

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **030435**

(13) **B1**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

**(45)** Дата публикации и выдачи патента  
**2018.08.31**

**(51)** Int. Cl. **A61K 9/20** (2006.01)  
**A61K 31/47** (2006.01)

**(21)** Номер заявки  
**201300146**

**(22)** Дата подачи заявки  
**2011.07.18**

---

**(54) ТАБЛЕТКА, СОДЕРЖАЩАЯ МОДУЛЯТОР c-MET В ФОРМЕ КРИСТАЛЛИЧЕСКОЙ L-МАЛАТНОЙ СОЛИ (ВАРИАНТЫ), СПОСОБ ЕЕ ПРОИЗВОДСТВА И СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ С ЕЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ**

---

**(31)** 61/365,253; 61/370,843

**(32)** 2010.07.16; 2010.08.05

**(33)** US

**(43)** 2013.06.28

**(86)** PCT/US2011/044378

**(87)** WO 2012/009722 2012.01.19

**(71)(73)** Заявитель и патентовладелец:  
**ЭКСЕЛИКСИС, ИНК. (US)**

**(72)** Изобретатель:  
**Уилсон Джо Энн (US)**

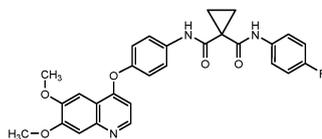
**(74)** Представитель:  
**Медведев В.Н. (RU)**

**(56)** WO-A2-2005030140

KURZROCK R. ET AL.: "379 POSTER A phase I study of XL184, a MET, VEGFR2, and RET kinase inhibitor, administered orally to patients (pts) with advanced malignancies, including a subgroup of pts with medullary thyroid cancer (MTC)", EUROPEAN JOURNAL OF CANCER. SUPPLEMENT, PERGAMON, OXFORD, GB, vol. 6, no. 12, 1 October 2008 (2008-10-01), page 119, XP025534443, ISSN: 1359-6349, DOI: 10.1016/S1359-6349(08)72313-9, [retrieved on 2008-10-01], the whole document

WO-A1-2010083414

**(57)** Изобретение относится к различным вариантам таблетки, содержащей соединение I в форме кристаллической L-малатной соли, способу получения такой таблетки, а также способу лечения онкологического заболевания, предусматривающему введение пациенту, нуждающемуся в такой терапии, таблетки согласно изобретению. Технический результат заключается в обеспечении возможности получения таблетки, содержащей соединение I и при этом обладающей удовлетворительной растворимостью в воде, стабильностью при хранении, гигроскопичностью и воспроизводимостью, более технологичным образом с использованием методики влажного гранулирования.



Соединение I

**B1**

**030435**

**030435**

**B1**

### Перекрестная ссылка на родственные заявки

По данной заявке требуется приоритет в отношении заявки США № 61/365253, поданной 16 июля 2010 г. и заявки № 61/370843, поданной 5 августа 2010 г., все содержание которых включено сюда посредством ссылки.

### Область техники

Как правило, существенный прогресс в терапии онкологических заболеваний связан с выявлением терапевтических агентов, действующих по новым механизмам. Один механизм, который может использоваться при терапии онкологических заболеваний - модулирование активности протеинкиназ. Передача сигнала через активацию протеинкиназ ответственна за множество характеристик опухолевых клеток. Передача сигнала протеинкиназ особенно важна, например, при раке почки, раке желудка, опухолях головы и шеи, раке легкого, раке молочной железы, раке предстательной железы, колоректальных опухолях, гепатоцеллюлярной карциноме, а также при росте и пролиферации клеток опухолей мозга.

Протеинкиназы могут быть классифицированы на принадлежащие к рецепторному типу и нерцепторному типу. Тирозиновые киназы рецепторного типа включают большое количество трансмембранных рецепторов с разнообразной биологической активностью. Детальное обсуждение тирозинкиназ рецепторного типа приведено в Plowman et al., *DN&P* 7(6): 334-339, 1994. Поскольку протеинкиназы и их лиганды играют крайне важные роли в различных видах клеточной активности, разрегулирование ферментативной активности протеинкиназ может привести к изменению характеристик клетки, такому как неконтролируемый клеточный рост, который ассоциирован с онкологическими заболеваниями. Помимо онкологических заболеваний, изменение киназной сигнализации приводит к множеству иных патологических состояний, включая, например, иммунологические нарушения, сердечно-сосудистые заболевания, воспалительные заболевания и дегенеративные заболевания. Таким образом, протеинкиназы хорошо подходят для разработки низкомолекулярных лекарственных средств. Особенно привлекательные мишени для модулирования низкомолекулярными веществами антиангиогенной и антипролиферативной активности включают тирозинкиназы рецепторного типа c-Met, KDR, c-Kit, Axl, flt-3 и flt-4. Киназа c-Met - прототипный член подсемейства гетеродимерных рецепторных тирозинкиназ (RTK), включающих Met, Ron и Sea. Эндогенный лиганд c-Met - фактор роста гепатоцитов (HGF), который является мощным индуктором ангиогенеза. Связывание HGF с c-Met приводит к активации рецептора посредством автофосфорилирования с повышением рецептор-зависимой сигнализации, что усиливает рост и инвазивность клетки. Было показано, что антитела против HGF или антагонисты HGF ингибируют метастазирование опухоли *in vivo* (см. Maulik et al., *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 2002, 13, 41-59). Было продемонстрировано, что избыточная экспрессия c-Met наблюдается при множестве типов опухолей, включая опухоли молочной железы, толстого кишечника, почек, легких, сквамозноклеточный миелолейкоз, гемангиомы, меланомы, астроцитомы и глиобластомы. Помимо этого, было установлено, что активирующие мутации в киназном домене c-Met связаны с наследственной и спорадической папилломой почки и сквамозно-клеточным раком (см., например, Maulik et al., *Cytokine & growth factor reviews* 2002, 13, 41-59; Longati et al., *Curr Drug Targets* 2001, 2, 41-55; Funakoshi et al., *Clinica Chimica Acta*, 2003, 1-23).

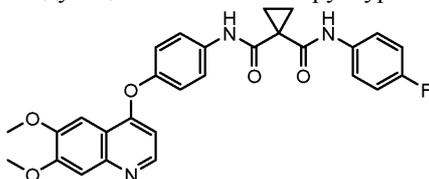
Ингибирование фактора роста эпидермиса (EGF), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и эфрин-сигнальной трансдукции предотвращает клеточную пролиферацию и ангиогенез, которые совместно являются ключевыми клеточными способами, необходимыми для роста и выживания опухоли (Matter A., *Drug Disc. Technol.* 2001 6, 1005-1024). Киназы KDR (обозначает рецептор домена инсерции тирозинкиназы) и flt-4 (fms-подобная тирозинкиназа-4), обе, являются VEGF-рецепторами. EGF- и VEGF-рецепторы являются подходящими мишенями для низкомолекулярного ингибирования. Все члены семейства VEGF стимулируют клеточные ответы путем связывания с рецепторами тирозинкиназ (VEGFR) на клеточной поверхности, что приводит к их димеризации и активации через трансфосфорилирование. VEGF-рецепторы имеют внеклеточную часть с иммуноглобулин-подобными доменами, один трансмембранный домен и внутриклеточную часть, содержащую расщепленный тирозинкиназный домен. VEGF связывается с VEGFR-1 и VEGFR-2. Известно, что VEGFR-2 опосредует почти все клеточные ответы на VEGF.

Киназа c-Kit (также называемая рецептором фактора стволовых клеток или рецептором стального фактора) является рецепторной тирозинкиназой 3 типа (RTK), принадлежащей к подсемейству рецептора тромбоцитарного фактора роста. Избыточная экспрессия c-Kit и лиганда c-Kit описывалась при множестве болезней человека, включая стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта у человека, мастоцитоз, герминомы, острый миелолейкоз (AML), НК-лимфому, мелкоклеточный рак легких, нейробластомы, гинекологические опухоли и рак толстого кишечника. Более того, избыточная экспрессия c-Kit может также быть связана с развитием неоплазии, связанной с нейрофиброматозом 1 типа (NF-1), мезенхимальными стромальными опухолями ЖКТ и мастоцитозом, а также с другими нарушениями, связанными с активированной c-Kit.

Киназа Flt-3 (fms-подобная тирозинкиназа-3) постоянно активируется при мутации либо в юкстамембранной области, либо в активирующей петле киназного домена у значительной части больных AML (острым миелолейкозом) (см. Reilly, *Leuk. Lymphoma*, 2003, 44: 1-7).

Соответственно низкомолекулярные соединения, которые специфически ингибируют, регулируют

и/или модулируют передачу сигнала киназ, включая c-Met, VEGFR2, KDR, c-Kit, Axl, flt-3 и flt-4, особенно желательны для лечения или профилактики заболеваний, связанных с аномальной пролиферацией клеток и ангиогенезом. Одна подобная малая молекула - соединение I, известное также под химическим наименованием N-[4-[(6,7-диметокси-4-хинолинил)окси]фенил]-N'-(4-фторфенил)-1,1-циклопропан-дикарбоксамид, которая обладает следующей химической структурой.



I

Соединение I раскрыто и заявлено в WO2005/030140, содержание которой включено сюда посредством ссылки в полном объеме. В WO2005/030140 описан синтез соединения I (табл. 2, соединение 12, пример 48) и раскрыта терапевтическая активность этой молекулы при ингибировании, регулировании и/или модулировании передачи сигнала киназ (анализы, табл. 4, п.289). Соединение I может использоваться в виде малатной соли.

Хотя терапевтическая эффективность - показатель первичной важности для терапевтического агента, фармацевтическая композиция может быть важна в равной степени при его разработке. Как правило, фармацевтические разработчики стараются открыть фармацевтическую композицию, обладающую желаемыми свойствами, такими как удовлетворительная растворимость в воде (включая скорость растворения), стабильность при хранении, гигроскопичность и воспроизводимость, все из которых могут влиять на технологичность, производство и/или биодоступность лекарственного средства. Соответственно открытие фармацевтических композиций, обладающих некоторыми из этих желаемых свойств, чрезвычайно необходимо для разработки препаратов.

#### Сущность изобретения

Эти и другие потребности удовлетворены настоящим изобретением, которое адресовано к фармацевтической композиции, содержащей соединение I так, как предлагается в табл. 1.

Таблица 1

Ингредиент	(% масс/мас с)
Соединение I	31,68
Микрокристаллическая целлюлоза	38,85
Лактоза безводная	19,42
Гидроксипропилцеллюлоза	3,00
Кроскармеллоза натрия	3,00
<b>Итого интрагранулярно</b>	<b>95,95</b>
Кремния диоксид, коллоидный	0,30
Кроскармеллоза натрия	3,00
Магния стеарат	0,75
<b>Итого</b>	<b>100,00</b>

Изобретение также адресовано к фармацевтической композиции, содержащей соединение I так, как представлено в табл. 2.

Таблица 2

<b>Ингредиент</b>	<b>(% масс/масс)</b>
Соединение I	25,0-33,3
Микрокристаллическая целлюлоза	сколько необходимо
Гидроксипропилцеллюлоза	3
Полоксамер	0-3
Кроскармеллоза натрия	6,0
Коллоидный кремния диоксид	0,5
Магния стеарат	0,5-1,0
<b>Итого</b>	<b>100</b>

Помимо этого, изобретение адресовано к фармацевтической композиции, содержащей соединение I так, как представлено в табл. 3.

Таблица 3

<b>Ингредиент</b>	<b>Теоретическое количество (мг/единица дозирования)</b>
Соединение I	100,0
Микрокристаллическая целлюлоза РН-102	155,4
Лактоза безводная 60М	77,7
Гидроксипропилцеллюлоза, ЕХF	12,0
Кроскармеллоза натрия	24
Коллоидный кремния диоксид	1,2
Магния стеарат (не бычий)	3,0
Опадрай Желтый	16,0
<b>Итого</b>	<b>416</b>

В одном аспекте соединение I представлено в табл. 1-3 в виде L-малатной соли.

Изобретение адресовано к способу получения фармацевтической композиции по табл. 1, 2 или 3.

Помимо этого, изобретение адресовано к способу лечения онкологического заболевания, включающему введение пациенту, нуждающемуся в такой терапии, фармацевтической композиции по табл. 1, 2 или 3. Также изобретение адресовано к способу лечения онкологического заболевания, включающему введение пациенту, нуждающемуся в такой терапии, фармацевтической композиции по табл. 1, 2 или 3 в комбинации с другим терапевтическим агентом.

В этих и других терапевтических аспектах онкологические заболевания, которые могут подвергаться лечению, включают онкологические заболевания, раскрытые в WO2005/030140, включая рак поджелудочной железы, рак почки, рак печени, рак предстательной железы, рак желудка, гастроэзофагеальный рак, меланому, рак легкого, рак молочной железы, рак щитовидной железы и астроцитарные опухоли. Более конкретно, онкологические заболевания включают рак поджелудочной железы, гепатоцеллюлярную карциному (НСС), почечно-клеточную карциному, резистентный к кастрации рак простаты (CRPC), рак желудка или гастроэзофагеального перехода, меланому, мелкоклеточный рак легкого (SCLC), рак яичника, первичную перитонеальную карциному или карциному фаллопиевой трубы, эстроген-рецептор-положительный рак молочной железы, эстроген-рецептор/прогестерон-рецептор/HER2-отрицательный (тройной отрицательный) рак молочной железы, состояние с воспалительным (независимо от статуса рецепторов) гистологическим статусом при раке молочной железы, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC) и медуллярный рак щитовидной железы.

### Детальное описание

Изобретение адресовано к фармацевтической композиции, содержащей соединение I и фармацевтически приемлемый наполнитель, связующее вещество, разрыхлитель, регулятор сыпучести и смазочный материал, а также, необязательно, материал пленочной оболочки, каждый из которых описан более подробно в последующих пунктах. Примеры фармацевтически приемлемых наполнителей, связующих веществ, разрыхлителей, регуляторов сыпучести, смазочных материалов и пленочных оболочек представлены ниже и описаны более подробно в справочнике Handbook of Pharmaceutical Excipients, Second Edition, Ed. A. Wade and P. J. Weller, 1994, The Pharmaceutical Press, London, England. При использовании здесь термин вспомогательное вещество относится к инертным материалам, которые придают составу удовлетворительные характеристики для переработки и прессования или придают желательные физические характеристики готовой таблетке.

Фармацевтическая композиция с соединением I.

Фармацевтическая композиция с соединением I - таблетка, содержащая соединение I и вспомогательные вещества, выбранные из группы, состоящей из наполнителя, связующего вещества, разрыхлителя, регулятора сыпучести и смазочного материала, необязательно с пленочной оболочкой или без нее.

Соединение I.

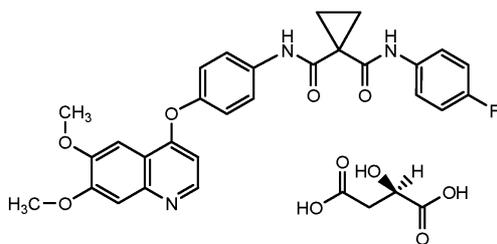
В одном варианте воплощения фармацевтическая композиция содержит соединение I в виде свободного основания.

В другом варианте воплощения фармацевтическая композиция содержит соединение I в виде гидрата.

В другом варианте воплощения фармацевтическая композиция содержит соединение I в виде соли.

В другом варианте воплощения соль соединения I - малатная соль.

В другом варианте воплощения малатная соль является L-малатной солью соединения I со следующей структурой.



Соединение I, L-Малатная Соль

В еще одном варианте воплощения малатная соль является D-малатной солью. В еще одном варианте воплощения малатная соль является D,L-малатной солью.

Малатные соли соединения I, в частности L-малатная соль, имеют предпочтительную комбинацию фармацевтических характеристик для разработки. При 25°C/60% относительной влажности (RH) и 40°C/60% относительной влажности, количественное содержание, чистота, влажность и растворимость L-малатной соли соединения I не изменялись. Термогравиметрический анализ с дифференциальной сканирующей калориметрией показал, что L-малатная соль соединения I стабильна вплоть до 185°C. Потеря растворителя не наблюдалась. Захват воды L-малатной солью был обратимым и характеризовался небольшим гистерезисом. Было рассчитано, что количество захваченной воды равно приблизительно 0,60 мас.% при 90% относительной влажности. L-малатная соль была синтезирована с хорошим выходом и чистотой более 90% и имела достаточную растворимость для использования в фармацевтической композиции. Анализом по способу Карла Фишера было определено, что количество воды, связанной данной солью, равно приблизительно 0,5 мас.%, что согласуется с анализами термогравиметрией и гравиметрической сорбцией пара. L-малатная соль соединения I как таковая и отдельно ее кристаллическая и аморфная формы обладают выигрышными свойствами в сравнении со свободным основанием и другими солями соединения I. Например, гидрохлоридная соль соединения I характеризуется нежелательной чувствительностью к влаге и фазовым переходом при воздействии высокой влажности (75% отн. вл.) и высокой температуры (40°C). Малатная соль имеет низкую растворимость. Тартратная соль имеет низкую кристалличность и низкую растворимость. Фосфатная соль проявляла 8% привес вследствие абсорбции H<sub>2</sub>O, это был наивысший показатель среди исследованных солей. Растворимость в воде различных солей определялась с использованием 10 мг твердых веществ на мл воды. Соли были изготовлены в солевом экране взаимодействием раствора в ацетоне свободного основания с базовыми растворами набора кислоты в тетрагидрофуране (ТГФ) в молярном соотношении приблизительно 1:1. В таблице ниже резюмированы сведения о растворимости в воде и иные сведения по поводу свободного основания и каждой соли.

	Растворимость (мг/мл)	
Свободное основание	<<0,001	очень низкая растворимость
Пропионат	<<0,001	соль не образуется; смесь свободных основания и кислоты
Ацетат	<<0,001	соль не образуется; смесь свободных основания и кислоты
Сукцинат	0,010	соль не образуется; смесь свободных основания

	Растворимость (мг/мл)	
		и кислоты
Бензоат	0,005	соль не образуется; смесь свободных основания и кислоты
L-лактат	0,015	Аморфное, соль
Пироглутамат	0,44	Аморфное, соль
Гликолят	0,016	Аморфное, соль
L-Аскорбат	0,053	Низкая кристалличность
Сульфат	0,004	Кристаллическая соль, малая растворимость
Тозилат	0,007	Кристаллическая соль, малая растворимость
Малонат	0,003	Кристаллическая соль, малая растворимость
2,5-дигидроксибензоат	<<0,001	Кристаллическая соль, малая растворимость
Фумарат	0,008	Кристаллическая соль, малая растворимость
Цитрат	0,002	Кристаллическая соль, малая растворимость
Мезилат	0,175	Кристаллическая соль; возможно образование сульфоновой кислоты при получении со спиртом
Эзилат	0,194	Кристаллическая соль; возможно образование сульфоновой кислоты при получении со спиртом
Бензолсульфонат	0,039	Кристаллическая соль; возможно образование сульфоновой кислоты при получении со спиртом
Хлорид	0,070	Кристаллическая, но гигроскопичная; возможно образование гидрата. Изменение рентгеновской порошковой дифрактограммы при воздействии влажности.
Малеат	0,005	Кристаллическая соль, возможно образование гидрата; низкая растворимость; при увеличении объема производства наблюдалось изменение рентгеновской порошковой дифрактограммы

	Растворимость (мг/мл)	
		(возможный полиморфизм)
Фосфат	0,026	Кристаллическая, но гигроскопичная.
L-тарtrate	0,014	Низкая степень кристалличности; гигроскопична.
L-малат	0,059	Кристаллическая; негигроскопична, без признаков образования гидрата. Подходящие растворимость, химическая и физическая стабильность.

В другом варианте воплощения L-малатная соль соединения I аморфна или находится в значительной степени в аморфной форме. "В значительной степени аморфный" означает, что более чем 50% L-малатной соли соединения I аморфно. В другом варианте воплощения L-малатная соль соединения I находится в кристаллической форме или находится в значительной степени в кристаллической форме. "В значительной степени кристаллический" означает, что более чем 50% L-малатной соли соединения I находится в кристаллической форме. Две кристаллические формы L-малатной соли соединения I - кристаллические формы N-1 и/или N-2. Аналогично, в другом варианте воплощения D-малатная соль соединения I аморфна или находится в значительной степени в аморфной форме. "В значительной степени аморфный" означает, что более чем 50% D-малатной соли соединения I аморфно.

В другом варианте воплощения D-малатная соль соединения I находится в кристаллической форме или находится в значительной степени в кристаллической форме. "В значительной степени кристаллический" означает, что более чем 50% D-малатной соли соединения I находится в кристаллической форме. Две кристаллические формы D-малатной соли соединения I - кристаллические формы N-1 и/или N-2. Аналогично, в другом варианте воплощения D,L-малатная соль соединения I аморфна или находится в значительной степени в аморфной форме. "В значительной степени аморфный" означает, что более чем 50% D,L-малатной соли соединения I аморфно.

В другом варианте воплощения D,L-малатная соль соединения I находится в кристаллической форме или находится в значительной степени в кристаллической форме. "В значительной степени кристаллический" означает, что более чем 50% D,L-малатной соли соединения I находится в кристаллической форме. Две кристаллические формы D,L-малатной соли соединения I - кристаллические формы N-1 и/или N-2. Как известно в области техники, кристаллическая D-малатная соль будет образовывать такую же кристаллическую форму и иметь такие же свойства, что и кристаллическое соединение I. См. WO 2008/083319, где обсуждаются свойства кристаллических энантиомеров.

Кристаллическая N-1 форма L-малатной соли соединения I и N-1 форма D-малатной соли соединения I могут характеризоваться хотя бы одним из следующего:

(i) твердофазным  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектром с пиками на 18,1; 42,9; 44,5; 70,4; 123,2; 156,2; 170,8; 175,7 и 182,1 ppm,  $\pm 0,2$  ppm;

(ii) рентгеновской порошковой дифрактограммой ( $\text{CuK}\alpha$   $\lambda=1,5418\text{\AA}$ ), содержащей четыре или больше пиков, выбранных из 6,4; 9,0; 12,0; 12,8; 13,5; 16,9; 19,4; 21,5; 22,8; 25,1 и 27,6  $^{\circ}2\theta \pm 0,2$   $^{\circ}2\theta$ , причем исследование кристаллической формы производится при комнатной температуре;

(iii) твердофазным  $^{15}\text{N}$  ЯМР-спектром с пиками на 118,6; 119,6; 120,7; 134,8; 167,1; 176,0 и 180 ppm,  $\pm 0,2$  ppm; и/или

иные твердофазные свойства, которые могут использоваться для характеристики кристаллических N-1 форм L-малатной соли соединения I и D-малатной соли соединения I, обсуждаются в WO 2010/083414, все содержание которого включено сюда посредством ссылки, как описано в разделе примеров ниже. Для кристаллической L-малатной соли соединения I твердая фаза и степень кристалличности остаются неизменными при выдерживании при 75% отн. вл. при 40 $^{\circ}\text{C}$  в течение 1 недели.

Кристаллические N-2 формы L- и D-малатных солей соединения I, как описано здесь, могут характеризоваться хотя бы одним из следующего:

(i) твердофазным  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектром с пиками на 23,0; 25,9; 38,0; 54,4; 56,11; 41,7; 69,7; 102,0; 122,5; 177,3; 179,3; 180,0 и 180,3 ppm,  $\pm 0,2$  ppm;

(ii) рентгеновской порошковой дифрактограммой ( $\text{CuK}\alpha$   $\lambda=1,5418\text{\AA}$ ), содержащей четыре или больше пиков, выбранных из 6,4; 9,1; 12,0; 12,8; 13,7; 17,1; 20,9; 21,9; 22,6 и 23,7  $^{\circ}2\theta \pm 0,2$   $^{\circ}2\theta$ , причем исследование кристаллической формы производится при комнатной температуре;

(iii) твердофазным  $^{15}\text{N}$  ЯМР-спектром с пиками на 118,5; 120,8; 135,1; 167,3 и 180,1 ppm.

Иные твердофазные свойства могут использоваться для характеристики кристаллических N-2 форм L- и D-малатной соли соединения I, они обсуждаются в WO2010/083414.

В другом варианте воплощения кристаллическая форма L-малатной соли соединения I, как описано

здесь, в любом из аспектов и/или вариантов воплощения, представляет собой чистую N-1 форму.

В другом варианте воплощения изобретение относится к кристаллической форме L-малатной соли соединения I в виде практически чистой N-2 формы.

Другой аспект настоящего изобретения относится к кристаллическим формам D,L-малатной соли соединения I. D,L-малатную соль готовят из рацемической яблочной кислоты. Кристаллическая N-1 форма D,L-малатной соли может характеризоваться хотя бы одним из следующего:

(i) твердофазным  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектром с четырьмя или более пиками, выбранными из 20,8; 26,2; 44,8; 55,7; 70,7; 100,4; 101,0; 114,7; 115,2; 116,0; 119,7; 120,4; 121,6; 124,4; 136,9; 138,9; 141,1; 145,7; 150,3; 156,5; 157,6; 159,6; 165,2; 167,4; 171,2; 176,3; 182,1 ppm,  $\pm 0,2$  ppm;

(ii) рентгеновской порошковой дифрактограммой ( $\text{CuK}\alpha$   $\lambda=1,5418\text{\AA}$ ), содержащей четыре или больше  $2\theta$  величин, выбранных из 12,8; 13,5; 16,9; 19,4; 21,5; 22,8; 25,1 и 27,6;  $\pm 0,2$   $^\circ 2\theta$ , причем исследование кристаллической формы производится при комнатной температуре;

(iii) твердофазным  $^{15}\text{N}$  ЯМР-спектром с пиками на 119,6; 134,7 и 175,5 ppm,  $\pm 0,2$  ppm.

Иные твердофазные свойства могут использоваться для характеристики кристаллической N-1 формы D,L-малатной соли соединения I и обсуждаются в WO 2010/083414. В одном варианте воплощения N-1 форма D,L-малатной соли соединения I характеризуется параметрами элементарной ячейки, примерно равными следующим значениям.

Параметры элементарной ячейки:

$a = 14,60 \text{\AA}$ ,

$b = 5,20 \text{\AA}$ ,

$c = 39,09 \text{\AA}$ ,

$\alpha = 90,0^\circ$ ,

$\beta = 90,4^\circ$ ,

$\gamma = 90,0^\circ$ .

Пространственная группа:  $P2_1/n$ .

Молекулы соединения I/элементарная ячейка: 4.

Объем =  $2969 \text{\AA}^3$ .

Плотность (расчетная) =  $1,422 \text{ г/см}^3$ .

Параметры элементарной ячейки формы N-1 D,L-малатной соли соединения I измерялись при температуре приблизительно  $25^\circ\text{C}$ , например комнатной температуре или температуре окружающей среды.

Каждая из кристаллических форм N-1 и N-2 L-малатной соли и D-малатной соли соединения I и кристаллическая форма N-1 D,L-малатной соли соединения I обладают уникальными характеристиками, по которым их можно отличать друг от друга. Эти характеристики могут быть поняты при сравнении физических свойств твердофазных форм. К примеру, в табл. 4 представлены характерные положения пиков рентгеновских порошковых дифрактограмм ( $2\theta \pm 0,2$   $^\circ 2\theta$ ) для кристаллической D,L-малатной соли соединения I, формы N-1 и форм N-1 и N-2 кристаллической L-малатной соли соединения I. Аморфные формы не дают пиков отражений на рентгеновских порошковых дифрактограммах.

Таблица 4

Характерные положения дифракционных пиков (градусов  $2\theta \pm 0,2$ ) при комнатной температуре, судя по профилю, снятому на дифрактометре ( $\text{CuK}\alpha$ ) с вращающимся капилляром

Соединение I L-малатная соль Форма N-1	Соединение I L-малатная соль Форма N-2	Соединение (III) D,L-малатная соль Форма N-1
6,4	6,4	6,4
9,0	9,1	9,1
12,0	12,0	12,1
12,8	12,8	12,8
13,5	13,7	13,6
16,9	17,1	17,1
19,4*	20,9*	19,3

21,5*	21,9*	21,4
22,8*	22,6	22,8
25,1*	23,7	25,1
27,6*	--	27,6

\*Уникальные отражения соединения I L-малатной соли, формы N-1 и соединения II-малатной соли, формы N-2.

Уникальные отражения форм N-1 и N-2 кристаллической D-малатной соли соединения I обозначены звездочкой (\*). Как обсуждалось выше, D-малатная соль соединения I - энантиомер L-малатной соли соединения I и, таким образом, форма N-1 D-малатной соли соединения I будет иметь такой же профиль отражений и уникальные пики, что перечислены в табл. 4 для L-малатной соли соединения I, формы N-1. Аналогично, форма N-2 D-малатной соли соединения I будет иметь такой же профиль отражений и уникальные пики, что перечислены в табл. 2 для L-малатной соли соединения I, формы N-2. L- и D-малатные соли соединения I отличаются друг от друга по своей абсолютной стереохимии, например L-малатная соль против D-малатной соли соответственно. Кристаллическая D,L-малатная соль соединения I, форма N-1 является отдельной D,L-малатной солью.

Характерные пики твердофазного ЯМР могут также использоваться для различения кристаллической и аморфной форм, раскрытых здесь. К примеру, в табл. 5 представлены характерные положения твердофазных  $^{13}\text{C}$  ЯМР-пигов для кристаллической D,L-малатной соли соединения I, формы N-1, кристаллической L-малатной соли соединения I, форм N-1 и N-2 и для аморфной формы соединения I.

Таблица 5

<b>Твердофазный ЯМР-резонанс углерода-13</b>			
<b>(ppm, <math>\pm 0,2</math> ppm)</b>			
(I) Форма N-1	(I), Форма N-2	(III), Форма N-1	(I) Аморфное
18,1	23,0	20,8	27,2
42,9	25,9	26,2	33,8
44,5	38,0	44,8	142,9
54,4	54,4	70,7	--
56,1	56,1	114,7	--
70,4	41,7	141,1	--
123,2	69,7	145,7	--
156,2	102,0	176,3	--
170,8	122,5	182,1	--
175,7	177,3	--	--
182,1	179,3	--	--
--	180,0	--	--
--	180,3	--	--

В твердофазных  $^{19}\text{F}$  и  $^{15}\text{N}$  ЯМР-спектрах, обсуждаемых ниже, представлены данные для сравнения и определения параметров. Как обсуждалось выше, будучи энантиомерами L-малатной соли соединения I, кристаллические формы N-1 и N-2 и аморфная форма D-малатной соли соединения I имеют одинаковые твердофазные ЯМР-резонансные спектры и уникальные пики, что и формы N-1 и N-2 кристаллической L-малатной соли соединения I.

Кристаллические формы L-малатной соли и/или D-малатной соли соединения I могут присутствовать в смеси. В смесях может содержаться от более чем нуля мас.% до менее чем 100 мас.% L-малатной формы соли и от менее чем 100 до более чем 0 мас.% D-малатной формы соли, исходя из общей массы L-малатной формы соли и D-малатной формы соли. В другом варианте воплощения в смеси содержится от приблизительно 1 до приблизительно 99 мас.% L-малатной формы соли и от приблизительно 99 до приблизительно 1 мас.% D-малатной формы соли, исходя из общей массы L-малатной формы соли и D-малатной формы соли в упомянутой смеси. В следующем варианте воплощения в смеси содержится от приблизительно 90 до менее чем 100 мас.% L-малатной формы соли и от более чем 0 до приблизительно 10 мас.% D-малатной формы соли, исходя из общей массы L-малатной формы соли и D-малатной формы соли. Соответственно в смеси может присутствовать 1-10 мас.% L-малатной формы соли; 11-20 мас.% L-малатной формы соли; 21-30 мас.% L-малатной формы соли; 31-40 мас.% L-малатной формы соли; 41-50 мас.% L-малатной формы соли; 51-60 мас.% L-малатной формы соли; 61-70 мас.% L-малатной формы

соли; 71-80 мас.% L-малатной формы соли; 81-90 мас.% L-малатной формы соли; либо 91-99 мас.% L-малатной формы соли, а оставшуюся массовую часть малатной соли будет составлять D-малатная форма соли.

#### Наполнитель.

Как показано выше, фармацевтическая композиция, содержащая соединение I, включает наполнитель. Наполнители это инертные ингредиенты, добавляемые для получения нужного объема, удобного для прессования. Примеры наполнителей включают натрия крахмалгликолят, кукурузный крахмал, тальк, сахарозу, декстрозу, глюкозу, лактозу, ксилит, фруктозу, сорбит, кальция фосфат, кальция сульфат, кальция карбонат и т.п. либо их смеси. Также, в качестве наполнителя может использоваться микрокристаллическая целлюлоза в любой подходящей форме, известной и используемой в области таблетирования. Предпочтительно, чтобы в качестве наполнителя использовались смесь лактозы и микрокристаллической целлюлозы. В одном варианте воплощения лактоза является безводной лактозой, продаваемой под названием Lactose 60M, доступной в продаже у ряда поставщиков. В одном варианте воплощения микрокристаллическая целлюлоза - Avicel PH-102, которая тоже доступна в продаже. Предпочтительно, чтобы наполнитель(и) находился в количестве от приблизительно 50 до приблизительно 70, более предпочтительно от приблизительно 57 до приблизительно 67 мас.% твердых веществ в непосредственно прессуемом составе. Предпочтительно, чтобы лактоза находилась в количестве от приблизительно 18 до 22 мас.%. Предпочтительно, чтобы микрокристаллическая целлюлоза находилась в количестве от приблизительно 38 до 40 мас.%.

#### Связующее вещество.

Фармацевтическая композиция, содержащая соединение I, также включает связующее вещество. Связующие вещества добавляют к порошкам для того, чтобы придать порошку когезионные свойства, которые позволяют прессованной таблетке сохранять свою целостность. Связующее вещество может быть любым фармацевтически пригодным связующим веществом, известным в области таблетирования, таким как камедь акации, альгиновая кислота, карбомер, карбоксиметилцеллюлоза натрия, декстрин, этилцеллюлоза, желатин, гуаровая камедь, гидрогенизированное растительное масло (типа I), гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, жидкая глюкоза, магния-алюминия силикат, мальтодекстрин, метилцеллюлоза, полиметакрилаты, повидон, прежелатинизированный крахмал, натрия альгинат, крахмал, зеин и т.п. или их смесями.

Предпочтительным связующим веществом является гидроксипропилцеллюлоза, предпочтительно в количестве от приблизительно 2 до приблизительно 4 мас.% твердых веществ в непосредственно прессуемом составе. В одном варианте воплощения гидроксипропилцеллюлоза - имеется в продаже Klucel EXF.

#### Разрыхлитель.

Фармацевтическая композиция, содержащая соединение I, также включает разрыхлитель. Разрыхлитель - вещество или смесь веществ, добавляемые для облегчения распада или разрушения после введения. Разрыхлитель может быть любым фармацевтически пригодным разрыхлителем, известным в области таблетирования, таким как альгиновая кислота, карбоксиметилцеллюлоза кальция, карбоксиметилцеллюлоза натрия, коллоидный кремния диоксид, кроскармеллоза натрия, кросповидон, гуаровая камедь, магния-алюминия силикат, метилцеллюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, полиакрилин калия, порошковая целлюлоза, прежелатинизированный крахмал, натрия альгинат, крахмал и т.п., включая их смеси.

Предпочтительным разрыхлителем является кроскармеллоза натрия в количестве от приблизительно 4 до приблизительно 8 мас.% твердых веществ в непосредственно прессуемом составе. В одном варианте воплощения кроскармеллоза натрия имеется в продаже Ac-Di-Sol.

#### Регулятор сыпучести.

Фармацевтическая композиция, содержащая соединение I, также включает регулятор сыпучести. Регулятор сыпучести может быть любым фармацевтически пригодным регулятором сыпучести, влияющим на прессуемость, сыпучесть и гомогенность состава, делающим расслоение минимальным и не влияющим существенно на механизм расщепления связующих веществ, описанных выше. Предпочтительно регулятор сыпучести выбирается для улучшения сыпучести состава. В качестве регулятора сыпучести предпочтителен кремния диоксид, в частности коллоидный кремния диоксид.

Регулятор сыпучести используется в количестве от приблизительно 0,2 до приблизительно 0,6 мас.% твердых веществ в непосредственно прессуемом составе.

#### Любрикант.

Фармацевтическая композиция, содержащая соединение I, также включает любрикант. Любриканты используются для предотвращения адгезии материала таблетки к поверхности форм и пуансонов. Любрикант может быть любым фармацевтически приемлемым любрикантом, который в значительной степени предотвращает разделение порошка, обеспечивая гомогенность состава и хорошую сыпучесть. Предпочтительно, чтобы любрикант облегчал прессование таблеток и их извлечение из полости формы. Подобные любриканты могут быть гидрофильными или гидрофобными, примеры их включают магния стеарат, Lubritab.RTM., стеариновую кислоту, тальк и иные любриканты, известные в области техники

или которые еще будут разработаны, проявляющие приемлемые или сравнимые свойства, или их смеси. Примеры lubricантов включают кальция стеарат, глицерин моностеарат, глицерин пальмитостеарат, гидрогенизированное касторовое масло, гидрогенизированное растительное масло, светлое минеральное масло, магния стеарат, минеральное масло, полиэтиленгликоль, натрия бензоат, натрия лаурилсульфат, натрия стеарилфумарат, стеариновая кислота, тальк, цинка стеарат и т.п., либо их смеси.

Lubricант должен быть выбран так, чтобы облегчать высыпание порошка в воронку и в форму. Магния стеарат обладает прекрасными свойствами в сочетании с другими предпочтительными вспомогательными веществами состава. Магния стеарат способствует снижению трения между стенкой формы и составом таблетки при прессовании, а также легкому извлечению таблеток с соединением I. Также он снижает адгезию к пуансонам и формам.

Предпочтительно, чтобы lubricантом был магния стеарат (не бычий), использованный в количестве от приблизительно 0,5 до приблизительно 1,0 мас.% твердых веществ в непосредственно прессуемом составе.

Пленочная оболочка.

Фармацевтическая композиция, содержащая соединение I, также включает необязательную пленочную оболочку. Содержание пленочной оболочки может составлять от приблизительно 1 до приблизительно 10 мас.% твердых веществ в непосредственно прессуемом составе. Суспензии пленочных оболочек могут включать комбинации следующих компонентов: гипромеллоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия, карнаубский воск, целлюлозы ацетатфталат, цетиловый спирт, кондитерский сахар, этилцеллюлоза, желатин, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, жидкая глюкоза, мальтодекстрин, метилцеллюлоза, микрокристаллический воск, Опадрай и Опадрай II, полиметакрилаты, поливиниловый спирт, шеллак, сахароза, тальк, титана диоксид и зеин.

Предпочтительно, чтобы в пленочной оболочке содержался доступный в продаже Опадрай Желтый.

В одном варианте воплощения композиция таблетки содержит

30-32 мас.% соединения I по меньшей мере в одной из форм, раскрытых здесь;

50-70 мас.% наполнителя;

2-4 мас.% связующего вещества;

4-8 мас.% разрыхлителя;

0,2-0,6 мас.% регулятора сыпучести и

0,5-1 мас.% lubricанта.

В другом варианте воплощения композиция таблетки содержит

30-32 мас.% соединения I по меньшей мере в одной из форм, раскрытых здесь;

50-70 мас.% наполнителя;

2-4 мас.% связующего вещества;

4-8 мас.% разрыхлителя;

0,2-0,6 мас.% регулятора сыпучести и

0,5-1 мас.% lubricанта,

причем композиция заключена в оболочку.

В другом варианте воплощения композиция таблетки содержит

Ингредиент	Вес/масс. %
Соединение I	25-29
Микрокристаллическая целлюлоза	сколько необходимо
Лактоза безводная	40-44
Гидроксипропилцеллюлоза	2-4
Кроскармеллоза натрия	2-8
Коллоидный кремния диоксид	0,1-0,4
Магния стеарат	0,7-0,9
Итого	100

В другом варианте воплощения композиции таблеток по настоящему изобретению содержат от 10 до приблизительно 200 мг соединения I по меньшей мере в одной из форм, описанных здесь. В другом варианте воплощения композиции таблеток по настоящему изобретению содержат от 20 до 100 мг соединения I. В другом варианте воплощения композиции таблеток содержат 20, 25, 50, 60, 75, 80 или 100 мг соединения I.

В других вариантах воплощения композиции таблеток обобщены в табл. 1-3. Соединение I, используемое в этих и других композициях, раскрытых здесь, является L-малатной солью соединения I. В табл.

вес соединения I обозначает количество N-[4-[(6,7-диметокси-4-хинолинил)окси]фенил]-N'-(4-фторфенил)-1,1-циклопропандикарбоксамида в таблетке. Специалисту в данной области техники будет понятно, какое именно количество L-малатной соли соединения I необходимо для получения массы, указанной в таблицах. Таким образом, например, по табл. 3 126,7 мг L-малатной соли соединения I необходимо для того, чтобы обеспечить 100 мг соединения I. Пропорционально меньшие или большие количества L-малатной соли соединения I необходимы для таблетированных композиций, содержащих больше или меньше соединения I.

#### Способ изготовления

В другом аспекте изобретение адресовано к способу изготовления фармацевтических композиций, содержащих соединение I. В одном варианте воплощения композиция является таблетированной композицией.

В другом варианте воплощения способ включает смешивание соединения I с одним или более фармацевтическими вспомогательными веществами. Затем смесь добавляется к водному раствору, содержащему связующее вещество с образованием связующего раствора. Связующий раствор гранулируется по технологии гранулирования, известной в области техники. К примеру, способ гранулирования может включать грануляцию во влажном состоянии с большим усилием сдвига с использованием гранулятора с большим усилием сдвига во влажном состоянии. Полученные влажные гранулы просеиваются и высушиваются с использованием сушки в горячем слое или аналогичным способом. Затем высушенные гранулы перетираются. Полученные перетертые гранулы смешиваются с регулятором сыпучести и разрыхлителем с образованием экстрагранулярной шихты. Затем к экстрагранулярной шихте примешивается смазочное вещество с получением конечной шихты. Конечную шихту прессуют с получением прессованной таблетки, которая может быть заключена в пленочную оболочку.

Более конкретно, способ включает разбиение комков соединения I так, как это необходимо перед смешиванием с вспомогательными веществами. Разбиение комков гарантирует, что соединение I будет гомогенно смешано с вспомогательными веществами в способе составления композиции. Прошедшее разбиение комков соединения I затем смешивается с микрокристаллической целлюлозой, такой как Avicel PH102, лактозой (безводной, 60M) и кроскармеллозой натрия. Смесь затем смешивают с гидроксипропилцеллюлозой марки EXF и водой с получением связующего раствора, который затем подвергается грануляции во влажном состоянии с большим усилием сдвига. Полученные влажные гранулы просеиваются во влажном состоянии и высушиваются в горячем слое по способам, известным специалисту в данной области техники. Полученные сухие гранулы перетираются и смешиваются с коллоидным диоксидом кремния и кроскармеллозой натрия. К смеси добавляют магния стеарат. Полученная шихта готова для прессования таблеток. Полученные безоболочечные таблетки далее покрываются пленочной оболочкой. Пленочная оболочка содержит Опадрай Желтый, в состав которого входит гипромеллоза, титана диоксид, триацетин и железа оксид желтый.

Более конкретно, способ составления включает:

- а) разбиение комков в не перетертом соединении I;
- б) смешивание прошедшего разбиение комков соединения I с Avicel PH102, лактозой безводной 60M и кроскармеллозой натрия с получением связующего раствора;
- в) гранулирование связующего раствора во влажном состоянии с большим усилием сдвига с получением влажных гранул;
- г) просеивание влажных гранул с получением влажных просеянных гранул;
- д) высушивание влажных просеянных гранул в горячем слое с получением сухих гранул;
- е) сухое измельчение сухих гранул с получением измельченных сухих гранул;
- ж) смешивание сухих измельченных гранул с коллоидным диоксидом кремния и кроскармеллозой с получением экстрагранулярной шихты;
- з) смешивание экстрагранулярной шихты с смазочным веществом и магния стеаратом с получением готовой шихты;
- и) прессование таблеток из готовой шихты с получением безоболочечной таблетки и
- к) покрытие пленочной оболочкой безоболочечной таблетки.

Терапевтические способы.

Другой аспект этого изобретения относится к способу лечения онкологического заболевания с использованием фармацевтической композиции, содержащей соединение I, по меньшей мере в одной из его форм, либо по отдельности, либо в комбинации с другим терапевтическим агентом. Онкологическое заболевание для лечения выбирается из рака желудка, карциномы пищевода, рака почки, рака печени, карциномы яичника, карциномы шейки матки, рака толстого кишечника, рака тонкого кишечника, опухолей мозга (включая астроцитарные опухоли, к которым относятся глиобластома, гигантскоклеточная глиобластома, глиосаркома и глиобластома с олигодендроглиальными компонентами), рака легкого (включая немелкоклеточный рак легкого), опухоли костей, карциномы предстательной железы, карциномы поджелудочной железы, рака кожи, опухолей костей, лимфомы, солидных опухолей, болезни Ходжкина, неходжкинских лимфом или рака щитовидной железы (включая медуллярный рак щитовидной железы). Более конкретно, онкологическое заболевание является раком поджелудочной железы, ге-

патоцеллюлярной карциномой (HCC), почечно-клеточной карциномой, резистентным к кастрации раком простаты (CRPC), раком желудка или гастроэзофагеального перехода, меланомой, мелкоклеточным раком легкого (SCLC), раком яичника, первичной перитонеальной карциномой или карциномой фаллопиевой трубы, эстроген-рецептор-положительным раком молочной железы, эстроген-рецептор/прогестерон-рецептор/HER2-отрицательным (тройным отрицательным) раком молочной железы, воспалительным (независимо от статуса рецепторов) раком молочной железы, немелкоклеточным раком легкого (NSCLC) или медулярным раком щитовидной железы.

Ингибиторы тирозинкиназы также использовались для лечения немелкоклеточного рака легкого (NSCLC). Гефитиниб и эрлотиниб - ингибиторы ангиогенеза, которые воздействуют на рецепторы фактора роста эпидермиса, называемые тирозинкиназой. В настоящее время эрлотиниб и гефитиниб используются для лечения NSCLC. Другой аспект этого изобретения относится к способу лечения немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), включающему введение субъекту, нуждающемуся в лечении, терапевтически эффективного количества соединения I по меньшей мере в одной из форм, описанных здесь, фармацевтически составленных так, как описано здесь, необязательно, в комбинации с эрлотинибом или гефитинибом. В другом варианте воплощения используется комбинация с эрлотинибом. В другом варианте воплощения онкологическое заболевание - немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), и способ включает введение субъекту, нуждающемуся в лечении, терапевтически эффективного количества эрлотиниба или гефитиниба в сочетании по меньшей мере с одной из форм соединения I, по меньшей мере в одной из форм, описанных здесь, фармацевтически составленных так, как описано здесь. Способ лечения может заключаться во введении таблетированной композиции с соединением I по меньшей мере в одной из форм, описанных здесь, фармацевтически составленных так, как описано здесь.

Другой аспект этого изобретения относится к способу лечения астроцитарной опухоли (к которой относятся глиобластома, гигантскоклеточная глиобластома, глиосаркома и глиобластома с олигодендроглиальными компонентами), включающему введение субъекту, нуждающемуся в лечении, терапевтически эффективного количества соединения I по меньшей мере в одной из форм, описанных здесь, фармацевтически составленных так, как описано здесь.

Другой аспект этого изобретения относится к способу лечения рака щитовидной железы (включая медулярный рак щитовидной железы), включающему введение субъекту, нуждающемуся в лечении, терапевтически эффективного количества соединения I по меньшей мере в одной из форм, описанных здесь, фармацевтически составленных так, как описано здесь.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения гепатоцеллюлярной карциномы, включающему введение субъекту, нуждающемуся в лечении, терапевтически эффективного количества соединения I по меньшей мере в одной из форм, описанных здесь, фармацевтически составленных так, как описано здесь. Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения почечно-клеточной карциномы, включающему введение субъекту, нуждающемуся в лечении, терапевтически эффективного количества соединения I по меньшей мере в одной из форм, описанных здесь, фармацевтически составленных так, как описано здесь. Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения резистентного к кастрации рака простаты, включающему введение субъекту, нуждающемуся в лечении, терапевтически эффективного количества соединения I по меньшей мере в одной из форм, описанных здесь, фармацевтически составленных так, как описано здесь. Вводимое количество может быть терапевтически эффективным количеством.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения рака молочной железы, включающему введение субъекту, нуждающемуся в лечении, терапевтически эффективного количества соединения I по меньшей мере в одной из форм, описанных здесь, фармацевтически составленных так, как описано здесь. Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения рака яичника, включающему введение субъекту, нуждающемуся в лечении, терапевтически эффективного количества соединения I по меньшей мере в одной из форм, описанных здесь, фармацевтически составленных так, как описано здесь.

Другой аспект данного изобретения относится к способу лечения заболеваний или нарушений, связанных с неконтролируемыми, аномальными и/или нежелательными клеточными активностями. Способ включает введение субъекту, нуждающемуся в лечении, терапевтически эффективного количества соединения I по меньшей мере в одной из форм, описанных здесь, фармацевтически составленных так, как описано здесь. "Терапевтически эффективное количество активных соединений" или кристаллической либо аморфной формы активного(ых) соединения(й) для ингибирования, регулирования и/или модулирования передачи сигнала киназ (обсуждаемых здесь касательно фармацевтических композиций) относится к количеству, достаточному для лечения пациента, страдающего от одной из разновидностей онкологических заболеваний, связанных с аномальной клеточной пролиферацией и ангиогенезом. Терапевтически эффективное количество в соответствии с этим изобретением является количеством, пригодным в лечебных целях для лечения или профилактики болезненных состояний и нарушений, обсуждаемых здесь. Соединение I обладает терапевтической активностью в плане ингибирования, регулирования и/или модулирования передачи сигнала киназами так, как описано в WO 2005/030140.

Актуальное количество, необходимое для лечения любого конкретного пациента, будет зависеть от

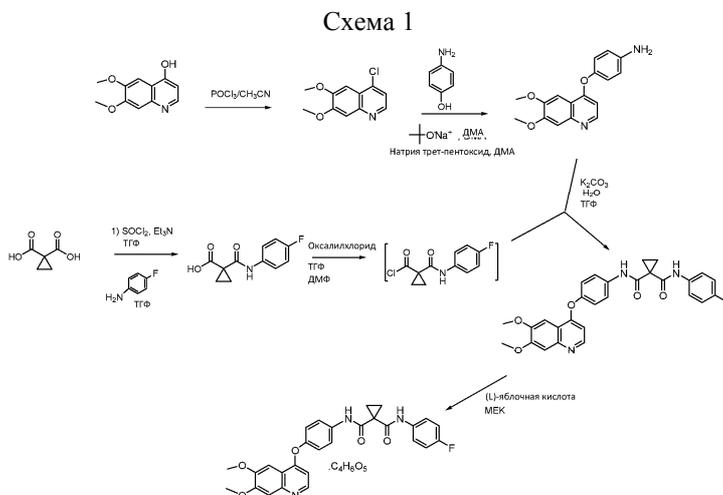
множества факторов, включая состояние заболевания, по поводу которого пациент проходит лечение и его тяжести; конкретного используемого фармацевтического состава; возраста, массы тела, общего состояния здоровья, пола и диеты пациента; способа введения; времени введения; пути введения; скорости выведения активных(ого) соединений(я) или кристаллической формы активных(ого) соединений(я), в соответствии с настоящим изобретением; продолжительности лечения; лекарств, используемых в сочетании или одновременно с конкретным назначаемым соединением; и иных подобных факторов, хорошо известных в медицинских науках. Эти факторы обсуждаются у Goodman and Gilman's "The Pharmacological Basis of Therapeutics", Tenth Edition, A. Gilman, J. Hardman and L. Limbird, eds., McGraw-Hill Press, 155-173, 2001, которая включена сюда посредством ссылки. Активное(ые) соединение(я) или кристаллическая форма активного(ых) соединения(й), в соответствии с настоящим изобретением, а также фармацевтические композиции, которые их включают, могут использоваться в сочетании с противоопухолевыми или иными агентами, которые обычно назначаются пациенту, проходящему лечение по поводу онкологического заболевания. Они также могут быть включены в один состав с одним или более подобных агентов в единой фармацевтической композиции.

### Примеры

Изобретение далее проиллюстрировано следующими примерами на схеме 1 и в описании к ней, которые не подразумеваются как ограничивающие изобретение в объеме или сущности специфическими методиками, описанными там. Специалистам в данной области техники будет понятно, что исходные материалы могут отличаться и могут использоваться дополнительные этапы для получения соединений, охватываемых изобретением, как показано в следующих примерах. Специалистам в данной области техники также будет понятно, что могут использоваться другие растворители или реактивы, чтобы добиться некоторых из перечисленных выше превращений. Если не указано иное, все реактивы и растворители имели стандартную продажную марку и использовались без дополнительной очистки. Специалистам в данной области техники будет понятно, в какой атмосфере должна протекать реакция, например, на воздухе, в азоте, водороде, аргоне и т.п.

Пример 1. Получение соединения I и соединения I и L-малатной соли соединения I.

Путь синтеза, который может использоваться для получения N-(4-{{6,7-бис-(метилокси)хинолин-4-ил}окси}фенил)-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксиамида и его L-малатной соли представлен на схеме 1.



Получение 4-хлор-6,7-диметоксихинолина.

В реактор последовательно загрузили 6,7-диметоксихинолин-4-ол (47,0 кг) и ацетонитрил (318,8 кг). Полученную смесь нагревали приблизительно до 60°C и добавляли фосфора оксихлорид (POCl<sub>3</sub>, 130,6 кг). После добавления POCl<sub>3</sub> температуру реакционной смеси поднимали приблизительно до 77°C. Реакцию считали завершённой (приблизительно 13 ч) после того, как оставалось менее 3% от исходного вещества (внутрипроизводственный анализ высокоэффективной жидкостной хроматографией [ВЭЖХ]). Реакционную смесь охлаждали приблизительно до 2-7°C, а затем гасили вливанием в охлажденный раствор дихлорметана (ДХМ, 482,8 кг), 26 % NH<sub>4</sub>OH (251,3 кг) и воды (900 л). Полученную смесь нагревали приблизительно до 20-25°C и разделяли фазы. Органическую фазу фильтровали через слой AW hyflo super-cel NF (Celite™; 5,4 кг), фильтровальный слой промывали ДХМ (118,9 кг). Комбинированную органическую фазу промывали солевым раствором (282,9 кг) и смешивали с водой (120 л). Фазы разделяли, органическую фазу концентрировали вакуумной дистилляцией с удалением растворителя (остаточный объем приблизительно 95 л). ДХМ (686,5 кг) загружали в реактор, содержащий органическую фазу, и концентрировали вакуумной дистилляцией с удалением растворителя (остаточный объем приблизительно 90 л). Затем загружали метил-трет-бутиловый эфир (МТБЕ, 226,0 кг) и доводили температуру смеси до -20-25°C, выдерживали 2,5 ч, получившийся твердый осадок фильтровали и промывали н-гептаном

(92,0 кг), высушивали на фильтре при приблизительно 25°C под азотом, получая целевое вещество (35,6 кг).

Получение 4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фениламина 4-аминофенол.

(24,4 кг), растворенный в N,N-диметилацетамиде (ДМА, 184,3 кг), загружали в реактор, содержащий 4-хлор-6,7-диметоксихинолин (35,3 кг), натрия трет-бутоксид (21,4 кг) и ДМА (167,2 кг) при 20-25°C. Эту смесь нагревали до 100-105°C приблизительно 13 ч. После того как реакцию считали завершенной, судя по данным внутривыпускного ВЭЖХ анализа (когда оставалось менее 2% исходных веществ), содержимое реактора охлаждали до 15-20°C и загружали воду (охлажденную до 2-7°C, 587 л) с такой скоростью, чтобы поддерживалась температура 15-30°C. Полученный твердый осадок фильтровали и промывали смесью воды (47 л) и ДМА (89,1 кг) и еще раз водой (214 л). Фильтрат высушивали при приблизительно 25°C на фильтре до получения сырого 4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фениламина (59,4 кг влажного, 41,6 кг сухого из расчета потерь при сушке). Сырой 4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фениламин кипятили с обратным холодильником (приблизительно при 75°C) в смеси тетрагидрофурана (ТГФ, 211,4 кг) и ДМА (108,8 кг) приблизительно 1 ч, затем охлаждали до 0-5°C и выдерживали приблизительно 1 ч, после чего твердую фракцию отфильтровывали, промывали ТГФ (147,6 кг) и высушивали на фильтре под вакуумом при приблизительно 25°C с получением 4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фениламина (34,0 кг).

Альтернативное получение 4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фениламина.

4-хлор-6,7-диметоксихинолин (34,8 кг), 4-аминофенол (30,8 кг) и натрия трет-пентоксид (1,8 экв.) 88,7 кг, 35 мас.% в ТГФ) загрузили в реактор, затем добавили N,N-диметилацетамид (ДМА, 293,3 кг). Затем эту смесь нагревали до 105-115°C приблизительно 9 ч. После того как реакцию считали завершенной, судя по данным внутривыпускного ВЭЖХ анализа (когда оставалось менее 2 мас.% исходных веществ), содержимое реактора охлаждали до 15-25°C и добавляли воду (315 кг) в течение 2 ч с поддержанием температуры в пределах 20-30°C. Затем реакционную смесь перемешивали еще 1 ч при 20-25°C. Сырой продукт отделяли фильтрованием и промывали смесью воды (88 кг) и ДМА (82,1 кг) и еще раз водой (175 кг). Продукт высушивали на фильтре-осушителе 53 ч. Потери при высушивании составили менее чем 1% мас./мас. (w/w).

По альтернативной методике использовалось 1,6 экв. натрия трет-пентоксида, а температура реакции была повышена от 110-120°C. Помимо этого, температура охлаждения была повышена до 35-40°C, а начальная температура добавления воды была доведена до 35-40°C с допустимой экзотермичностью до 45°C.

Получение 1-(4-фторфенилкарбамоил)циклопропанкарбонической кислоты триэтиламин.

(19,5 кг) добавляли к охлажденному (приблизительно 5°C) раствору циклопропан-1,1-дикарбонической кислоты (24,7 кг) в ТГФ (89,6 кг) с такой скоростью, чтобы температура смеси не поднималась выше 5°C. Раствор перемешивали приблизительно 1,3 ч, затем добавляли тионилхлорид (23,1 кг), поддерживая температуру смеси ниже 10°C. После завершения добавления раствор перемешивали приблизительно 4 ч, поддерживая температуру смеси ниже 10°C. Затем добавляли раствор 4-фторанилина (18,0 кг) в ТГФ (33,1 кг) с такой скоростью, чтобы температура смеси не поднималась выше 10°C. Смесь перемешивали приблизительно 10 ч, после чего реакцию считали завершенной. Затем реакционную смесь разбавляли изопропилацетатом (218,1 кг). Раствор последовательно промывали водным раствором гидроксида натрия (10,4 кг, 50 мас., растворенные в 119 л воды), затем разбавляли водой (415 л), затем водой (100 л), и, наконец, водным раствором натрия хлорида (20,0 кг, растворенного в 100 л воды). Органический раствор концентрировали вакуумной дистилляцией (остаточный объем 100 л) при температуре ниже 40°C, затем добавляли н-гептан (171,4 кг), что приводило к выпадению твердого вещества. Твердое вещество отделяли фильтрованием и промывали н-гептаном (102,4 кг), получая влажную сырую 1-(4-фторфенилкарбамоил)циклопропанкарбоническую кислоту (29,0 кг). Сырую 1-(4-фторфенилкарбамоил)циклопропанкарбоническую кислоту растворяли в метаноле (139,7 кг) при приблизительно 25°C, а затем добавляли воду (320 л), получая суспензию, которую отделяли фильтрованием, затем ее последовательно промывали водой (20 л) и н-гептаном (103,1 кг), после чего высушивали на фильтре при приблизительно 25°C под азотом с получением целевого соединения (25,4 кг).

Получение 1-(4-фторфенилкарбамоил)циклопропанкарбонилхлорида.

Оксалилхлорид (12,6 кг) добавляли к раствору 1-(4-фторфенилкарбамоил)циклопропанкарбонической кислоты (22,8 кг) в смеси ТГФ (96,1 кг) и N,N-диметилформамида (ДМФ; 0,23 кг) с такой скоростью, чтобы температура смеси не поднималась выше 25°C. Этот раствор использовался на следующем этапе без последующей обработки.

Альтернативное получение 1-(4-фторфенилкарбамоил)циклопропанкарбонилхлорида.

В реактор загружали 1-(4-фторфенилкарбамоил)циклопропанкарбоническую кислоту (35 кг), ДМФ (344 г) и ТГФ (175 кг). Реакционную смесь доводили до 12-17°C, затем в реакционную смесь вводили оксалилхлорид (19,9 кг) в течение более чем 1 ч. Реакционную смесь перемешивали при 12-17°C в течение 3-8 ч. Этот раствор использовался на следующем этапе без последующей обработки.

Получение циклопропан-1,1-дикарбонической кислоты [4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]амида (4-фторфенил)амида.

Раствор, полученный на предшествующем этапе и содержащий 1-(4-фторфенилкарбамоил)циклопропанкарбонилхлорид, был добавлен к смеси соединения 4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фениламина (23,5 кг) и калия карбоната (31,9 кг) в ТГФ (245,7 кг) и воде (116 л) с такой скоростью, чтобы температура смеси не поднималась выше 30°C. После завершения реакции (в течение приблизительно 20 мин) добавляли воду (653 л). Смесь перемешивали при 20-25°C в течение приблизительно 10 ч, в ходе чего продукт осаждался. Продукт отделяли фильтрованием, промывали изготовленным ранее раствором ТГФ (68,6 кг) и воды (256 л) и высушивали вначале на фильтре под азотом при приблизительно 25°C, а затем при 45°C под вакуумом с получением целевого соединения (41,0 кг, 38,1 кг при учете потерь при высушивании).

Альтернативное получение циклопропан-1,1-дикарбоновой кислоты [4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]амида (4-фторфенил)амида.

В реактор загружали 4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фениламин (35,7 кг, 1 экв.), а затем добавляли 412,9 кг ТГФ. К реакционной смеси добавляли раствор 48,3 К<sub>2</sub>СО<sub>3</sub> в 169 кг воды. Хлорангидридный раствор, описанный в разделе альтернативное получение 1-(4-фторфенилкарбамоил)циклопропанкарбонилхлорида выше был перенесен в реактор, содержащий 4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фениламин в течение как минимум 2 ч с поддержанием температуры в пределах 20-30°C. Реакционную смесь перемешивали при 20-25°C в течение как минимум 3 ч. Температуру реакции затем довели до 30-25°C, смесь перемешивали. Перемешивание прекращали, давали разделиться фазам смеси. Нижнюю водную фазу отделяли и отбрасывали. К оставшейся верхней органической фазе добавляли воду (804 кг). Реакционную смесь перемешивали при 15-25°C в течение как минимум 16 ч.

Продукт осаждался. Продукт отфильтровывали и промывали двумя порциями смеси воды (179 кг) и ТГФ (157,9 кг). Сырой продукт высушивали под вакуумом в течение по меньшей мере 2 ч. Высушенный продукт смешивали с ТГФ (285,1 кг). Полученную суспензию переносили в реакционный сосуд и перемешивали до тех пор, пока суспензия не становилась прозрачным раствором (до растворения), для чего требовалось нагревание до 30-35°C в течение приблизительно 30 мин. Затем к раствору добавляли воду (456 кг) а также этанол SDAG-1 (20 кг) (этанол, денатурированный метанолом в течение 2 ч). Смесь перемешивали при 15-25°C в течение по меньшей мере 16 ч. Продукт отфильтровывали и промывали двумя порциями 143 кг смеси воды (143 кг) и ТГФ (126,7 кг). Продукт высушивали при максимальной температуре 40°C.

По альтернативной методике температуру реакции при образовании хлорангидрида выдерживали на 10-15°C. Температура рекристаллизации была изменена с 15-25°C до 45-50°C в течение 1 ч, затем она была понижена до 15-25°C на 2 ч.

Получение циклопропан-1,1-дикарбоновой кислоты [4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)-(фенил)амида (4-фторфенил)амида, (L) малатной соли.

Циклопропан-1,1-дикарбоновой кислоты [4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]амид (4-фторфенил)амид (1-5; 13,3 кг), L-яблочную кислоту (4,96 кг), метилэтилкетон (МЭК; 188,6 кг) и воду (37,3 кг) загрузили в реактор, смесь нагревали до кипения с обратным холодильником (приблизительно 74°C) в течение приблизительно 2 ч. Температуру реактора понижали до 50-55°C, содержимое реактора фильтровали. Данные последовательные этапы, описанные выше, повторяли еще два раза с использованием таких же количеств 1-5 (13,3 кг), L-яблочной кислоты (4,96 кг), МЭК (198,6 кг) и воды (37,2 кг). Смешанный фильтрат был азеотропно высушен при атмосферном давлении с использованием МЭК (1133,2 кг) (примерный остаточный объем 711 л; KF ≤ 0,5 % мас./мас.) при приблизительно 74°C. Температуру содержимого реактора снижали до 20-25°C и выдерживали приблизительно 4 ч, получая твердый осадок, который фильтровали, промывали МЭК (448 кг) и высушивали под вакуумом при 50°C с получением целевого соединения (45,5 кг).

Альтернативное получение циклопропан-1,1-дикарбоновой кислоты [4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)-(фенил)амида (4-фторфенил)амида, (L) малатной соли.

Циклопропан-1,1-дикарбоновой кислоты [4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]амид (4-фторфенил)амид (47,9 кг), L-яблочную кислоту (17,2 кг), метилэтилкетон (658,2 кг) и воду (129,1 кг) загрузили в реактор, смесь нагревали до 50-55°C в течение приблизительно 1-3 ч и затем до 55-60°C в течение еще 4-5 ч. Смесь осветляли фильтрованием через 1-мкм картридж. Температуру реактора довели до 20-25°C и подвергали дистилляции под вакуумом с уровнем вакуума 150-200 мм рт. ст. с максимальной температурой рубашки 55°C в интервале объемов 558-731 л.

Вакуумную дистилляцию проводили еще два раза с загрузкой метилэтилкетона в 380 и 380,2 кг соответственно. После третьей дистилляции объем партии был доведен до 18 об./мас. циклопропан-1,1-дикарбоновой кислоты [4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]амида (4-фторфенил)амида путем добавления метилэтилкетона (159,9 кг) до общего объема в 880л. Дополнительная дистилляция под вакуумом проводилась после добавления метилэтилкетона (245,7 кг). Реакционную смесь оставили при умеренном перемешивании при 20-25°C в течение по меньшей мере 24 ч. Продукт отфильтровывали и промывали метилэтилкетона (415,1 кг) в три порции. Продукт был высушен под вакуумом с температурой рубашки 45°C.

По альтернативной процедуре порядок добавления был изменен таким образом, что раствор L-

яблочной кислоты (17,7 кг) в воде (129,9 кг) добавлялся к циклопропан-1,1-дикарбоновой кислоты [4-(6,7-диметоксифинолин-4-илокси)фенил]амиду (4-фторфенил)амиду (48,7 кг) в метилэтилкетоне (673,3 кг).

Общие способы анализа кристаллических форм соединения I и малатной соли соединения I.

Кристаллические формы могут быть получены по множеству способов, включая, но не ограничиваясь перечисленным, кристаллизацию или перекристаллизацию из подходящей смеси растворителей, сублимацию, выращивание из расплава, твердофазный переход из другой фазы, кристаллизацию из сверхкритической жидкости и распыление. Способы кристаллизации или перекристаллизации кристаллических форм из смеси растворенных веществ включают, но не ограничиваясь перечисленным, выпаривание растворителя, снижение температуры смеси растворенных веществ, введение кристаллов-зародышей в пересыщенную смесь растворителя с соединением и/или его солью, введение кристаллов-зародышей в пересыщенную смесь растворителя с соединением и/или соединением из его соли, высушивание вымораживанием смеси растворителей и добавление антирастворителей (противорастворителей) к смеси растворителей. Методики кристаллизации с высоким выходом могут использоваться для получения кристаллических форм, включая полиморфные.

Кристаллы лекарственных препаратов, включая полиморфные, способы их получения и определения свойств кристаллов лекарственных препаратов обсуждаются в статье *Solid-State Chemistry of Drugs*, S.R. Vugn, R.R. Pfeiffer, and J.G. Stowell, 2<sup>nd</sup> Edition, SSCI, West Lafayette, Indiana (1999).

По методике кристаллизации, в которой используется растворитель, растворитель, как правило, выбирается в зависимости от одного и более факторов, включая, но не ограничиваясь перечисленным, растворимость соединения, используемую методику кристаллизации и давление пара растворителя. Могут применяться комбинации растворителей. Например, соединение может быть растворено в первом растворителе с получением раствора, после чего добавляется антирастворитель для снижения растворимости соединения в растворе и осаждения с формированием кристаллов. Антирастворитель - растворитель, в котором соединение растворяется слабо. По одному способу, который может использоваться для получения кристаллов, L-малатная соль соединения I может быть суспендирована и/или размешана в подходящем растворителе для получения суспензии, которая может быть нагрета для ускорения растворения. Термин "суспензия" при использовании здесь обозначает насыщенный раствор соединения, причем такой раствор может содержать дополнительное количество соединения, образуя гетерогенную смесь соединения и растворителя при заданной температуре.

В любую кристаллизационную смесь могут быть добавлены зародышевые кристаллы для ускорения кристаллизации. Зародыши могут вводиться для того, чтобы происходил контролируемый рост конкретной полиморфной модификации и/или для контроля распределения размеров частиц в кристаллическом продукте. Соответственно расчет нужного количества зародышей зависит от размера доступных зародышей и желаемого размера частиц продукта, как описано, например, в статье "Programmed Cooling Batch Crystallizers," J.W. Mullin and J. Nyvlt, *Chemical Engineering Science*, 1971, 26, 3690377. В общем, зародыши малого размера необходимы для эффективного контроля роста кристаллов в партии. Зародыши малого размера могут быть получены просеиванием, измельчением или микронизацией больших кристаллов, либо осаждением микрокристаллов из раствора. При измельчении или микронизации кристаллов следует предпринимать меры для того, чтобы избежать изменения кристалличности от желаемой кристаллической формы (например, перехода в аморфную или иную полиморфную модификацию).

Охлажденная кристаллизационная смесь может быть профильтрована под вакуумом и выделенный твердый продукт промыт подходящим растворителем, таким как, например, охлажденный перекристаллизационный растворитель. После промывания продукт может быть высушен под потоком азота для получения желаемой кристаллической формы. Продукт может быть проанализирован с помощью подходящей спектроскопической или аналитической методики, включая, но не ограничиваясь перечисленным, дифференциальную сканирующую калориметрию (DSC), рентгеновскую порошковую дифракцию (XRPD) и термогравиметрический анализ (TGA), чтобы удостовериться в том, что была получена нужная кристаллическая форма соединения. Итоговая кристаллическая форма может быть получена в количестве, которое превышает приблизительно 70 мас.% от выхода, исходя из массы соединения, первично использованного для процедуры кристаллизации, а предпочтительно которое превышает приблизительно 90 мас.% от выхода. Альтернативно, комки продукта могут быть разрушены перетиранием или просеиванием через сито.

Получение кристаллической L-малатной соли соединения I.

Получение озаглавленной соли и определение ее свойств описано выше и в WO 2010/083414, содержание которой включено сюда посредством ссылки в полном объеме.

Твердотельный ядерный магнитный резонанс (SSNMR).

Все твердотельные <sup>13</sup>C ЯМР-измерения были выполнены на спектрометре ЯМР Bruker DSX-400, 400 МГц. Спектры высокого разрешения были получены с использованием высокоэнергетической релаксации протонов, последовательности импульсов TPPM и кросс-поляризации с наклонной амплитудой (RAMP-CP) и вращением под магическим углом (MAS) при приблизительно 12 кГц (A.E. Bennett et al., *J. Chem. Phys.*, 1995, 103, 6951 и G. Metz, X. Wu and S.O. Smith, *J. Magn. Reson. A.*, 1994, 110, 219-227). Для

каждого опыта использовали приблизительно 70 мг образца, помещенного во вращающийся патрон из оксида циркония. Химические сдвиги ( $\delta$ ) определялись относительно внешнего адамантана с высокочастотным резонансом, установленным на 38,56 ppm (W.L. Earl and D.L. VanderHart, J. Magn. Reson., 1982, 48, 35-54).

L-малатная соль соединения I.

Твердотельный  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектр кристаллической L-малатной соли соединения I характеризуется следующим перечнем пиков или их подмножеством, которые могут быть достаточны для определения свойств кристаллической L-малатной соли соединения I.

SS  $^{13}\text{C}$  ЯМР-пики: 18,1; 20,6; 26,0; 42,9; 44,5; 54,4; 55,4; 56,1; 70,4; 99,4; 100,1; 100,6; 114,4; 114,9; 115,8; 119,6; 120,1; 121,6; 123,2; 124,1; 136,4; 138,6; 140,6; 145,4; 150,1; 150,9; 156,2; 157,4; 159,4; 164,9; 167,1; 170,8; 175,7 и 182,1 ppm,  $\pm 0,2$  ppm.

Твердофазный  $^{15}\text{N}$  ЯМР-спектр кристаллической L-малатной соли соединения I характеризуется пиками на 118,6; 119,6; 120,7; 134,8; 167,1; 176,0 и 180 ppm,  $\pm 0,2$  ppm.

Полный перечень пиков или их подмножество могут быть достаточны для определения кристаллической L-малатной соли соединения I.

Твердофазный  $^{19}\text{F}$  ЯМР-спектр кристаллической L-малатной соли соединения I характеризуется пиками на -121,6; -120,8 и -118,0 ppm,  $\pm 0,2$  ppm.

Измерение термических характеристик термогравиметрический анализ (ТГА).

ТГА-измерения проводились на приборе TA Instruments™ модели Q500 или 2950 с открытой чашкой. Образец (приблизительно 10-30 мг) помещали на предварительно взвешенную платиновую чашку. Точно измеряли массу образца, показания записывали с точностью до тысячной доли миллиграмма. Печь продували газообразным азотом со скоростью 100 мл/мин. Данные снимали, начиная с комнатной температуры и до 300°C со скоростью нагрева 10°C/мин.

Анализ дифференциальной сканирующей калориметрией (ДСК) ДСК-измерения проводились на приборе TA Instruments™ модели Q2000, 1000 или 2920 с открытой чашкой. Образец (приблизительно 2-6 мг) взвешивали в алюминиевой чашке, с точностью до сотой доли миллиграмма, и помещали в ДСК. Прибор продували газообразным азотом со скоростью 50 мл/мин. Данные снимали, начиная с комнатной температуры и до 300°C со скоростью нагрева 10°C/мин. График строили так, чтобы эндотермические пики указывали вниз.

L-малатная соль соединения I.

На ТГА-термограмме кристаллической L-малатной соли соединения I наблюдается потеря массы приблизительно в 0,4 мас.% при температуре 170°C. Из ДСК-термограммы кристаллической L-малатной соли соединения I следует, что точка плавления находится приблизительно на 187°C.

Измерение изотерм водяного пара.

Изотермы водяного пара снимались на симметричном паровом анализаторе VTI SGA-100 с использованием приблизительно 10 мг образца. Образец высушивали при 60°C до тех пор, пока скорость снижения массы не становилась меньше чем или равной 0,0005 мас.% за 1 мин в течение 10 мин. Образец анализировали при 25°C и относительной влажности (RH) 3, 4, 5, 15, 25, 35, 45, 50, 65, 75, 85 и 95%. Равновесие при каждом уровне относительной влажности достигалось при скорости, равной или меньшей 0,0003 мас.% за 1 мин в течение 35 мин либо максимально в течение 600 мин.

Все интервалы, раскрытые здесь, включают предельные значения, предельные значения независимо сочетаются друг с другом.

Существительные в контексте описания изобретения (особенно, в контексте формулы изобретения ниже) должны пониматься как охватывающие и единственное число, и множественное число, если иное не указано здесь или не следует из контекста однозначно. Помимо этого, необходимо отметить, что термины "первый", "второй" и т.п. здесь не указывают на порядок, количество, важность, а используются для того, чтобы различать один элемент от другого. Определение "приблизительно", используемое при указании на количество, включает указанную величину и несет смысл, определяемый по контексту (например, включает степень ошибки, связанной с измерением или конкретное количество).

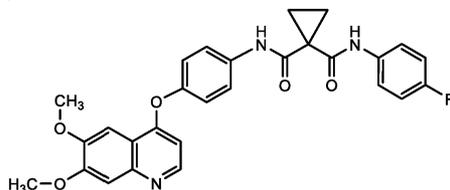
Изобретение, представленное выше, было описано в некоторых деталях способом иллюстрирования и приведения примеров в целях ясности и лучшего понимания. Изобретение было описано с отсылкой к различным конкретным и предпочтительным вариантам воплощения и методикам. Однако следует понимать, что может быть внесено множество изменений и модификаций с сохранением объема и сущности изобретения. Специалисту в данной области техники будет очевидно, что могут быть внесены изменения и модификации, охватываемые прилагаемой формулой изобретения. Таким образом, следует понимать, что описание, представленное выше, носит иллюстративный характер, а не ограничивающий. Объем изобретения, таким образом, должен определяться не представленным выше описанием, а определяться прилагаемой формулой изобретения, включая полный объем эквивалентов, на которые дают права пункты формулы изобретения.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

## 1. Таблетка, содержащая

ингредиент	(% мас./мас.)
Соединение I в форме кристаллической L-малатной соли	31,68
Микрокристаллическая целлюлоза	38,85
Лактоза безводная	19,42
Гидроксипропилцеллюлоза	3,00
Кроскармеллоза натрия	3,00
<b>Итого интра-гранулярно</b>	<b>95,95</b>
Кремния диоксид, коллоидный	0,30
Кроскармеллоза натрия	3,00
Магния стеарат	0,75
<b>Итого</b>	<b>100,00</b>

в которой соединение I представляет собой

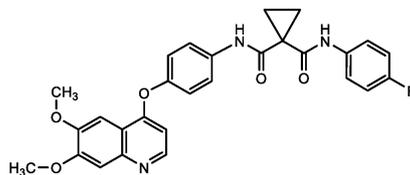


соединение I.

## 2. Таблетка, содержащая

ингредиент	(% мас./мас.)
Соединение I в форме кристаллической L-малатной соли	25,0-33,3
Микрокристаллическая целлюлоза	сколько необходимо
Гидроксипропилцеллюлоза	3
Кроскармеллоза натрия	6,0
Коллоидный кремния диоксид	0,5
Магния стеарат	0,5-1,0
<b>Итого</b>	<b>100</b>

в которой соединение I представляет собой

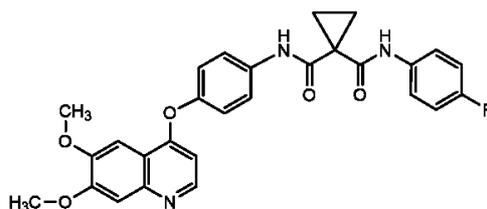


соединение I.

3. Таблетка по п.2, дополнительно содержащая вплоть до 3 мас.% поллоксамера.

4. Таблетка, содержащая





соединение I.

9. Таблетка по п.5, отличающаяся тем, что дополнительно содержит пленочную оболочку.

10. Таблетка по п.9, отличающаяся тем, что пленочная оболочка содержит гипромеллозу, диоксид титана, триацетин и оксид железа желтый.

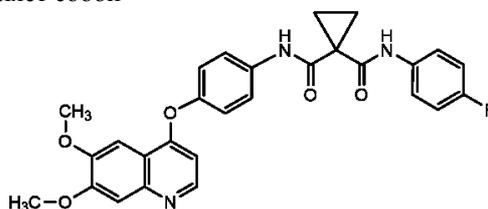
11. Способ лечения онкологического заболевания, включающий введение пациенту, нуждающемуся в такой терапии, таблетки по пп.1-5 или 8 по отдельности или в комбинации с другим терапевтическим агентом.

12. Способ по п.11, при этом онкологическое заболевание выбрано из группы, состоящей из рака поджелудочной железы, рака почки, рака печени, рака предстательной железы, рака желудка, гастроэзофагеального рака, меланомы, рака легкого, рака яичника, перитонеальной карциномы, карциномы фаллопиевой трубы, рака молочной железы, рака щитовидной железы и астроцитарных опухолей.

13. Способ по п.12, отличающийся тем, что онкологическое заболевание является раком поджелудочной железы, гепатоцеллюлярной карциномой (HCC), почечно-клеточной карциномой, резистентным к кастрации раком простаты (CRPC), раком желудка или гастроэзофагеального перехода, меланомой, мелкоклеточным раком легкого (SCLC), раком яичника, первичной перитонеальной карциномой или карциномой фаллопиевой трубы, эстроген-рецептор-положительным раком молочной железы, эстроген-рецептор/прогестерон-рецептор/HER2-отрицательным (тройным отрицательным) раком молочной железы, воспалительным (независимо от статуса рецепторов) раком молочной железы, немелкоклеточным раком легкого (NSCLC) или медуллярным раком щитовидной железы.

14. Способ производства таблетки, содержащей соединение I в форме кристаллической L-малатной соли, включающий этапы:

- а) разбиение комков в неперетертой кристаллической L-малатной соли соединения I;
- б) смешивание прошедшей разбиение комков кристаллической L-малатной соли соединения I с микрокристаллической целлюлозой, безводной лактозой и кроскармеллозой натрия с получением связующего раствора;
- в) гранулирование связующего раствора во влажном состоянии с большим усилием сдвига с получением влажных гранул;
- г) просеивание влажных гранул с получением влажных просеянных гранул;
- д) высушивание влажных просеянных гранул в горячем слое с получением сухих гранул;
- е) сухое измельчение сухих гранул с получением измельченных сухих гранул;
- ж) смешивание сухих измельченных гранул с коллоидным оксидом кремния и кроскармеллозой для получения экстрагранулярной шихты;
- з) смешивание экстрагранулярной шихты с магния стеаратом для получения готовой шихты и
- и) прессование таблеток из готовой шихты с получением безоболочечной таблетки, где соединение I представляет собой



соединение I.

15. Способ по п.14, дополнительно содержащий этап покрытия безоболочечной таблетки пленочной оболочкой.

16. Таблетка, содержащая

30-32 мас.% соединения I в форме L-малатной соли;

38-40 мас.% микрокристаллической целлюлозы;

18-22 мас.% лактозы;

2-4 мас.% гидроксипропилцеллюлозы;

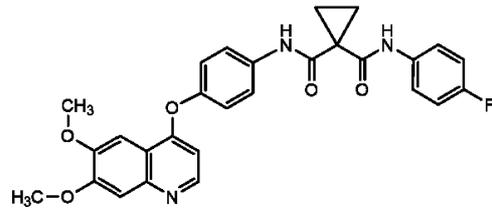
4-8 мас.% кроскармеллозы натрия;

0,2-0,6 мас.% коллоидного диоксида кремния и

0,5-1 мас.% стеарата магния,

в которой соединение I представляет собой

030435



соединение I.