюнктивит, дерматит; а также проявленные после инфекции аутоиммунные заболевания, включая ревматическую лихорадку и проявленный после инфекции гломерулонефрит. В отдельном подварианте осуществления аутоиммунные нарушения, в частности, относятся к аутоиммунным нарушениям, имеющим воспалительный компонент, отдельными примерами которых являются (воспалительные) демиелинизирующие заболевания, рассеянный склероз, (РС), синдром Гийена-Барре, ревматоидный артрит (РА), воспалительное заболевание кишечника (ВЗК, в том числе включая заболевание Крона и язвенный колит), системная красная волчанка (СКВ), волчаночный нефрит, и аутоиммунный энцефаломиелит.

Воспалительные заболевания могут быть определены как такие, которые в частности, включают хронический ринусит, а также астму, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), атероскле-

роз, миокардит, заболевание сухих глаз, саркоидоз, воспалительные миопатии, а также острое повреждение легких.

Отторжение трансплантата может быть определено как такое, которое включает реакцию отторжения трансплантированных органов, таких как почка, печень, сердце, легкие, поджелудочная железа, роговая оболочка глаза, и кожа; заболевания трансплантат против хозяина, вызванные вследствие трансплантации гемопоэтических стволовых клеток; хроническую реакцию отторжения аллотрансплантата и хроническую васкулопатию аллотрансплантата.

Фиброз может быть определен как такой, который в частности, включает фиброз печени, цирроз печени, фиброз легких, идиопатический фиброз легких, почечный фиброз, эндомикардиальный фиброз, а также артрофиброз.

Кристаллические формы Соединения, которые определены в одном из вариантов осуществления 1)-14), являются также полезными для применения в способе профилактики или лечения опухолей, который включает применение эффективного количества указанной кристаллической формы, причем указанное эффективное количество приводит к изменению свойства опухоли и причем указанное изменение получают в результате модуляции сигнального пути рецептора CXCL11/CXCL12; при этом такая профилактика или лечение может необязательно осуществляться в комбинации с традиционным химиотерапевтическим или радиотерапевтическим лечением (где в указанном случае опухоль представляет собой, в частности, злокачественную глиому, в частности, мультиформную глиобластому). Такое комбинированное лечение может осуществляться одновременно, по отдельности, и/или в течение определенного периода времени.

Кристаллические формы Соединения, которые определены в одном из вариантов осуществления 1)-14), являются также полезными для применения в способе модуляции иммунного ответа, который включает применение эффективного количества указанной кристаллической формы, причем указанное эффективное количество модулирует воспалительное заболевание и при этом указанный ответ опосредуется сигнальным путем рецептора CXCL11/CXCL12.

Настоящее изобретение также относится к способу получения Соединения в энантиомерно обогащенной форме и к способам получения и определения характеристик кристаллических форм Соединения в соответствии с одним из вариантов осуществления 1)-14). Указанные способы описаны в процедурах изложенной ниже экспериментальной части.

Экспериментальные процедуры

Все температуры указаны в °С. Коммерчески доступные исходные материалы применяют в полученном виде без дальнейшей очистки. Если не указано иное, все реакции проводят в высушенной в сушильной печи лабораторной посуде в атмосфере азота или аргона. Соединения очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле или посредством препаративной ВЭЖХ. Соединения, описанные в изобретении, характеризовались данными ЖХ-МС (время удерживания t_R представлено в мин; молекулярная масса, полученная на основании масс-спектра, представлена в г/моль), применяя условия, перечисленные ниже. В случаях, когда соединения в соответствии с настоящим изобретением появляются в виде смеси конформационных изомеров, в частности, видимых на спектрах ЖХ-МС, представлено время удерживания наиболее распространенного конформера.

ЯМР-спектроскопия

Спектрометр Bruker Avance II, оборудованный (^1H) Ultrashield™ Magnet с рабочей частотой 400 МГц и датчиком BBO 5 мм или датчиком PAXTI 1 мм, или Bruker Avance III HD Ascend с частотой 500 МГц (^1H), магнит оснащен DCH-криодатчиком. Химические сдвиги (δ) представлены в миллионных долях (м.д.) относительно протонных резонансов, полученные в результате неполного дейтерирования растворителя ЯМР, например, для диметилсульфоксида $\delta(\text{H})$ составляет 2,49 м.д., для хлороформа $\delta(\text{H})$ 7,24 м.д.. Сокращения с, д, т, кв и м относятся к синглету, дублету, триплету, квартету, мультиплету и уш к уширенному, соответственно. Константы взаимодействия J представлены в Гц.

Аналитическая ЖХ-МС для контроля качества (QC)

Оборудование и условия:

Насос: Waters Acquity Binary, Solvent Manager, МС: Waters SQ Detector, DAD (диодно-матричный детектору. Acquity UPLC PDA Detector, ELSD (испарительный детектор светорассеяния): Acquity UPLC ELSD. Колонки: Acquity UPLC CSH C18 1,7 мкм 2,1×50 мм или Acquity UPLC HSS T3 C18 1,8 мкм 2,1×50 мм от компании Waters, термостатированные в Acquity UPLC Column Manager при температуре 60°C. Элюенты: А1: H_2O + 0,05% FA; Б1: AcCN + 0,045% FA. Метод: Градиент: 2% Б 98% Б на протяжении 2,0 мин. Линейная скорость потока: 1,0 мл/мин. Детектирование: УФ 214 нм и ELSD, и МС, t_R представлены в мин.

Аналитическая ЖХ-МС

Оборудование:

Бинарный градиентный насос Agilent G4220A или эквивалентный с масс-спектрометрическим обнаружением (одноквадрольный масс-анализатор, Thermo Finnigan MSQPlus или эквивалентный).

Условия:

Метод А (кислая среда): Колонка: Zorbax SB-aq (3,5 мкм, 4,6×50 мм); условия: MeCN [элюент А]; вода + 0,04% ТФК [элюент Б]; градиент: 95% Б → 5% Б на протяжении 1,5 мин (линейная скорость потока: 4,5 мл/мин).

Детектирование: УФ и видимая область спектра + МС.

Препаративная ЖХ-МС

Оборудование:

Бинарный градиентный насос Gilson 333/334 или эквивалент с масс-спектрометрическое обнаружение (одноквадрупольный масс-анализатор, Thermo Finnigan MSQPlus или эквивалентный).

Условия:

Метод Б (щелочная среда): Колонка: Waters XBridge C18 (10 мкм, 30×75 мм); условия: MeCN [элюент А]; вода + 0,5% NH₄OH (25% водн.) [элюент Б]; градиент: 95% Б → 5% Б, на протяжении 6,5 мин (линейная скорость потока: 75 мл/мин). Детектирование: УФ и видимая область спектра + МС.

Хиральная аналитическая хроматография

Оборудование:

ВЭЖХ: насос Dionex HPG-3200SD с УФ-детектором Dionex DAD-3000.

СФХ (сверхкритическая флюидная хроматография): подача CO₂: Aurora Fusion A5 Evolution; насос: Agilent G4302A; УФ-детектор: Agilent G1315C.

Условия:

ВЭЖХ: Колонки: ChiralPak AY-H, 5 мкм, 250×4,6 мм или Regis (R,R) Whelk-O1 250×4,6 мм, 5 мкм; элюент: А: Гепт, 0,05% ДЭА, Б: этанол, 0,05% ДЭА, линейная скорость потока 0,8-1,2 мл/мин.

СФХ Колонка: Regis (R,R) Whelk-O1, 4,6×250 мм, 5 мкм; элюент: А: 60% CO₂, Б: 40% ДХМ/ЕтОН/ДЭА 50:50:0,1

Хиральная препаративная хроматография

Оборудование:

ВЭЖХ: насос 2 Varian SD1 с УФ-детектором Dionex DAD-3000.

СФХ: подача CO₂: Maximator DLE15-GG-C; насосы: 2 SSI HF CP 300; УФ-детектор: Dionex DAD-3000.

Условия:

ВЭЖХ: Колонки: ChiralPak IA, IB, IC, IE, или IF, 5 мкм, 20×250 мм, или Regis (R,R) Whelk-O1, 21,1×250 мм, 5 мкм; элюент: подходящая смесь А (0-90% Гепт) и Б (10-100% ЕтОН, 0,1% ДЭА), линейная скорость потока: подходящая линейная скорость потока, составляющая 16, 23 или 34 мл/мин.

СФХ: Колонки: Regis (R,R) Whelk-O1, 30×250 мм, 5 мкм или ChiralPak IC, 30×250 мм, 5 мкм; элюент: подходящая смесь А (60-80% CO₂) и Б (30-40% ДХМ/ЕтОН/ДЭА 50:50:0,1), линейная скорость потока 160 мл/мин.

Метод порошковой рентгеновской дифракции (ПРД)

Метод ПРД 1:

Спектры порошковой рентгеновской дифракции получали на рентгеновском дифрактометре Bruker D8 Advance, оборудованном детектором Lynxeye, работающим с использованием CuK α -излучения в режиме отражения (связанные два Тета/Тета). Обычно параметры электропитания рентгеновской трубки составляли 40 кВ/40 мА. Применяли величину шага 0,02° (2 θ) и продолжительность шага, составляющую 76,8 с, в пределах диапазона развертки 3-50° для 2 θ . Щель расходимости устанавливали на фиксированное значение 0,3. Порошки слегка спрессовывали в монокристаллический кремниевый держатель для образцов глубиной 0,5 мм, и образцы вращались в своей плоскости во время измерения. Дифракционные данные получены посредством применения комбинированного излучения Cu K α 1 и K α 2, без удаления K α 2. Точность значений 2 θ , как представлено в этой заявке, находится в диапазоне, составляющем +/- 0,1-0,2°, как это обычно имеет место для традиционно регистрируемых спектров порошковой рентгеновской дифракции.

Метод ПРД 2

Спектры порошковой рентгеновской дифракции получали на дифрактометре Bruker D8 GADDS-HTS, оборудованном автоматизированной XYZ-стадией, лазерным видеомикроскопом для автоматического расположения образца и детектором Vantec-500, работающим с использованием CuK α -излучения в режиме отражения. Обычно параметры электропитания рентгеновской трубки составляли 40 кВ/40 мА. Рентгеновская оптика состоит из одного многослойного зеркала Göbel, связанного с коллиматором с точечными отверстиями 0,5 мм. Как правило, один кадр записывается в течение 180 с с положениями гониометра тета 1 на 4° и тета 2 на 16° и расстоянием от детектора до образца, составляющим 20 см. Кадр встраивается в диапазон 5-35° 2 θ . Образцы, которые хроматографируются в условиях окружающей среды, подготавливаются в виде плоских пластинок, с использованием порошка в том виде, как он был получен, без измельчения. Приблизительно 5-10 мг образца слегка спрессовывают на предметном стекле для получения плоской поверхности. Образец не перемещают на протяжении всего времени измерения. Данные дифракции получают посредством применения комбинированного Cu K α 1 и K α 2 излучения, без

удаления $K\alpha_2$. Точность значений 2θ , которые приведены в этой заявке, находится в диапазоне, который составляет $\pm 0,1-0,2^\circ$, как это обычно имеет место для традиционно регистрируемых спектров порошковой рентгеновской дифракции.

Анализ гравиметрической сорбции паров (ГСП)

Исследования проводили на приборе с несколькими образцами SPS-100n (компания Projekt Messtechnik, Ульм, Германия), работающем в пошаговом режиме при температуре 25°C . Образцу давали уравновеситься при 40% ОВ перед началом предварительно заданной программы изменения в (применяли 40-0-95-0-95-40% ОВ, с шагом $\Delta\text{ОВ}$ 5% и с максимальным временем уравнивания, составляющим 24 ч на шаг). При этом применяли примерно 20-30 мг каждого образца. Классификацию гигроскопичности проводили в соответствии с Техническим руководством к Европейской Фармакопее (1999 г., страница 86), например, слегка гигроскопичный: повышение массы составляет менее 2% и равно или превышает $0,2\%$ мас./мас.; гигроскопичный: повышение массы составляет менее 15% и равно или превышает 2% мас./мас. Учитывается изменение массы в пределах между 40% относительной влажности и 80% относительной влажности в первом исследовании адсорбции.

Дифференциальная сканирующая калориметрия (ДСК)

Данные ДСК получали на системе Mettler Toledo STARe System (модуль DSC822e, измерительная ячейка с керамическим датчиком, и программное обеспечение STAR версии 9.20), оборудованной 34-позиционным автоматическим пробоотборником. Прибор калибровали по энергии и температуре посредством применения сертифицированного индия. Обычно 1-5 мг каждого образца, в автоматически перфорированном алюминиевом тигле, нагревали со скоростью $10^\circ\text{C мин}^{-1}$, если не указано иное, от -20 до 280°C . При этом над образцом поддерживали продувку азотом со скоростью 20 мл мин^{-1} . Для точек плавления приведены пиковые температуры.

Термогравиметрический анализ (ТГА)

Данные ТГА получали на системе Mettler Toledo STARe System (модуль TGA851e и программное обеспечение STAR версии 9.20), оборудованной 34-позиционным автоматическим пробоотборником. Обычно примерно 5 мг образца, в автоматически перфорированном алюминиевом тигле, нагревали со скоростью $10^\circ\text{C мин}^{-1}$, если не указано иное, от 30 до 250°C . При этом над образцом поддерживали продувку азотом со скоростью 10 мл мин^{-1} .

Сокращения (которые используются выше или ниже)

водн. - водный
 Вос - бутилоксикарбонил
 д - дни
 ДХМ - дихлорметан
 ДЭА - диэтиламин
 ДИПЭА - диизопропилэтиламин, основание Хунига, этилдиизопропиламин
 ДМФ - диметилформамид
 ДМСО - диметилсульфоксид
 Et - этил
 EtOAc - этилацетат
 EtOH - этанол
 ФХ - флэш-хроматография
 ч - час(ы)
 НАТУ - 2-(7-аза-1Н-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуронийгексафторфосфат
 Гепт - гептан
 ВЭЖХ - высокоэффективная жидкостная хроматография
 HV - условия высокого вакуума
 ЖХ-МС - жидкостная хроматография - масс-спектрометрия
 Me - метил
 MeCN - ацетонитрил
 MeOH - метанол
 мл - миллилитр
 мин - минута(ы)
 Nr - номер
 Ph - фенил
 преп. - препаративная
 об/мин - оборотов в минуту
 КТ - комнатная температура
 с - секунда(ы)
 насыщ. - насыщенный
 СФХ - сверхкритическая флюидная хроматография
 tBu - трет-бутил = третичный бутил

ТЭА - триэтиламин

ТФК - трифторуксусная кислота

ТГФ - тетрагидрофуран

Т₃Р - пропилфосфоновый ангидрид

t_R - время удерживания

Ссылочный пример 1. (1-Пиримидин-2-ил-циклопропил)амид (3S,4S)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино} пиперидин-3-карбоновой кислоты

сложный 1-трет-бутиловый эфир, 3-этиловый эфир 4-((S)-1-фенил-этиламино)-5,6-дигидро-2Н-пиридин-1,3-дикарбоновой кислоты

В сухой колбе, оборудованной ловушкой Дина-Старка и обратным холодильником, растворяли в толуоле (150 мл) сложный 1-т-бутиловый эфир-3-этиловый эфир 4-оксопиперидин-1,3-дикарбоновой кислоты (10 г, 37 ммоль). Добавляли (S)-(-)- α -метилбензиламин (6,71 г, 55,4 ммоль) и моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (0,36 г, 1,85 ммоль), и смесь нагревали до появления конденсата на протяжении 3 ч. Затем смесь охлаждали до КТ, промывали трижды водн. насыщ. NaHCO₃ (3×100 мл) и сушили над MgSO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении до получения продукта в виде а густого желтого масла. Метод А ЖХ-МС: t_R = 1,01 мин; [M+H]⁺ = 375,18.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ : 9,28 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,25-7,38 (м, 5H), 4,63 (м, 1H), 4,19 (кв, J=7 Гц, 2H), 4,07 (с, 2H), 3,46-3,38 (м, 1H), 3,33-3,26 (м, 1H), 2,43-35 (м, 1H), 2,09-1,99 (м, 1H), 1,50 (д, J=7,4 Гц, 3H), 1,43 (с, 9H), 1,29 (т, J=7,0 Гц, 3H).

Сложный 1-трет-бутиловый эфир, 3-этиловый эфир (3S,4S)-4-((S)-1-фенилэтиламино)пиперидин-1,3-дикарбоновой кислоты

Борогидрид натрия (1,43 г, 37,85 ммоль) растворяли в ТГФ (100 мл) при температуре -15°C в атмосфере N₂. ТФК (10,7 мл, 0,14 ммоль) добавляли капля по капле на протяжении 20 мин. Сложный 1-трет-бутиловый эфир, 3-этиловый эфир 4-((S)-1-фенилэтиламино)-5,6-дигидро-2Н-пиридин-1,3-дикарбоновой кислоты (10,5 г, 28 ммоль) добавляли на протяжении 10 мин при температуре от -14 до 18°C. Полученную смесь перемешивали на протяжении 60 мин при 0°C.

Осторожно добавляли ледяную воду (100 мл), и реакционную смесь перемешивали на протяжении 10 мин при КТ. Для приведения смеси до pH 11 добавляли 3 М водн. раствора NaOH. Реакционную смесь экстрагировали ДХМ (2×100 мл), объединенные органические слои промывали соляным раствором (2×100 мл), сушили над MgSO₄ и растворитель упаривали при пониженном давлении. Полученное масло очищали посредством ФХ на 120 г силикагеля, используя систему гептан/EtOAc (1:0-4:1) в качестве элюента, в результате чего получали указанный в заголовке продукт в виде желтоватого масла (9,5 г). Указанное в заголовке соединение загрязнено ~10% соответствующего (3S,4R)-изомера. Метод А ЖХ-МС: t_R = 0,71 мин; [M+H]⁺ = 377,33.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ : 7,31-7,41 (м, 5H), 4,14-4,27 (м, 3H), 4,02 (кв, J=6,6 Гц, 1H), 3,74-3,85 (м, 3H), 3,00-3,10 (м, 2H), 2,89-2,94 (м, 2H), 1,88 (м, 1H), 1,60-1,65 (м, 1H), 1,42-1,46 (м, 1H), 1,28-1,38 (м, 3H).

Сложный 1-трет-бутиловый эфир, 3-этиловый эфир (3R,4S)-4-амино-пиперидин-1,3-дикарбоновой кислоты

Раствор сложного 1-трет-бутилового эфира, 3-этилового эфира (3R,4S)-4-((S)-1-фенил-этиламино)пиперидин-1,3-дикарбоновой кислоты (9,6 г, 25,5 ммоль) в MeOH (250 мл) добавляли к 20%-й суспензии Pd(OH)₂ на активированном угле (1 г) в атмосфере H₂. Смесь перемешивали на протяжении 18 ч при КТ. Суспензию фильтровали через целит, и фильтрат упаривали в вакууме до получения указанного в заголовке продукта в виде слегка желтого масла (5,65 г). Указанное в заголовке соединение содержит ~10% соответствующего (3S,4R)-изомера. Метод А ЖХ-МС: t_R = 0,54 мин; [M+H]⁺ = 273,26.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ : 4,56-4,65 (м, 1H), 4,40-4,65 (м, 2H), 4,04-4,30 (м, 3H), 3,59-3,72 (м, 1H), 3,01-3,21 (м, 2H), 2,51-2,68 (м, 2H), 1,98-2,11 (м, 1H), 1,73-1,77 (м, 1H), 1,46 (м, 8H), 1,26-1,39 (м, 3H).

Сложный 1-трет-бутиловый эфир, 3-этиловый эфир (3R,4S)-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино} пиперидин-1,3-дикарбоновой кислоты

К раствору сложного 1-трет-бутилового эфира, 3-этилового эфира (3R,4S)-4-аминопиперидин-1,3-дикарбоновой кислоты (12,15 г, 27,2 ммоль) в ДХМ (200 мл) при КТ добавляли 5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбоновую кислоту (6,1 г, 26,3 ммоль). Затем добавляли ТЭА (15,2 мл, 109 ммоль), затем 50%-й Т₃Р в ДХМ (32,4 мл, 54,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали на протяжении 24 ч при КТ. Реакционную смесь два раза промывали водн. насыщ. NaHCO₃ (2×100 мл). Органический слой сушили над MgSO₄ и упаривали. Сырой остаток очищали посредством ФХ на 100 г силикагеля, используя в качестве элюента систему гептан/EtOAc (1:0-85:15), до получения указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (10,25 г); Указанное в заголовке соединение содержит ~10% соответствующего (3S,4R)-изомера; метод А ЖХ-МС: t_R = 1,15 мин; [M+H]⁺ = 480,1.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ : 7,96-8,00 (м, 1H), 7,81-7,89 (м, 1H), 6,98-7,13 (м, 2H), 4,54-4,62 (м, 1H), 4,42-4,52 (м, 1H), 3,97-4,28 (м, 2H), 3,14-3,21 (м, 1H), 2,88-3,08 (м, 2H), 2,03-2,18 (м, 1H), 1,78-1,87 (м, 1H), 1,58 (с, 2H), 1,48-1,52 (м, 9H), 1,28-1,37 (м, 3H).

Сложный 1-трет-бутиловый эфир, 3-этиловый эфир (3S,4S)-4-{{[5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил]амино}пиперидин-1,3-дикарбоновой кислоты

Этоксид натрия (3,225 г, 45 ммоль) добавляли к раствору сложного 1-трет-бутилового эфира, 3-этилового эфира (3R,4S)-4-{{[5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил]амино}пиперидин-1,3-дикарбоновой кислоты (3,6 г, 7,5 ммоль) в смеси EtOH (40 мл) и EtOAc (20 мл). Смесь перемешивали при КТ на протяжении 1 дня. Реакционную смесь обрабатывают водн. насыщ. NH_4Cl (25 мл). Добавляли ДХМ (50 мл). Органическую фазу отделяли и водн. слой трижды экстрагировали, используя ДХМ (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO_4 , фильтровали и упаривали. Сырой остаток очищали посредством преп. ЖХ-МС со щелочной средой (метод Б). Указанное в заголовке соединение получали в виде бесцветного порошка (1,91 г), причем оно содержало ~10% соответствующего (3S,4R)-изомера.

Энантимерно чистое указанное в заголовке соединение получали посредством хиральной препаративной СФХ смеси сложного 1-трет-бутилового эфира, 3-этилового эфира (3S,4S)-4-{{[5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил]амино}пиперидин-1,3-дикарбоновой кислоты, содержащей ~10% сложного 1-трет-бутилового эфира, 3-этилового эфира (3R,4R)-4-{{[5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил]амино}пиперидин-1,3-дикарбоновой кислоты, применяя колонку ChiralPak IC, 5 мкм, 30×250 мм; применяя в качестве элюента смесь А (80% CO_2) и Б (50% ДХМ, 20% MeOH, 0,1% ДЭА) и линейную скорость потока, составляющую 160 мл/мин. Хиральная ВЭЖХ: $t_R = 3,29$ мин. метод А ВЭЖХ-МС: $t_R = 1,06$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 480,08$.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8,90-8,94 (м, 1H), 8,04-8,10 (м, 1H), 7,57-7,62 (м, 1H), 7,31-7,38 (м, 1H), 7,11-7,16 (м, 1H), 4,23-4,32 (м, 1H), 4,05-4,13 (м, 1H), 4,03 (кв, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,92-3,97 (м, 1H), 2,80-3,06 (м, 2H), 2,61-2,69 (м, 1H), 1,77-1,81 (м, 1H), 1,48-1,58 (м, 1H), 1,40-1,46 (м, 9H), 1,08 (т, $J=7,1$ Гц, 3H).

Сложный 1-трет-бутиловый эфир (3S,4S)-4-{{[5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил]амино}пиперидин-1,3-дикарбоновой кислоты

Сложный 1-трет-бутиловый эфир, 3-этиловый эфир (3S,4S)-4-{{[5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил]амино}пиперидин-1,3-дикарбоновой кислоты (4,98 г, 10,7 ммоль) растворяли в ТГФ (80 мл). Затем к смеси добавляли водн. 1 М раствор NaOH (20 мл, 20 ммоль) и смесь перемешивали при КТ на протяжении 3 ч. Реакционную смесь подкисляли приблизительно до pH = 3, используя водн. 2 М раствор HCl (10 мл) и экстрагировали трижды с использованием ДХМ (3×50 мл). Объединенные органические фазы сушили над MgSO_4 , фильтровали и упаривали. Указанное в заголовке соединение получали в виде белого порошка (4,56 г); метод А ЖХ-МС: $t_R = 0,99$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 452,33$.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 12,51 (с, 1H), 8,90 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 8,07 (тд, $J_1=8,6$ Гц, $J_2=6,4$ Гц, 1H), 7,60 (м, 1H), 7,34 (тд, $J_1=8,5$ Гц, $J_2=2,2$ Гц, 1H), 7,15 (д, $J=2,9$ Гц, 1H), 4,26 (м, 1H), 4,04-4,17 (м, 1H), 3,92-3,95 (м, 1H), 2,79-3,01 (м, 2H), 2,60 (тд, $J_1=11,0$ Гц, $J_2=4,0$ Гц, 1H), 1,75-1,82 (м, 1H), 1,36-1,54 (м, 10H).

Сложный трет-бутиловый эфир (3S,4S)-4-{{[5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил]амино}-3-(1-пиримидин-2-ил-циклопропилкарбамоил)пиперидин-1-карбоновой кислоты

К раствору сложного 1-трет-бутилового эфира (3S,4S)-4-{{[5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил]амино}пиперидин-1,3-дикарбоновой кислоты (400 мг, 0,88 ммоль) в ДМФ (15 мл) добавляли 1-(пиримидин-2-ил)циклопропан-1-амингидрохлорид (171 мг, 0,975 ммоль), ДИПЭА (0,805 мл, 4,61 ммоль) и NATU (404 мг, 1,06 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ на протяжении 4 ч. Летучие компоненты испарялись и сырую смесь очищали посредством преп. ЖХ-МС с использованием щелочной среды (Метод Б), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (419 мг); метод А ЖХ-МС: $t_R=0,95$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 568,97$.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8,62 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 8,53 (д, $J=4,8$ Гц, 3H), 8,08 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 7,34 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,19-7,21 (м, 1H), 7,17 (д, $J=3,0$ Гц, 1H), 3,92-4,1 (м, 1H), 3,63 (м, 1H), 3,35-3,45 (м, 1H), 3,15-3,26 (м, 2H), 2,75-2,92 (м, 1H), 1,42-1,54 (м, 4H), 1,22-1,44 (м, 11H).

(1-Пиримидин-2-ил-циклопропил)амид гидрохлорид (3S,4S)-4-{{[5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил]амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты

Сложный трет-бутиловый эфир (3S,4S)-4-{{[5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил]амино}-3-(1-пиримидин-2-ил-циклопропилкарбамоил)пиперидин-1-карбоновой кислоты (419 мг, 0,74 ммоль) растворяли в диоксане (10 мл). Капля по капле добавляли 4 М HCl в диоксане (5 мл, 20 ммоль). Смесь перемешивали при КТ на протяжении 1 ч. Растворители упаривали, и остаток сушили в HV для получения указанного в заголовке неочищенного соединения в виде белого порошка (365 мг). Метод А ЖХ-МС: $t_R = 0,64$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 469,17$.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,38-9,41 (м, 1H), 9,27-9,29 (м, 1H), 9,00 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,57 (д, $J=4,8$ Гц, 2H), 8,06 (кв, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,59 (т, $J=10,5$ Гц, 1H), 7,31-7,39 (м, 2H), 7,25 (т, $J=4,8$ Гц, 1H), 4,27 (д, $J=9,8$ Гц, 1H), 3,34 (м, 2H), 3,07-3,20 (м, 3H), 2,03 (м, 1H), 1,86-1,89 (м, 1H), 1,51 (м, 1H), 1,37-1,41 (м, 1H), 1,03-1,11 (м, 2H).

(1-Пиримидин-2-ил-циклопропил)амид (3S,4S)-1-циклопропилметил-4-{{[5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил]амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты

К суспензии гидрохлорида сложного метилового эфира (3S,4S)-4-{{[5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-

3-карбонил]амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты (200 мг, 0,396 ммоль) в ДХМ (20 мл) при КТ добавляли циклопропанкарбоксальдегид (0,03 мл, 0,396 ммоль), затем ДИПЭА (0,2 мл, 1,2 ммоль) и триацетоксиборогидрид натрия (221 мг, 1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали на протяжении 2 ч при КТ. Реакционную смесь дважды обрабатывают водн. насыщ. NaHCO_3 (50 мл). Органическую фазу сушили над MgSO_4 и упаривали. Сырой остаток очищали посредством преп. ЖХ-МС в щелочной среде (метод Б) до получения указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (148 мг);

Хиральная ВЭЖХ: $t_R = 2,42$ мин; метод А ЖХ-МС: $t_R = 0,69$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 523,04$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 8,57 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,51 (д, $J=4,7$ Гц, 2H), 8,47 (с, 1H), 8,08 (дд, $J_1=8,2$ Гц, $J_2=15,7$ Гц, 1H), 7,59 (т, $J=9,8$ Гц, 1H), 7,34 (т, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,12-7,23 (м, 2H), 3,95-4,06 (м, 1H), 3,14 (д, $J=10,0$ Гц, 1H), 2,99 (д, $J=10,3$ Гц, 1H), 2,72 (т, $J=9,3$ Гц, 1H), 2,18-2,27 (м, 2H), 2,12 (т, $J=11,4$ Гц, 1H), 2,01 (т, $J=11,5$ Гц, 1H), 1,85 (д, $J=11,0$ Гц, 1H), 1,54-1,66 (м, 1H), 1,45-1,51 (м, 1H), 1,31-1,41 (м, 1H), 1,04-1,16 (м, 2H), 0,79-0,90 (д, 1H), 0,49 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 0,10 (д, $J=4,1$ Гц, 2H).

II. Количественные определения биологической активности

Исследование *in vitro*

Антагонистическое действие Соединения на рецептор CXCR7 определяли в соответствии со следующим экспериментальным методом.

В исследовании применяли клеточную линию Tango CXCR7-bla U2OS от корпорации invitrogen. Указанные клетки содержат человеческий хемокиновый рецептор CXCR7, связанный с сайтом протеазы TEV и транскрипционным фактором Gal4-VP16, стабильно интегрированным в исходную клеточную линию Tango GPCR-bla U2OS. Указанная исходная клеточная линия стабильно экспрессирует слитый белок бета-аррестина/протеазы TEV и репортерного гена бета-лактамазы под контролем элемента ответа UAS. После связывания лиганда и активации рецептора меченая протеазой молекула бета-аррестина рекрутируется в CXCR7, который связан на С-конце сайтом расщепления протеазой с транскрипционным фактором. Протеаза отщепляет транскрипционный фактор от CXCR7, который транслоцируется в ядро и активирует экспрессию бета-лактамазы. Субстрат с поддержкой FRET (резонансный перенос энергии флуоресценции) позволяет определять экспрессию бета-лактамазы.

Клетки Tango CXCR7-bla U2OS отделяли от культуральных чашек с 0,05% трипсина-ЭДТА и собирали в питательную среду (среда Мак-Коя 5A 90% (об/об), диализированная FCS 10% (об/об), 0,1 mM NEAA, 25 mM HEPES (pH 7,3), 1 mM пирувата натрия, P/S 1% (об/об) 50 мкг/мл гигромицина, 100 мкг/мл генетицина, 200 мкг/мл зеоцина), центрифугировали и ресуспендировали в среде для количественного определения (среда Мак-Коя 5A 90% (об/об), диализированная FCS 10% (об/об), 0,1 mM NEAA, 25 mM HEPES (pH 7,3), 1 mM пирувата натрия, P/S 1% (об/об)). 10 000 клеток на лунку (объемом 30 мкл) высевали в 384-луночный планшет (с черными стенками и прозрачным дном). Планшет инкубировали при 37°C/5% CO_2 в течение 24 ч. Исследуемые соединения растворяли до 10 mM в ДМСО и серийно разводили в ДМСО до конечной концентрации 500X для получения кривых зависимости доза-эффект. Затем соединения разводили 1:100 в среде для количественного определения до конечной концентрации 5X. 10 мкл/лунку разбавленных соединений добавляли в планшет для анализа и инкубировали на протяжении 15 мин при 37°C. После этого CXCL12/SDF1- α разводили в среде для количественного определения до конечной концентрации 5X (его значение EC_{50} для активации рецептора) и добавляли 10 мкл/лунку в планшеты для анализа. Агонист приводит к активации рецептора и, следовательно, к рекрутингу б-аррестина. Соединения, действующие в качестве антагонистов, уменьшают указанную активацию. Планшет инкубировали в течение 22 ч при 37°C. 10 мкл/лунку реагента для обнаружения (субстрат Live-BLAzer™-FRET B/G (CCF4-AM)) переносили на планшет для анализа, и планшет инкубировали в течение 2 ч при комнатной температуре в защищенном от света месте. Подсчитывали флуоресцентные показатели (Scan 1: Ex 409/20 нм, Em 460/30 нм, Scan 2: Ex 409/20 нм, Em 530/30 нм). Рассчитанный коэффициент испускания применяют для определения значения IC_{50} . Вычисленные значения IC_{50} могут отклоняться от среднего значения, в зависимости от выполнения текущего клеточного исследования. Отклонения указанного типа известны специалистам в данной области. Средние значения IC_{50} от нескольких измерений представлены в виде среднегеометрических значений. В этом исследовании было установлено, что Соединение ссылочного примера обладает значением IC_{50} , составляющим 3 нМ.

III. Примеры

Пример 1. (1-Пиримидин-2-ил-циклопропил)амид (3S,4S)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил]амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты в кристаллической форме 1

1 мл MeOH добавляли к 10 мг Соединения (например, полученного в ссылочном примере 1), в стандартный сосуд, используемый в ВЭЖХ, суспензию растворяли посредством нагревания до 65°C со скоростью изменения температуры, составляющей 0,1°C/мин, при перемешивании с применением магнитной мешалки со скоростью 500 об/мин, используя устройство Crystal 16 (Crystallization Systems, NL). Раствор затем охлаждали до 20°C со скоростью изменения температуры, составляющей 0,1°C/мин. Полученное твердое вещество представляет собой Соединение в кристаллической форме 1.

В качестве альтернативы, к 20 мг Соединения (например, полученного в ссылочном примере 1) добавляли 1 мл MeOH/MeCN в соотношении 3/1 в стандартный сосуд, используемый в ВЭЖХ, суспензию

растворяли посредством нагревания до 65°C со скоростью изменения температуры, составляющей 0,1°C/мин, при перемешивании с применением магнитной мешалки со скоростью 500 об/мин, используя устройство Crystal 16 (Crystallization Systems, NL). Раствор затем охлаждали до 20°C со скоростью изменения температуры, составляющей 0,1°C/мин. Полученное твердое вещество представляет собой Соединение в кристаллической форме 1.

Метод ПРД 1	Форма 1, Фигура 1
Tm (максимальное значение, ДСК в перфорированном тигле, 10°C/мин)	259 °C
1H-ЯМР	соответствует
Поглощение влаги	Низкогигроскопичная

Пример 2. (1-Пиримидин-2-ил-циклопропил)амид (3S,4S)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты в кристаллической форме 2

100 мг Соединения в виде Формы 1 суспендировали в 1 мл ДХМ и аккуратно перемешивали при КТ с использованием магнитного перемешивающего стержня, помещенного в стеклянный сосуд объемом 4 мл. По истечении 1 недели твердое вещество выделяли, и полученное твердое вещество представляет собой Соединение в кристаллической форме 2.

В качестве альтернативы к 10 мг Соединения (например, полученного в ссылочном примере 1) добавляли 1 мл MeOH/MeCN в соотношении 3/1, в стандартный сосуд, используемый в ВЭЖХ, суспензию растворяли посредством нагревания до 40°C со скоростью изменения температуры, составляющей 0,1°C/мин, при перемешивании с применением магнитной мешалки со скоростью 500 об/мин, используя устройство Crystal 16 (Crystallization Systems, NL). Раствор затем охлаждают до 20°C со скоростью изменения температуры, составляющей 0,1°C/мин. Полученное твердое вещество представляет собой Соединение в кристаллической форме 2.

Метод ПРД 1	Форма 2, Фигура 2
Поглощение влаги	Поглощение 6,9 % при ОВ 95 %

Пример 3. (1-Пиримидин-2-ил-циклопропил)амид (3S,4S)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты в кристаллической форме 3

50 мг Соединения в виде Формы 2 суспендировали в 0,4 мл воды в стеклянном сосуде объемом 4 мл и аккуратно встряхивали при КТ на орбитальном встряхивателе. По истечении 1 дня полученное твердое вещество, когда его исследуют во влажном состоянии, является Соединением в кристаллической форме 3. Кристаллическая форма 3 представляет собой дигидрат.

Метод ПРД 2	Форма 3, Фигура 3
-------------	-------------------

Пример 4. (1-Пиримидин-2-ил-циклопропил)амид (3S,4S)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты в кристаллической форме 4

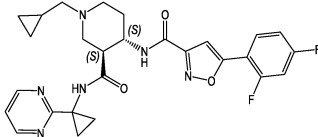
10 мг Соединения растворяли в 3 мл ТГФ в стеклянном сосуде объемом 4 мл и оставляли его испаряться в условиях окружающей среды. После полного испарения (по истечении 3 дней) исследуемое твердое вещество представляло собой Соединение в кристаллической форме 4.

В качестве альтернативы 10 мг Соединения в виде Формы 2 суспендировали в 0,02 мл ТГФ/H₂O в соотношении 9/1 и сосуд оставляли закрытым при КТ. По истечении 6 дней полученное твердое вещество представляло собой Соединение в кристаллической форме 4.

Метод ПРД 2	Форма 4, Фигура 4
-------------	-------------------

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Кристаллическая форма (1-пиримидин-2-ил-циклопропил)амида (3S,4S)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты



которая характеризуется присутствием пиков на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при следующих углах преломления 2θ: 3,6°, 8,2°, и 18,3°;

причем указанную диаграмму порошковой рентгеновской дифракции получают посредством применения комбинированного излучения Cu Kα1 и Kα2, без удаления Kα2; и точность значений 2θ находится в диапазоне, который составляет 2θ +/- 0,2°.

2. Кристаллическая форма (1-пиримидин-2-ил-циклопропил)амида (3S,4S)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты по п.1, которая характеризуется присутствием пиков на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при следующих углах преломления 2θ: 3,6°, 7,2°, 8,2°, 8,7° и 18,3°; причем указанную диаграмму порошковой рентгеновской дифракции получают посредством применения комбинированного излучения Cu Kα1 и Kα2

без удаления $K\alpha_2$; и точность значений 2θ находится в диапазоне, который составляет $2\theta \pm 0,2^\circ$.

3. Кристаллическая форма (1-пиримидин-2-ил-циклопропил)амида (3S,4S)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты по п.1, которая характеризуется присутствием пиков на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при следующих углах преломления 2θ : $3,6^\circ$, $7,2^\circ$, $8,2^\circ$, $8,7^\circ$, $9,1^\circ$, $10,8^\circ$, $13,9^\circ$, $17,0^\circ$, $17,5^\circ$ и $18,3^\circ$; причем указанную диаграмму порошковой рентгеновской дифракции получают посредством применения комбинированного излучения $Cu\ K\alpha_1$ и $K\alpha_2$ без удаления $K\alpha_2$; и точность значений 2θ находится в диапазоне, составляющем $2\theta \pm 0,2^\circ$.

4. Кристаллическая форма (1-пиримидин-2-ил-циклопропил)амида (3S,4S)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты по п.2 или 3, которая показывает спектр порошковой рентгеновской дифракции, как изображено на фиг. 1.

5. Кристаллическая форма (1-пиримидин-2-ил-циклопропил)амида (3S,4S)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты по одному из пп.2-4, которая имеет эндотермическое событие примерно при $259^\circ C$, как определено посредством дифференциальной сканирующей калориметрии.

6. Кристаллическая форма (1-пиримидин-2-ил-циклопропил)амида (3S,4S)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты по одному из пп.2-5, причем указанная кристаллическая форма представляет собой ангидрат.

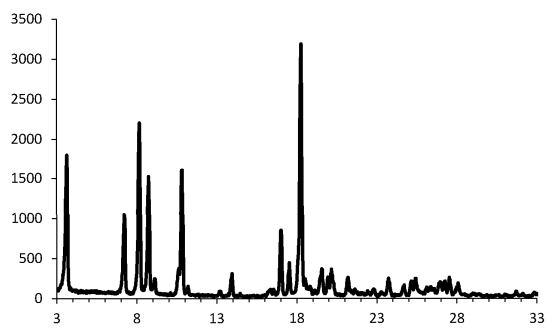
7. Применение кристаллической формы соединения (1-пиримидин-2-ил-циклопропил)амида (3S,4S)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты по одному из пп.1-6 в качестве лекарственного средства.

8. Фармацевтическая композиция, содержащая в качестве действующего вещества кристаллическую форму соединения 1-пиримидин-2-ил-циклопропил)амида (3S,4S)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты по одному из пп.1-6 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

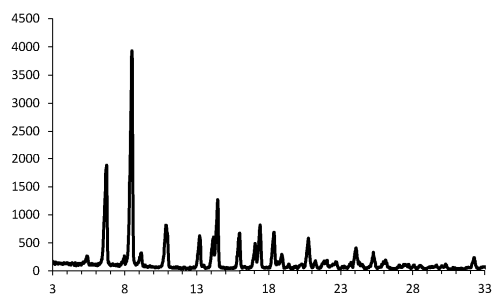
9. Применение кристаллической формы соединения (1-пиримидин-2-ил-циклопропил)амида (3S,4S)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты по одному из пп.1-6 для изготовления фармацевтической композиции, причем указанная фармацевтическая композиция содержит в качестве действующего вещества соединение (1-пиримидин-2-ил-циклопропил)амид (3S,4S)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый материал носителя.

10. Применение кристаллической формы соединения (1-пиримидин-2-ил-циклопропил)амида (3S,4S)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты по одному из пп.1-6 для предупреждения или лечения рака, выбранного из карцином, лейкемии, саркомы, лимфомы, миеломы, метастатических раковых заболеваний, опухолей головного мозга, нейробластомы, раковых заболеваний поджелудочной железы, раковых заболеваний легких, раковых заболеваний молочной железы, раковых заболеваний предстательной железы, раковых заболеваний эндометрия, раковых заболеваний головы, раковых заболеваний шеи и раковых заболеваний яичников; аутоиммунных нарушений, выбранных из воспалительных демиелинизирующих заболеваний, рассеянного склероза (РС), синдрома Гийена-Барре, ревматоидного артрита (РА), воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), системной красной волчанки (СКВ), волчаночного нефрита и аутоиммунного энцефаломиелимита; воспалительных заболеваний, выбранных из воспалительных заболеваний легких, выбранных из астмы, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), острого повреждения легких; и атеросклероза; или фиброза.

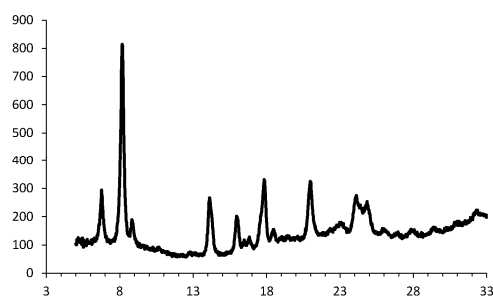
11. Применение кристаллической формы соединения (1-пиримидин-2-ил-циклопропил)амида (3S,4S)-1-циклопропилметил-4-{{5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил}амино}пиперидин-3-карбоновой кислоты по одному из пп.1-6 для изготовления лекарственного средства для предупреждения или лечения рака, выбранного из карцином, лейкемии, саркомы, лимфомы, миеломы, метастатических раковых заболеваний, опухолей головного мозга, нейробластомы, раковых заболеваний поджелудочной железы, раковых заболеваний легких, раковых заболеваний молочной железы, раковых заболеваний предстательной железы, раковых заболеваний эндометрия, раковых заболеваний головы, раковых заболеваний шеи и раковых заболеваний яичников; аутоиммунных нарушений, выбранных из воспалительных демиелинизирующих заболеваний, рассеянного склероза (РС), синдрома Гийена-Барре, ревматоидного артрита (РА), воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), системной красной волчанки (СКВ), волчаночного нефрита и аутоиммунного энцефаломиелимита; воспалительных заболеваний, выбранных из воспалительных заболеваний легких, выбранных из астмы, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), острого повреждения легких; и атеросклероза; или фиброза.



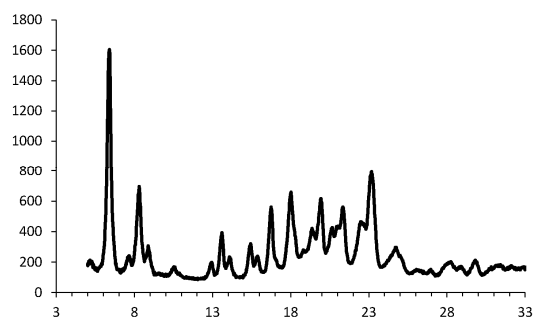
Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4

