

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202193320 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.05.11(22) Дата подачи заявки
2020.06.02(51) Int. Cl. C07D 403/04 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)

(54) НЕГИГРОСКОПИЧНЫЕ КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ СОЛИ ПИРАЗОЛЬНОГО СОЕДИНЕНИЯ И ИХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ И ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 62/856,605

(32) 2019.06.03

(33) US

(86) PCT/US2020/035654

(87) WO 2020/247345 2020.12.10

(71) Заявитель:

БАЙОТЕРИКС, ИНК. (US)

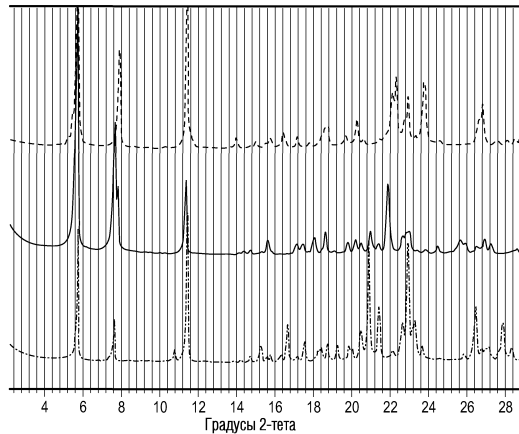
(72) Изобретатель:

Салливан Роберт (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) В настоящем описании представлены негигроскопичные кристаллические соли (1r,4r)-N¹-(5-хлор-4-(5-(циклопропилметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)циклогексан-1,4-диамина и их фармацевтические композиции. Также представлены способы их применения для лечения, предупреждения или облегчения одного или более симптомов пролиферативного заболевания.



A1

202193320

202193320

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-572160EA/026

НЕГИГРОСКОПИЧНЫЕ КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ СОЛИ ПИРАЗОЛЬНОГО СОЕДИНЕНИЯ И ИХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ И ПРИМЕНЕНИЕ ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] По данной заявке испрашивается приоритет на основании предварительной патентной заявки США № 62/856605, поданной 3 июня 2019 года, описание которой включено в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0002] В настоящем описании представлены негигроскопичные кристаллические соли (1r,4r)-N¹-(5-хлор-4-(5-(циклопропилметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)циклогексан-1,4-диамина и их фармацевтические композиции. Также представлены способы их применения для лечения, предупреждения или облегчения одного или более симптомов пролиферативного заболевания.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0003] Казеинкиназы представляют собой серин/треонинкиназы, которые фосфорилируют белки, опосредуя нормальные биологические функции и злокачественное перерождение. Schittek and Sinnberg, *Mol. Cancer* **2014**, 13, 231-245. Казеинкиназа 1 альфа (СК1α) функционирует в качестве индуктора опухоли посредством негативной регуляции передачи сигналов Wnt/β катенина и p53. Ebert and Kronke, *N. Engl. J. Med.* **2018**, 379, 1873-1874. СК1α фосфорилирует β катенин в Ser 45, приводя к убиквитинированию и деградации сигнального белка. Schittek and Sinnberg, *Mol. Cancer* **2014**, 13, 231-245; Elyada et al., *Nature* **2011**, 470, 409-413. СК1α также фосфорилирует мышечную двойную минуту X (MDMX) в Ser 289, что приводит к усилению связывания MDMX с p53. Wu et al., *Mol. Cell. Biol.* **2012**, 32, 4821-4832. Кроме того, комплекс СК1α и MDM2 также ингибирует p53. Elyada et al., *Nature* **2011**, 470, 409-413. Таким образом, ингибирование СК1α с последующей активацией p53 потенциально может быть эффективным при лечении широкого спектра раковых заболеваний.

[0004] N¹-(5-хлор-4-(5-(циклопропилметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)циклогексан-1,4-диамин («Соединение») является ингибитором СК1α, а также ингибитором транскрипционных киназ CDK7 и CDK9. Minzel et al., *Cell* **2018**, 175, 171-185. Соединение снижает фосфорилирование SER 45 β-катенина и увеличивает экспрессию белка p53 и β-катенина. Id. Соединение также значительно снижает экспрессию ключевых генов, инициирующих рак, включая Мус, MDM2 и MCL1. Id. Соединение в виде гидрохлоридной соли эффективно при лечении острого миелоидного лейкоза (AML) в мышечных моделях AML и мышечных моделях ксенотрансплантата, полученных от пациента-человека. Id. Однако гидрохлоридная соль Соединения обладает высокой гигроскопичностью и не подходит для фармацевтических применений. Таким образом, существует потребность в негигроскопичной соли N¹-(5-хлор-4-(5-(циклопропилметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)циклогексан-1,4-диамина.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0005] В настоящем описании представлена негигроскопичная кристаллическая соль (1r,4r)-N¹-(5-хлор-4-(5-(циклопропилметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)циклогексан-1,4-диамина или его изотопного варианта с кислотой; или его фармацевтически приемлемый сольват. В одном варианте осуществления кислота представляет собой уксусную кислоту, адипиновую кислоту, бензойную кислоту, фумаровую кислоту, гликолевую кислоту, гиппуровую кислоту, молочную кислоту, малеиновую кислоту, яблочную кислоту, метансульфоновую кислоту, янтарную кислоту, серную кислоту, винную кислоту, тиоциановую кислоту или п-толуолсульфоновую кислоту.

[0006] Также в настоящем описании представлена кристаллическая ацетатная соль (1r,4r)-N¹-(5-хлор-4-(5-(циклопропилметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)циклогексан-1,4-диамина или его изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемый сольват.

[0007] Дополнительно в настоящем описании представлена кристаллическая адипатная соль (1r,4r)-N¹-(5-хлор-4-(5-(циклопропилметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)циклогексан-1,4-диамина или его изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемый сольват.

[0008] Кроме того, в настоящем описании представлена кристаллическая бензоатная соль (1r,4r)-N¹-(5-хлор-4-(5-(циклопропилметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)циклогексан-1,4-диамина или его изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемый сольват.

[0009] В настоящем описании представлена кристаллическая фумаратная соль (1r,4r)-N¹-(5-хлор-4-(5-(циклопропилметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)циклогексан-1,4-диамина или его изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемый сольват.

[0010] В настоящем описании представлена кристаллическая гликолятная соль (1r,4r)-N¹-(5-хлор-4-(5-(циклопропилметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)циклогексан-1,4-диамина или его изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемый сольват.

[0011] В настоящем описании представлена кристаллическая гиппуратная соль (1r,4r)-N¹-(5-хлор-4-(5-(циклопропилметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)циклогексан-1,4-диамина или его изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемый сольват.

[0012] В настоящем описании представлена кристаллическая лактатная соль (1r,4r)-N¹-(5-хлор-4-(5-(циклопропилметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)циклогексан-1,4-диамина или его изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемый сольват.

[0013] В настоящем описании представлена кристаллическая малеатная соль (1r,4r)-N¹-(5-хлор-4-(5-(циклопропилметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-

ил)циклогексан-1,4-диамина или его изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемый сольват.

[0014] В настоящем описании представлена кристаллическая малатная соль (1r,4r)-N¹-(5-хлор-4-(5-(циклопропилметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)циклогексан-1,4-диамина или его изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемый сольват.

[0015] В настоящем описании представлена кристаллическая мезилатная соль (1r,4r)-N¹-(5-хлор-4-(5-(циклопропилметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)циклогексан-1,4-диамина или его изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемый сольват.

[0016] В настоящем описании представлена кристаллическая сукцинатная соль (1r,4r)-N¹-(5-хлор-4-(5-(циклопропилметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)циклогексан-1,4-диамина или его изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемый сольват.

[0017] В настоящем описании представлена кристаллическая сульфатная соль (1r,4r)-N¹-(5-хлор-4-(5-(циклопропилметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)циклогексан-1,4-диамина или его изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемый сольват.

[0018] В настоящем описании представлена кристаллическая тартратная соль (1r,4r)-N¹-(5-хлор-4-(5-(циклопропилметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)циклогексан-1,4-диамина или его изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемый сольват.

[0019] В настоящем описании представлена кристаллическая тиоцианатная соль (1r,4r)-N¹-(5-хлор-4-(5-(циклопропилметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)циклогексан-1,4-диамина или его изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемый сольват.

[0020] В настоящем описании представлена кристаллическая п-толуолсульфонатная соль (1r,4r)-N¹-(5-хлор-4-(5-(циклопропилметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)циклогексан-1,4-диамина или его изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемый сольват.

[0021] В настоящем описании представлена фармацевтическая композиция, содержащая негигроскопичную кристаллическую соль (1r,4r)-N¹-(5-хлор-4-(5-(циклопропилметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)циклогексан-1,4-диамина или его изотопного варианта с кислотой; или его фармацевтически приемлемый сольват; и фармацевтически приемлемый эксципиент.

[0022] В настоящем описании предложен способ лечения, предупреждения или облегчения одного или более симптомов пролиферативного заболевания у субъекта, включающий введение субъекту негигроскопичной кристаллической соли (1r,4r)-N¹-(5-хлор-4-(5-(циклопропилметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)циклогексан-1,4-диамина или его изотопного варианта с кислотой; или его фармацевтически

приемлемого сольвата.

[0023] В настоящем описании предложен способ лечения, предупреждения или облегчения одного или более симптомов нарушения, заболевания или состояния, опосредованного казеинкиназой 1 (СК1) у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества негигроскопичной кристаллической соли (1 γ ,4 γ)-N¹-(5-хлор-4-(5-(циклопропилметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)циклогексан-1,4-диамина или его изотопного варианта с кислотой; или его фармацевтически приемлемого сольвата.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[0024] На фиг.1 представлены рентгеновские порошковые дифрактограммы двух кристаллических ацетатных солей (верхняя и средняя дифрактограммы) и одной кристаллической адипатной соли (нижняя дифрактограмма) (1 γ ,4 γ)-N¹-(5-хлор-4-(5-(циклопропилметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)циклогексан-1,4-диамина («Соединение»).

[0025] На фиг.2 представлены термограммы дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC, ДСК)/термогравиметрии (TGA, ТГА) кристаллической ацетатной соли Соединения.

[0026] На фиг.3 представлены термограммы ДСК/ТГА кристаллической адипатной соли Соединения.

[0027] На фиг.4 представлены рентгеновские порошковые дифрактограммы одной кристаллической бензоатной соли (верхняя дифрактограмма) и двух кристаллических fumarатных солей (средняя и нижняя дифрактограммы) Соединения.

[0028] На фиг.5 представлены термограммы ДСК/ТГА кристаллической бензоатной соли Соединения.

[0029] На фиг.6 представлены термограммы ДСК/ТГА кристаллической fumarатной соли Соединения.

[0030] На фиг.7 представлены рентгеновские порошковые дифрактограммы двух кристаллических гликолятных солей (верхняя и средняя дифрактограммы) и одной кристаллической лактатной соли (нижняя дифрактограмма) Соединения.

[0031] На фиг.8 представлены термограммы ДСК/ТГА кристаллической гликолятной соли Соединения.

[0032] На фиг.9 представлены термограммы ДСК/ТГА кристаллической лактатной соли Соединения.

[0033] На фиг.10 представлены рентгеновские порошковые дифрактограммы двух кристаллических гиппуратных солей (верхняя и средняя дифрактограммы) и одной кристаллической малеатной соли (нижняя дифрактограмма) Соединения.

[0034] На фиг.11 представлены термограммы ДСК/ТГА кристаллической гиппуратной соли Соединения.

[0035] На фиг.12 представлены термограммы ДСК/ТГА кристаллической малеатной соли Соединения.

[0036] На фиг.13 представлены рентгеновские порошковые дифрактограммы трех кристаллических малатных солей Соединения.

[0037] На фиг.14 представлены термограммы ДСК/ТГА кристаллической малатной соли Соединения.

[0038] На фиг.15 представлены рентгеновские порошковые дифрактограммы одной кристаллической мезилатной соли (верхняя дифрактограмма) и двух кристаллических сукцинатных солей (средняя и нижняя дифрактограммы) Соединения.

[0039] На фиг.16 представлены термограммы ДСК/ТГА кристаллической мезилатной соли Соединения.

[0040] На фиг.17 представлены термограммы ДСК/ТГА кристаллической сукцинатной соли Соединения.

[0041] На фиг.18 представлены рентгеновские порошковые дифрактограммы одной кристаллической сульфатной соли (верхняя дифрактограмма) и одной кристаллической тартратной соли (нижняя дифрактограмма) Соединения.

[0042] На фиг.19 представлены термограммы ДСК/ТГА кристаллической сульфатной соли Соединения.

[0043] На фиг.20 представлены термограммы ДСК/ТГА кристаллической тартратной соли Соединения.

[0044] На фиг.21 представлены рентгеновские порошковые дифрактограммы одной кристаллической тиоцианатной соли (верхняя дифрактограмма) и одной кристаллической тозилатной соли (нижняя дифрактограмма) Соединения.

[0045] На фиг.22 представлены термограммы ДСК/ТГА кристаллической тиоцианатной соли Соединения.

[0046] На фиг.23 представлены термограммы ДСК/ТГА кристаллической тозилатной соли Соединения.

[0047] На фиг.24 представлена рентгеновская порошковая дифрактограмма негигроскопичной кристаллической адипатной соли Соединения.

[0048] На фиг.25 представлены термограммы ДСК/ТГА негигроскопичной кристаллической адипатной соли Соединения.

[0049] На фиг.26 представлен график изотермы динамической сорбции паров (DVS, ДСП) негигроскопичной кристаллической адипатной соли Соединения.

[0050] На фиг.27 и фиг.28 представлен ^1H ЯМР спектр негигроскопичной кристаллической адипатной соли Соединения.

[0051] На фиг.29 представлена рентгеновская порошковая дифрактограмма кристаллической бензоатной соли Соединения.

[0052] На фиг.30 представлены термограммы ДСК/ТГА кристаллической бензоатной соли Соединения.

[0053] На фиг.31 представлен график изотермы ДСП кристаллической бензоатной соли Соединения.

[0054] На фиг.32 и фиг.33 представлен ^1H ЯМР спектр кристаллической бензоатной

соли Соединения.

[0055] На фиг.34 представлена рентгеновская порошковая дифрактограмма кристаллической тозилатной соли Соединения.

[0056] На фиг.35 представлена термограмма ДСК кристаллической тозилатной соли Соединения.

[0057] На фиг.36 представлен график изотермы ДСП кристаллической тозилатной соли Соединения, где символы (◆) и (■) представляют собой сорбцию и десорбцию, соответственно.

[0058] На фиг.37 представлена расширенная область ^1H ЯМР спектра кристаллической тозилатной соли Соединения.

[0059] На фиг.38 представлен график изотермы ДСП дигидрохлоридной соли Соединения.

[0060] На фиг.39 представлены термограммы ДСК/ТГА дигидрохлоридной соли Соединения.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[0061] Для облегчения понимания изобретения, изложенного в настоящем описании, ряд терминов определен ниже.

[0062] Как правило, номенклатура, используемая в настоящем описании, и лабораторные процедуры в органической химии, медицинской химии, физической химии, биохимии, биологии, фармакологии и других областях, описанных в данном документе, хорошо известны и широко применяются в данной области техники. Если не определено иное, все технические и научные термины, употребляемые в настоящем описании, как правило, имеют такое же значение, какое обычно понимается специалистом в области техники, к которой принадлежит данное изобретение.

[0063] Термин «субъект» относится к животному, включая, без ограничения, примата (например, человека), корову, свинью, овцу, козу, лошадь, собаку, кошку, кролика, крысу или мышь. Термины «субъект» и «пациент» используются в настоящем описании взаимозаменяемо в отношении, например, субъекта млекопитающего, такого как субъект-человек. В одном варианте осуществления субъект представляет собой человека.

[0064] Термины «лечить», «процесс лечения» и «лечение» подразумевают облегчение или устранение нарушения или заболевания или состояния, или одного или более симптомов, связанных с нарушением, заболеванием или состоянием; или облегчение или устранение причины (причин) самого нарушения, заболевания или состояния.

[0065] Термины «предотвращать», «предотвращение» и «профилактика» подразумевают способ отдаления срока или предотвращения появления нарушения, заболевания или состояния; и/или их сопутствующих симптомов; предотвращение появления у субъекта нарушения, заболевания или состояния; или снижение риска появления у субъекта нарушения, заболевания или состояния.

[0066] Термины «облегчение» и «процесс облегчения» относятся к ослаблению или уменьшению одного или более симптомов (например, боли) нарушения, заболевания или состояния. Эти термины также могут относиться к уменьшению побочных эффектов, связанных с активным ингредиентом. Иногда положительное воздействие, которое субъект получает от профилактического или терапевтического средства, не приводит к излечению нарушения, заболевания или состояния.

[0067] Термин «терапевтически эффективное количество» или «эффективное количество» означает количество соединения, которое при введении является достаточным для предотвращения развития или облегчения в некоторой степени одного или более симптомов нарушения, заболевания или состояния, подлежащего лечению. Термин «терапевтически эффективное количество» или «эффективное количество» также относится к количеству соединения, которое является достаточным для того, чтобы вызвать биологический или медицинский ответ биологической молекулы (например, белка, фермента, РНК или ДНК), клетки, ткани, системы, животного или человека, который ищет исследователь, ветеринар, врач или клиницист.

[0068] Термин «фармацевтически приемлемый носитель», «фармацевтически приемлемый эксципиент», «физиологически приемлемый носитель» или «физиологически приемлемый эксципиент» относится к фармацевтически приемлемому материалу, композиции или среде, таким как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, растворитель или инкапсулирующий материал. В одном варианте осуществления каждый компонент является «фармацевтически приемлемым» в смысле его совместимости с другими ингредиентами фармацевтической композиции и применимости для использования при контакте с тканью или органом субъекта (человека или животного) без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции, иммуногенности или других проблем или осложнений, в соответствии с разумным соотношением польза/риск. См., Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22nd ed.; Allen Ed.: Philadelphia, PA, 2012; 8th ed.; Sheskey et al., Eds.; The Pharmaceutical Press and the American Pharmacists Association: 2017; Handbook of Pharmaceutical Additives, 3rd ed.; Ash and Ash Eds.; Gower Publishing Company: 2007; Pharmaceutical Preformulation and Formulation, 2nd ed.; Gibson Ed.; CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2009.

[0069] Термин «примерно» или «приблизительно» означает допустимую погрешность для конкретного значения, установленную специалистами в данной области, которая частично зависит от того, как это значение измеряют или определяют. В некоторых вариантах осуществления термин «примерно» или «приблизительно» означает погрешность в пределах 1, 2, 3 или 4 стандартных отклонений. В некоторых вариантах осуществления, термин «примерно» или «приблизительно» означает в пределах 50%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5% или 0,05% от заданного значения или диапазона.

[0070] Термин «изотопно-обогащенный» относится к соединению, которое содержит неприродные пропорции изотопа в одном или более атомах, составляющих

такое соединение. В некоторых вариантах осуществления изотопно-обогащенное соединение содержит неприродные пропорции одного или более изотопов, включая, без ограничения, следующие: водород (^1H), дейтерий (^2H), тритий (^3H), углерод-11 (^{11}C), углерод-12 (^{12}C), углерод-13 (^{13}C), углерод-14 (^{14}C), азот-13 (^{13}N), азот-14 (^{14}N), азот-15 (^{15}N), кислород-14 (^{14}O), кислород-15 (^{15}O), кислород-16 (^{16}O), кислород-17 (^{17}O), кислород-18 (^{18}O), фтор-17 (^{17}F), фтор-18 (^{18}F), фосфор-31 (^{31}P), фосфор-32 (^{32}P), фосфор-33 (^{33}P), сера-32 (^{32}S), сера-33 (^{33}S), сера-34 (^{34}S), сера-35 (^{35}S), сера-36 (^{36}S), хлор-35 (^{35}Cl), хлор-36 (^{36}Cl), хлор-37 (^{37}Cl), бром-79 (^{79}Br), бром-81 (^{81}Br), йод-123 (^{123}I), йод-125 (^{125}I), йод-127 (^{127}I), йод-129 (^{129}I) и йод-131 (^{131}I). В некоторых вариантах осуществления изотопно-обогащенное соединение находится в стабильной форме, то есть является нерадиоактивным. В некоторых вариантах осуществления изотопно-обогащенное соединение содержит неприродные пропорции одного или более изотопов, включая, без ограничения, следующие: водород (^1H), дейтерий (^2H), углерод-12 (^{12}C), углерод-13 (^{13}C), азот-14 (^{14}N), азот-15 (^{15}N), кислород-16 (^{16}O), кислород-17 (^{17}O), кислород-18 (^{18}O), фтор-17 (^{17}F), фосфор-31 (^{31}P), сера-32 (^{32}S), сера-33 (^{33}S), сера-34 (^{34}S), сера-36 (^{36}S), хлор-35 (^{35}Cl), хлор-37 (^{37}Cl), бром-79 (^{79}Br), бром-81 (^{81}Br) и йод-127 (^{127}I). В некоторых вариантах осуществления изотопно-обогащенное соединение находится в нестабильной форме, то есть является радиоактивным. В некоторых вариантах осуществления изотопно-обогащенное соединение содержит неприродные пропорции одного или более изотопов, включая, без ограничения, следующие: тритий (^3H), углерод-11 (^{11}C), углерод-14 (^{14}C), азот-13 (^{13}N), кислород-14 (^{14}O), кислород-15 (^{15}O), фтор-18 (^{18}F), фосфор-32 (^{32}P), фосфор-33 (^{33}P), сера-35 (^{35}S), хлор-36 (^{36}Cl), йод-123 (^{123}I), йод-125 (^{125}I), йод-129 (^{129}I) и йод-131 (^{131}I). Следует понимать, что в соединении, представленном в настоящем описании, любой водород, например, может быть ^2H , или любой углерод может быть, например, ^{13}C , или любой азот может быть, например, ^{15}N , или любой кислород может быть, например, ^{18}O , если это возможно в соответствии с суждением специалиста в данной области техники.

[0071] Термин «изотопное обогащение» относится к проценту включения менее распространенного изотопа (например, D для дейтерия или водорода-2) элемента в данном положении в молекуле вместо более распространенного изотопа (например, ^1H для протия или водорода-1) элемента. В настоящем описании, когда атом в определенном положении в молекуле обозначается как конкретный менее распространенный изотоп, имеется в виду, что содержание этого изотопа в этом положении существенно больше, чем его природное содержание.

[0072] Термин «коэффициент изотопного обогащения» относится к соотношению между содержанием изотопов в изотопно-обогащенном соединении и природным содержанием определенного изотопа.

[0073] Термин «водород» или символ «H» относится к составу встречающихся в природе изотопов водорода, которые включают протий (^1H), дейтерий (^2H или D) и тритий (^3H) в их природных количествах. Протий является наиболее распространенным изотопом водорода с природным содержанием более 99,98%. Дейтерий является менее

распространенным изотопом водорода, имеющим природное содержание примерно 0,0156%.

[0074] Термин «обогащение дейтерием» относится к проценту включения дейтерия в данном положении в молекуле вместо водорода. Например, обогащение дейтерием 1% в данном положении означает, что 1% молекул в данном образце содержат дейтерий в указанном положении. Поскольку встречающееся в природе распространение дейтерия составляет примерно 0,0156% в среднем, обогащение дейтерием в любом положении в соединении, синтезированном с применением необогащенных исходных материалов, составляет примерно 0,0156% в среднем. В настоящем описании, когда определенное положение в изотопно-обогащенном соединении обозначается как содержащее дейтерий, подразумевается, что содержание дейтерия в этом положении в соединении существенно превышает его природное содержание (0,0156%).

[0075] Термин «углерод» или символ «C» относится к составу встречающихся в природе изотопов углерода, которые включают углерод-12 (^{12}C) и углерод-13 (^{13}C) в их природных количествах. Углерод-12 является наиболее распространенным изотопом углерода с природным содержанием более 98,89%. Углерод-13 является менее распространенным изотопом углерода, имеющим природное содержание примерно 1,11%.

[0076] Термин «обогащение углеродом-13» или «обогащение ^{13}C » относится к проценту включения углерода-13 в данном положении в молекуле вместо углерода. Например, обогащение углеродом-13 10% в данном положении означает, что 10% молекул в данном образце содержат углерод-13 в указанном положении. Поскольку встречающееся в природе распространение углерода-13 составляет примерно 1,11% в среднем, обогащение углеродом-13 в любом положении в соединении, синтезированном с применением необогащенных исходных материалов, составляет примерно 1,11% в среднем. В настоящем описании, когда определенное положение в изотопно-обогащенном соединении обозначается как имеющее углерод-13, подразумевается, что содержание углерода-13 в этом положении в соединении существенно превышает его природное содержание (1,11%).

[0077] Термины «по существу чистый» и «по существу однородный» означают достаточно однородный для того, чтобы показать отсутствие легко обнаруживаемых примесей, как определяется стандартными аналитическими методами, применяемыми специалистом в области техники, включая, без ограничения, тонкослойную хроматографию (ТСХ), гель-электрофорез, высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ), газовую хроматографию (ГХ), ядерный магнитный резонанс (ЯМР) и масс-спектрометрию (МС); или достаточно чистый для того, чтобы дальнейшая очистка не смогла бы заметно изменить физические, химические, биологические и/или фармакологические свойства, например, ферментную или биологическую активность вещества. В некоторых вариантах осуществления «по существу чистый» или «по существу однородный» относится к совокупности молекул, в которой по меньшей мере примерно 50%, по меньшей мере примерно 70%, по меньшей мере примерно 80%, по

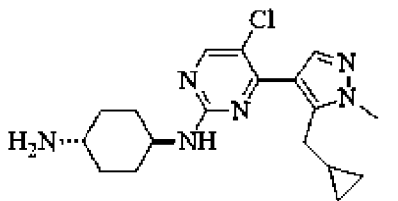
меньшей мере примерно 90%, по меньшей мере примерно 95%, по меньшей мере примерно 98%, по меньшей мере примерно 99% или по меньшей мере примерно 99,5% по массе молекул представляют собой одно соединение, включая один энантиомер, рацемическую смесь или смесь энантиомеров, как определяется стандартными аналитическими способами. В настоящем описании, когда атом в определенном положении в изотопно-обогащенной молекуле обозначен как определенный менее распространенный изотоп, молекула, которая содержит отличный от указанного изотоп в указанном положении, является примесью по отношению к изотопно-обогащенному соединению. Так, для дейтерированного соединения, которое имеет атом в определенном положении, обозначенный как дейтерий, соединение, которое содержит протий в том же положении, является примесью.

[0078] Термин «сольват» относится к комплексу или агрегату, образованному одной или более молекулами растворенного вещества, например, соединения, представленного в настоящем описании, и одной или более молекулами растворителя, которые присутствуют в стехиометрических или нестехиометрических количествах. Подходящие растворители включают, без ограничения, воду, метанол, этанол, *n*-пропанол, изопропанол, ацетон, уксусную кислоту и гексан. В некоторых вариантах осуществления растворитель является фармацевтически приемлемым. В одном варианте осуществления комплекс или агрегат находится в кристаллической форме. В другом варианте осуществления комплекс или агрегат находится в некристаллической форме. Там, где растворителем является вода, сольват представляет собой гидрат. Примеры гидратов включают, без ограничения, полугидрат, моногидрат, дигидрат, тригидрат, тетрагидрат и пентагидрат.

[0079] Выражение «негигроскопичная кристаллическая соль Соединения или его изотопного варианта с кислотой; или его фармацевтически приемлемый сольват» имеет такое же значение, что и выражение «(i) негигроскопичная кристаллическая соль Соединения с кислотой; (ii) негигроскопичная кристаллическая соль фармацевтически приемлемого сольвата Соединения с кислотой; или (iii) негигроскопичная кристаллическая соль кислоты с изотопным вариантом Соединения; или (iv) негигроскопичная кристаллическая соль фармацевтически приемлемого сольвата кислоты с изотопным вариантом Соединения».

Негигроскопичные кристаллические соли Соединения

[0080] Соединение (1*r*,4*r*)-*N*¹-(5-хлор-4-(5-(циклопропилметил)-1-метил-1*H*-пирозол-4-ил)пиримидин-2-ил)циклогексан-1,4-диамин имеет структуру:



[0081] Соединение представляет собой ингибитор CK1 α , CDK7 и CDK9. Minzel et

al., Cell **2018**, 175, 1-15. Соединение может быть получено в соответствии с методиками, описанными в Minzel et al., Cell **2018**, 175, 1-15; или публикации патента США № 2018/0214447 A1; содержание каждого из которых включено в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме.

[0082] В одном варианте осуществления, в настоящем описании представлена негигроскопичная кристаллическая соль (1r,4r)-N¹-(5-хлор-4-(5-(циклопропилметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)циклогексан-1,4-диамина или его изотопного варианта с кислотой; или его фармацевтически приемлемый сольват.

[0083] В некоторых вариантах осуществления молярное отношение Соединения к кислоте в представленной здесь кристаллической соли находится в диапазоне от примерно 0,5 до примерно 3 или от примерно 0,5 до примерно 2,5. В некоторых вариантах осуществления молярное отношение Соединения к кислоте в кристаллической соли, представленной в настоящем описании, составляет примерно 0,5, примерно 0,6, примерно 0,7, примерно 0,8, примерно 0,9, примерно 1, примерно 1,1, примерно 1,2, примерно 1,4, примерно 1,5, примерно 1,6, примерно 1,8, примерно 2, примерно 2,2, примерно 2,4, примерно 2,6, примерно 2,8 или примерно 3. В некоторых вариантах осуществления молярное отношение Соединения к кислоте в кристаллической соли, представленной в настоящем описании, составляет примерно 1. В некоторых вариантах осуществления молярное отношение Соединения к кислоте в кристаллической соли, представленной в настоящем описании, составляет примерно 2.

[0084] В некоторых вариантах осуществления кислота представляет собой уксусную кислоту, адипиновую кислоту, бензойную кислоту, фумаровую кислоту, гликолевую кислоту, гиппуровую кислоту, молочную кислоту, малеиновую кислоту, яблочную кислоту, метансульфоновую кислоту, янтарную кислоту, серную кислоту, винную кислоту, тиоциановую кислоту или п-толуолсульфоновую кислоту. В некоторых вариантах осуществления кислота представляет собой адипиновую кислоту, бензойную кислоту или п-толуолсульфоновую кислоту. В некоторых вариантах осуществления кислота представляет собой адипиновую кислоту. В некоторых вариантах осуществления кислота представляет собой бензойную кислоту. В некоторых вариантах осуществления кислота представляет собой п-толуолсульфоновую кислоту.

[0085] В некоторых вариантах осуществления негигроскопичная кристаллическая соль, представленная в данном описании, имеет растворимость не более 10 мг/мл, не более 5 мг/мл или не более 2 мг/мл в воде при 25°C.

[0086] В некоторых вариантах осуществления негигроскопичная кристаллическая соль, представленная в данном описании, имеет не более 5%, не более 4%, не более 3%, не более 2% или не более 1% увеличения веса от 5% до 95% относительной влажности (RH) при 25°C. В некоторых вариантах осуществления негигроскопичная кристаллическая соль, представленная в данном описании, имеет не более 5% увеличения веса от 5% до 95% RH при 25°C. В некоторых вариантах осуществления негигроскопичная кристаллическая соль, представленная в данном описании, имеет не более 4% увеличения

веса от 5% до 95% RH при 25°C. В некоторых вариантах осуществления негигроскопичная кристаллическая соль, представленная в данном описании, имеет не более 3% увеличения веса от 5% до 95% RH при 25°C. В некоторых вариантах осуществления негигроскопичная кристаллическая соль, представленная в данном описании, имеет не более 2% увеличения веса от 5% до 95% RH при 25°C. В некоторых вариантах осуществления негигроскопичная кристаллическая соль, представленная в данном описании, имеет не более 1% увеличения веса от 5% до 95% RH при 25°C.

[0087] В другом варианте осуществления, в настоящем описании представлена кристаллическая ацетатная соль (1r,4r)-N¹-(5-хлор-4-(5-(циклопропилметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)циклогексан-1,4-диамина или его изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемый сольват.

[0088] В некоторых вариантах осуществления молярное отношение Соединения к уксусной кислоте в представленной здесь кристаллической ацетатной соли находится в диапазоне от примерно 0,5 до примерно 3 или от примерно 0,5 до примерно 2,5. В некоторых вариантах осуществления молярное отношение Соединения к уксусной кислоте в кристаллической ацетатной соли, представленной в настоящем описании, составляет примерно 0,5, примерно 0,6, примерно 0,7, примерно 0,8, примерно 0,9, примерно 1, примерно 1,1, примерно 1,2, примерно 1,4, примерно 1,5, примерно 1,6, примерно 1,8, примерно 2, примерно 2,2, примерно 2,4, примерно 2,6, примерно 2,8 или примерно 3. В некоторых вариантах осуществления молярное отношение Соединения к уксусной кислоте в кристаллической ацетатной соли, представленной в настоящем описании, составляет примерно 1. В некоторых вариантах осуществления молярное отношение Соединения к уксусной кислоте в кристаллической ацетатной соли, представленной в настоящем описании, составляет примерно 2.

[0089] В одном варианте осуществления кристаллическая ацетатная соль, представленная в настоящем описании, содержит примерно один молярный эквивалент Соединения и примерно один молярный эквивалент уксусной кислоты. В другом варианте осуществления кристаллическая ацетатная соль, представленная в настоящем описании, содержит примерно один молярный эквивалент Соединения и примерно два молярных эквивалента уксусной кислоты. В некоторых вариантах осуществления молярное отношение Соединения к уксусной кислоте в кристаллической ацетатной соли, представленной в настоящем описании, определяется с помощью ¹H ЯМР-спектроскопии. В некоторых вариантах осуществления молярное отношение Соединения к уксусной кислоте в кристаллической ацетатной соли, представленной в настоящем описании, определяется с помощью элементного анализа.

[0090] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая ацетатная соль, представленная в данном описании, имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, по существу как показано на фиг.1 (верхняя дифрактограмма). В некоторых вариантах осуществления кристаллическая ацетатная соль, представленная в данном описании, имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, по существу как показано на фиг.1

(средняя дифрактограмма).

[0091] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая ацетатная соль, представленная в данном описании, имеет термограмму ДСК, содержащую эндотермический пик при примерно 190°C . В некоторых вариантах осуществления кристаллическая ацетатная соль, представленная в данном описании, имеет термограмму ДСК, содержащую эндотермический пик при $190\pm 3^{\circ}\text{C}$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая ацетатная соль, представленная в данном описании, имеет термограмму ДСК, по существу как показано на фиг.2. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая ацетатная соль, представленная в данном описании, имеет температуру плавления примерно 190°C .

[0092] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая ацетатная соль, представленная в данном описании, имеет термогравиметрическую (ТГА) термограмму, показывающую потерю веса примерно 2% от комнатной температуры до 125°C . В некоторых вариантах осуществления кристаллическая ацетатная соль, представленная в данном описании, имеет термограмму ТГА, показывающую потерю веса примерно 12% в диапазоне от 125°C до 195°C . В некоторых вариантах осуществления кристаллическая ацетатная соль, представленная в данном описании, имеет термограмму ТГА, по существу как показано на фиг.2.

[0093] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая ацетатная соль, представленная в данном описании, является сольватированной. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая ацетатная соль, представленная в данном описании, представляет собой ацетоновый сольват. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая ацетатная соль, представленная в данном описании, представляет собой гидрат.

[0094] В еще одном варианте осуществления, в настоящем описании представлена кристаллическая адипатная соль (1r,4r)-N¹-(5-хлор-4-(5-(циклопропилметил)-1-метил-1H-пирозол-4-ил)пиримидин-2-ил)циклогексан-1,4-диамина или его изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемый сольват.

[0095] В некоторых вариантах осуществления молярное отношение Соединения к адипиновой кислоте в представленной здесь кристаллической адипатной соли находится в диапазоне от примерно 0,25 до примерно 1,5 или от примерно 0,5 до примерно 1. В некоторых вариантах осуществления молярное отношение Соединения к адипиновой кислоте в кристаллической адипатной соли, представленной в настоящем описании, составляет примерно 0,25, примерно 0,3, примерно 0,4, примерно 0,5, примерно 0,6, примерно 0,7, примерно 0,8, примерно 0,9, примерно 1, примерно 1,1, примерно 1,2, примерно 1,3, примерно 1,4 или примерно 1,5. В некоторых вариантах осуществления молярное отношение Соединения к адипиновой кислоте в кристаллической адипатной соли, представленной в настоящем описании, составляет примерно 0,5. В некоторых вариантах осуществления молярное отношение Соединения к адипиновой кислоте в кристаллической адипатной соли, представленной в настоящем описании, составляет

примерно 1.

[0096] В одном варианте осуществления кристаллическая адипатная соль, представленная в настоящем описании, содержит примерно два молярных эквивалента Соединения и примерно один молярный эквивалент адипиновой кислоты. В одном варианте осуществления кристаллическая адипатная соль, представленная в настоящем описании, содержит примерно один молярный эквивалент Соединения и примерно один молярный эквивалент адипиновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления молярное отношение Соединения к адипиновой кислоте в кристаллической адипатной соли, представленной в настоящем описании, определяется с помощью ^1H ЯМР-спектроскопии. В некоторых вариантах осуществления молярное отношение Соединения к адипиновой кислоте в кристаллической адипатной соли, представленной в настоящем описании, определяется с помощью элементного анализа.

[0097] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая адипатная соль, представленная в данном описании, имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, по существу как показано на фиг.24.

[0098] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая адипатная соль, представленная в данном описании, имеет термограмму ДСК, содержащую эндотермический пик при примерно 164°C . В некоторых вариантах осуществления кристаллическая адипатная соль, представленная в данном описании, имеет термограмму ДСК, содержащую эндотермический пик при $164\pm 3^\circ\text{C}$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая адипатная соль, представленная в данном описании, имеет термограмму ДСК, содержащую эндотермический пик при примерно 175°C . В некоторых вариантах осуществления кристаллическая адипатная соль, представленная в данном описании, имеет термограмму ДСК, содержащую эндотермический пик при $175\pm 3^\circ\text{C}$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая адипатная соль, представленная в данном описании, имеет термограмму ДСК, по существу как показано на фиг.25. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая адипатная соль, представленная в данном описании, имеет температуру плавления примерно 164°C .

[0099] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая адипатная соль, представленная в данном описании, имеет термограмму ТГА, показывающую потерю веса примерно 0,3% от комнатной температуры до 150°C . В некоторых вариантах осуществления кристаллическая адипатная соль, представленная в данном описании, имеет термограмму ТГА, по существу как показано на фиг.25.

[00100] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая адипатная соль, представленная в данном описании, имеет график изотермы динамической сорбции паров (ДСП), показывающий потерю веса примерно 0,05% при сушке при 5% RH. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая адипатная соль, представленная в данном описании, имеет график изотермы ДСП, показывающий увеличение веса примерно 1% от 5% до 95% RH. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая адипатная соль, представленная в данном описании, имеет график изотермы ДСП, показывающий потерю

веса примерно 1% от 95% до 5% RH. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая адипатная соль, представленная в данном описании, имеет график изотермы ДСП, по существу как показано на фиг.26.

[00101] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая адипатная соль, представленная в данном описании, имеет не более 5%, не более 4%, не более 3%, не более 2% или не более 1% увеличения веса от 5% до 95% относительной влажности (RH) при 25°C. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая адипатная соль, представленная в данном описании, имеет не более 5% увеличения веса от 5% до 95% RH при 25°C. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая адипатная соль, представленная в данном описании, имеет не более 4% увеличения веса от 5% до 95% RH при 25°C. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая адипатная соль, представленная в данном описании, имеет не более 3% увеличения веса от 5% до 95% RH при 25°C. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая адипатная соль, представленная в данном описании, имеет не более 2% увеличения веса от 5% до 95% RH при 25°C. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая адипатная соль, представленная в данном описании, имеет не более 1% увеличения веса от 5% до 95% RH при 25°C.

[00102] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая адипатная соль, представленная в данном описании, является несольватированной. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая адипатная соль имеет растворимость примерно 15 мг/мл в воде при 25°C.

[00103] В еще одном варианте осуществления, в настоящем описании представлена кристаллическая бензоатная соль (1r,4r)-N¹-(5-хлор-4-(5-(циклопропилметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)циклогексан-1,4-диамина или его изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемый сольват.

[00104] В некоторых вариантах осуществления молярное отношение Соединения к бензойной кислоте в представленной здесь кристаллической бензоатной соли находится в диапазоне от примерно 0,5 до примерно 3 или от примерно 0,5 до примерно 2,5. В некоторых вариантах осуществления молярное отношение Соединения к бензойной кислоте в кристаллической бензоатной соли, представленной в настоящем описании, составляет примерно 0,5, примерно 0,6, примерно 0,7, примерно 0,8, примерно 0,9, примерно 1, примерно 1,1, примерно 1,2, примерно 1,4, примерно 1,5, примерно 1,6, примерно 1,8, примерно 2, примерно 2,2, примерно 2,4, примерно 2,6, примерно 2,8 или примерно 3. В некоторых вариантах осуществления молярное отношение Соединения к бензойной кислоте в кристаллической бензоатной соли, представленной в настоящем описании, составляет примерно 1. В некоторых вариантах осуществления молярное отношение Соединения к бензойной кислоте в кристаллической бензоатной соли, представленной в настоящем описании, составляет примерно 2.

[00105] В одном варианте осуществления кристаллическая бензоатная соль, представленная в настоящем описании, содержит примерно один молярный эквивалент

Соединения и примерно один молярный эквивалент бензойной кислоты. В другом варианте осуществления кристаллическая бензоатная соль, представленная в настоящем описании, содержит примерно один молярный эквивалент Соединения и примерно два молярных эквивалента бензойной кислоты. В некоторых вариантах осуществления молярное отношение Соединения к бензойной кислоте в кристаллической бензоатной соли, представленной в настоящем описании, определяется с помощью ^1H ЯМР-спектроскопии. В некоторых вариантах осуществления молярное отношение Соединения к бензойной кислоте в кристаллической бензоатной соли, представленной в настоящем описании, определяется с помощью элементного анализа.

[00106] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая бензоатная соль, представленная в данном описании, имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, по существу как показано на фиг.29.

[00107] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая бензоатная соль, представленная в данном описании, имеет термограмму ДСК, содержащую эндотермический пик при примерно 229°C . В некоторых вариантах осуществления кристаллическая бензоатная соль, представленная в данном описании, имеет термограмму ДСК, содержащую эндотермический пик при $229\pm 3^\circ\text{C}$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая бензоатная соль, представленная в данном описании, имеет термограмму ДСК, по существу как показано на фиг.30.

[00108] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая бензоатная соль, представленная в данном описании, имеет термограмму ТГА, показывающую потерю веса примерно 1% от комнатной температуры до 175°C . В некоторых вариантах осуществления кристаллическая бензоатная соль, представленная в данном описании, имеет термограмму ТГА, по существу как показано на фиг.30.

[00109] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая бензоатная соль, представленная в данном описании, имеет график изотермы ДСП, показывающий потерю веса примерно 0,02% при сушке при 5% RH. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая бензоатная соль, представленная в данном описании, имеет график изотермы ДСП, показывающий увеличение веса примерно 1,2% от 5% до 95% RH. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая бензоатная соль, представленная в данном описании, имеет график изотермы ДСП, показывающий потерю веса примерно 1,3% от 95% до 5% RH. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая бензоатная соль, представленная в данном описании, имеет график изотермы ДСП, по существу как показано на фиг.31.

[00110] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая бензоатная соль, представленная в данном описании, имеет не более 5%, не более 4%, не более 3%, не более 2% или не более 1% увеличения веса при относительной влажности (RH) от 5% до 95% при 25°C . В некоторых вариантах осуществления кристаллическая бензоатная соль, представленная в данном описании, имеет не более 5% увеличения веса от 5% до 95% RH при 25°C . В некоторых вариантах осуществления кристаллическая бензоатная соль,

представленная в данном описании, имеет не более 4% увеличения веса от 5% до 95% RH при 25°C. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая бензоатная соль, представленная в данном описании, имеет не более 3% увеличения веса от 5% до 95% RH при 25°C. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая бензоатная соль, представленная в данном описании, имеет не более 2% увеличения веса от 5% до 95% RH при 25°C. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая бензоатная соль, представленная в данном описании, имеет не более 1% увеличения веса от 5% до 95% RH при 25°C.

[00111] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая бензоатная соль, представленная в данном описании, является несольватированной. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая бензоатная соль имеет растворимость не более 1 мг/мл в воде при 25°C.

[00112] В еще одном варианте осуществления, в настоящем описании представлена кристаллическая фумаратная соль (1r,4r)-N¹-(5-хлор-4-(5-(циклопропилметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)циклогексан-1,4-диамина или его изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемый сольват.

[00113] В некоторых вариантах осуществления молярное отношение Соединения к фумаровой кислоте в представленной здесь кристаллической фумаратной соли находится в диапазоне от примерно 0,25 до примерно 1,5 или от примерно 0,5 до примерно 1. В некоторых вариантах осуществления молярное отношение Соединения к фумаровой кислоте в кристаллической фумаратной соли, представленной в настоящем описании, составляет примерно 0,25, примерно 0,3, примерно 0,4, примерно 0,5, примерно 0,6, примерно 0,7, примерно 0,8, примерно 0,9, примерно 1, примерно 1,1, примерно 1,2, примерно 1,3, примерно 1,4 или примерно 1,5. В некоторых вариантах осуществления молярное отношение Соединения к фумаровой кислоте в кристаллической фумаратной соли, представленной в настоящем описании, составляет примерно 0,5. В некоторых вариантах осуществления молярное отношение Соединения к фумаровой кислоте в кристаллической фумаратной соли, представленной в настоящем описании, составляет примерно 1.

[00114] В одном варианте осуществления кристаллическая фумаратная соль, представленная в настоящем описании, содержит примерно два молярных эквивалента Соединения и примерно один молярный эквивалент фумаровой кислоты. В другом варианте осуществления кристаллическая фумаратная соль, представленная в настоящем описании, содержит примерно один молярный эквивалент Соединения и примерно один молярный эквивалент фумаровой кислоты. В некоторых вариантах осуществления молярное отношение Соединения к фумаровой кислоте в кристаллической фумаратной соли, представленной в настоящем описании, определяется с помощью ¹H ЯМР-спектроскопии. В некоторых вариантах осуществления молярное отношение Соединения к фумаровой кислоте в кристаллической фумаратной соли, представленной в настоящем описании, определяется с помощью элементного анализа.

[00115] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая фумаратная соль, представленная в данном описании, имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, по существу как показано на фиг.4 (средняя дифрактограмма). В некоторых вариантах осуществления кристаллическая фумаратная соль, представленная в данном описании, имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, по существу как показано на фиг.4 (нижняя дифрактограмма).

[00116] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая фумаратная соль, представленная в данном описании, имеет термограмму ДСК, содержащую эндотермический пик при примерно 147°C. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая фумаратная соль, представленная в данном описании, имеет термограмму ДСК, содержащую эндотермический пик при 147±3°C. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая фумаратная соль, представленная в данном описании, имеет термограмму ДСК, по существу как показано на фиг.6.

[00117] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая фумаратная соль, представленная в данном описании, имеет термограмму ТГА, показывающую потерю веса примерно 2% от комнатной температуры до 160°C. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая фумаратная соль, представленная в данном описании, имеет термограмму ТГА, по существу как показано на фиг.6.

[00118] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая фумаратная соль, представленная в данном описании, является сольватированной. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая фумаратная соль, представленная в данном описании, представляет собой ацетоновый сольват. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая фумаратная соль, представленная в данном описании, представляет собой гидрат.

[00119] В еще одном варианте осуществления, в настоящем описании представлена кристаллическая гликолятная соль (1r,4r)-N¹-(5-хлор-4-(5-(циклопропилметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)циклогексан-1,4-диамина или его изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемый сольват.

[00120] В некоторых вариантах осуществления молярное отношение Соединения к гликолевой кислоте в представленной здесь кристаллической гликолятной соли находится в диапазоне от примерно 0,5 до примерно 3 или от примерно 0,5 до примерно 2,5. В некоторых вариантах осуществления молярное отношение Соединения к гликолевой кислоте в кристаллической гликолятной соли, представленной в настоящем описании, составляет примерно 0,5, примерно 0,6, примерно 0,7, примерно 0,8, примерно 0,9, примерно 1, примерно 1,1, примерно 1,2, примерно 1,4, примерно 1,5, примерно 1,6, примерно 1,8, примерно 2, примерно 2,2, примерно 2,4, примерно 2,6, примерно 2,8 или примерно 3. В некоторых вариантах осуществления молярное отношение Соединения к гликолевой кислоте в кристаллической гликолятной соли, представленной в настоящем описании, составляет примерно 1. В некоторых вариантах осуществления молярное отношение Соединения к гликолевой кислоте в кристаллической гликолятной соли,

представленной в настоящем описании, составляет примерно 2.

[00121] В одном варианте осуществления кристаллическая гликолятная соль, представленная в настоящем описании, содержит примерно один молярный эквивалент Соединения и примерно один молярный эквивалент гликолевой кислоты. В другом варианте осуществления кристаллическая гликолятная соль, представленная в настоящем описании, содержит примерно один молярный эквивалент Соединения и примерно два молярных эквивалента гликолевой кислоты. В некоторых вариантах осуществления молярное отношение Соединения к гликолевой кислоте в кристаллической гликолятной соли, представленной в настоящем описании, определяется с помощью ^1H ЯМР-спектроскопии. В некоторых вариантах осуществления молярное отношение Соединения к гликолевой кислоте в кристаллической гликолятной соли, представленной в настоящем описании, определяется с помощью элементного анализа.

[00122] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая гликолятная соль, представленная в данном описании, имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, по существу как показано на фиг.7 (верхняя дифрактограмма). В некоторых вариантах осуществления кристаллическая гликолятная соль, представленная в данном описании, имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, по существу как показано на фиг.7 (средняя дифрактограмма).

[00123] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая гликолятная соль, представленная в данном описании, имеет термограмму ДСК, содержащую эндотермический пик при примерно 107°C . В некоторых вариантах осуществления кристаллическая гликолятная соль, представленная в данном описании, имеет термограмму ДСК, содержащую эндотермический пик при $107\pm 3^\circ\text{C}$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая гликолятная соль, представленная в данном описании, имеет термограмму ДСК, содержащую эндотермический пик при примерно 168°C . В некоторых вариантах осуществления кристаллическая гликолятная соль, представленная в данном описании, имеет термограмму ДСК, содержащую эндотермический пик при $168\pm 3^\circ\text{C}$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая гликолятная соль, представленная в данном описании, имеет термограмму ДСК, содержащую эндотермический пик при примерно 190°C . В некоторых вариантах осуществления кристаллическая гликолятная соль, представленная в данном описании, имеет термограмму ДСК, содержащую эндотермический пик при $190\pm 3^\circ\text{C}$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая гликолятная соль, представленная в данном описании, имеет термограмму ДСК, содержащую экзотермический пик при примерно 134°C . В некоторых вариантах осуществления кристаллическая гликолятная соль, представленная в данном описании, имеет термограмму ДСК, содержащую экзотермический пик при $134\pm 3^\circ\text{C}$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая гликолятная соль, представленная в данном описании, имеет термограмму ДСК, по существу как показано на фиг.8. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая гликолятная соль, представленная в данном описании,

имеет температуру плавления примерно 190°C.

[00124] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая гликолятная соль, представленная в данном описании, имеет термограмму ТГА, показывающую потерю веса примерно 1,5% от комнатной температуры до 150°C. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая гликолятная соль, представленная в данном описании, имеет термограмму ТГА, показывающую потерю веса примерно 9% от 150°C до 200°C. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая гликолятная соль, представленная в данном описании, имеет термограмму ТГА, по существу как показано на фиг.8.

[00125] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая гликолятная соль, представленная в данном описании, является сольватированной. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая гликолятная соль, представленная в данном описании, представляет собой ацетоновый сольват. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая гликолятная соль, представленная в данном описании, представляет собой гидрат.

[00126] В еще одном варианте осуществления, в настоящем описании представлена кристаллическая лактатная соль (1r,4r)-N¹-(5-хлор-4-(5-(циклопропилметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)циклогексан-1,4-диамина или его изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемый сольват.

[00127] В некоторых вариантах осуществления молярное отношение Соединения к молочной кислоте в представленной здесь кристаллической лактатной соли находится в диапазоне от примерно 0,5 до примерно 3 или от примерно 0,5 до примерно 2,5. В некоторых вариантах осуществления молярное отношение Соединения к молочной кислоте в кристаллической лактатной соли, представленной в настоящем описании, составляет примерно 0,5, примерно 0,6, примерно 0,7, примерно 0,8, примерно 0,9, примерно 1, примерно 1,1, примерно 1,2, примерно 1,4, примерно 1,5, примерно 1,6, примерно 1,8, примерно 2, примерно 2,2, примерно 2,4, примерно 2,6, примерно 2,8 или примерно 3. В некоторых вариантах осуществления молярное отношение Соединения к молочной кислоте в кристаллической лактатной соли, представленной в настоящем описании, составляет примерно 1. В некоторых вариантах осуществления молярное отношение Соединения к молочной кислоте в кристаллической лактатной соли, представленной в настоящем описании, составляет примерно 2.

[00128] В одном варианте осуществления кристаллическая лактатная соль, представленная в настоящем описании, содержит примерно один молярный эквивалент Соединения и примерно один молярный эквивалент молочной кислоты. В другом варианте осуществления кристаллическая лактатная соль, представленная в настоящем описании, содержит примерно один молярный эквивалент Соединения и примерно два молярных эквивалента молочной кислоты. В некоторых вариантах осуществления молярное отношение Соединения к молочной кислоте в кристаллической лактатной соли, представленной в настоящем описании, определяется с помощью ¹H ЯМР-спектроскопии. В некоторых вариантах осуществления молярное отношение Соединения к молочной

кислоте в кристаллической лактатной соли, представленной в настоящем описании, определяется с помощью элементного анализа.

[00129] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая лактатная соль, представленная в данном описании, имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, по существу как показано на фиг.7 (нижняя дифрактограмма).

[00130] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая лактатная соль, представленная в данном описании, имеет термограмму ДСК, содержащую эндотермический пик при примерно 165°C. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая лактатная соль, представленная в данном описании, имеет термограмму ДСК, содержащую эндотермический пик при 165±3°C. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая лактатная соль, представленная в данном описании, имеет термограмму ДСК, содержащую эндотермический пик при примерно 179°C. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая лактатная соль, представленная в данном описании, имеет термограмму ДСК, содержащую эндотермический пик при 179±3°C. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая лактатная соль, представленная в данном описании, имеет термограмму ДСК, по существу как показано на фиг.9. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая лактатная соль, представленная в данном описании, имеет температуру плавления примерно 179°C.

[00131] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая лактатная соль, представленная в данном описании, имеет термограмму ТГА, показывающую потерю веса примерно 6% от комнатной температуры до 150°C. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая лактатная соль, представленная в данном описании, имеет термограмму ТГА, показывающую потерю веса примерно 8,5% от 150°C до 180°C. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая лактатная соль, представленная в данном описании, имеет термограмму ТГА, по существу как показано на фиг.9.

[00132] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая лактатная соль, представленная в данном описании, является сольватированной. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая лактатная соль, представленная в данном описании, представляет собой этанольный сольват. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая лактатная соль, представленная в данном описании, представляет собой гексановый сольват. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая лактатная соль, представленная в данном описании, представляет собой гидрат.

[00133] В еще одном варианте осуществления, в настоящем описании представлена кристаллическая гиппуратная соль (1г,4г)-N¹-(5-хлор-4-(5-(циклопропилметил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)циклогексан-1,4-диамина или его изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемый сольват.

[00134] В некоторых вариантах осуществления молярное отношение Соединения к гиппуровой кислоте в представленной здесь кристаллической гиппуратной соли находится в диапазоне от примерно 0,5 до примерно 3 или от примерно 0,5 до примерно 2,5. В некоторых вариантах осуществления молярное отношение Соединения к

гиппуровой кислоте в кристаллической гиппуратной соли, представленной в настоящем описании, составляет примерно 0,5, примерно 0,6, примерно 0,7, примерно 0,8, примерно 0,9, примерно 1, примерно 1,1, примерно 1,2, примерно 1,4, примерно 1,5, примерно 1,6, примерно 1,8, примерно 2, примерно 2,2, примерно 2,4, примерно 2,6, примерно 2,8 или примерно 3. В некоторых вариантах осуществления молярное отношение Соединения к гиппуровой кислоте в кристаллической гиппуратной соли, представленной в настоящем описании, составляет примерно 1. В некоторых вариантах осуществления молярное отношение Соединения к гиппуровой кислоте в кристаллической гиппуратной соли, представленной в настоящем описании, составляет примерно 2.

[00135] В одном варианте осуществления кристаллическая гиппуратная соль, представленная в настоящем описании, содержит примерно один молярный эквивалент Соединения и примерно один молярный эквивалент гиппуровой кислоты. В другом варианте осуществления кристаллическая гиппуратная соль, представленная в настоящем описании, содержит примерно один молярный эквивалент Соединения и примерно два молярных эквивалента гиппуровой кислоты. В некоторых вариантах осуществления молярное отношение Соединения к гиппуровой кислоте в кристаллической гиппуратной соли, представленной в настоящем описании, определяется с помощью ^1H ЯМР-спектроскопии. В некоторых вариантах осуществления молярное отношение Соединения к гиппуровой кислоте в кристаллической гиппуратной соли, представленной в настоящем описании, определяется с помощью элементного анализа.

[00136] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая гиппуратная соль, представленная в данном описании, имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, по существу как показано на фиг.10 (верхняя дифрактограмма). В некоторых вариантах осуществления кристаллическая гиппуратная соль, представленная в данном описании, имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, по существу как показано на фиг.10 (средняя дифрактограмма).

[00137] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая гиппуратная соль, представленная в данном описании, имеет термограмму ДСК, содержащую эндотермический пик при примерно 83°C . В некоторых вариантах осуществления кристаллическая гиппуратная соль, представленная в данном описании, имеет термограмму ДСК, содержащую эндотермический пик при примерно $83\pm 3^\circ\text{C}$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая гиппуратная соль, представленная в данном описании, имеет термограмму ДСК, содержащую эндотермический пик при примерно 176°C . В некоторых вариантах осуществления кристаллическая гиппуратная соль, представленная в данном описании, имеет термограмму ДСК, содержащую эндотермический пик при примерно $176\pm 3^\circ\text{C}$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая гиппуратная соль, представленная в данном описании, имеет термограмму ДСК, по существу как показано на фиг.11. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая гиппуратная соль, представленная в данном описании, имеет температуру плавления примерно 176°C .

[00138] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая гиппуратная соль, представленная в данном описании, имеет термограмму ТГА, показывающую потерю веса примерно 5% от комнатной температуры до 100°C. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая гиппуратная соль, представленная в данном описании, имеет термограмму ТГА, показывающую потерю веса примерно 1% от 100°C до 180°C. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая гиппуратная соль, представленная в данном описании, имеет термограмму ТГА, по существу как показано на фиг.11.

[00139] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая гиппуратная соль, представленная в данном описании, является сольватированной. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая гиппуратная соль, представленная в данном описании, представляет собой этанольный сольват. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая гиппуратная соль, представленная в данном описании, представляет собой гексановый сольват. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая гиппуратная соль, представленная в данном описании, представляет собой гидрат.

[00140] В еще одном варианте осуществления, в настоящем описании представлена кристаллическая малеатная соль (1 α ,4 γ)-N¹-(5-хлор-4-(5-(циклопропилметил)-1-метил-1H-пирозол-4-ил)пиримидин-2-ил)циклогексан-1,4-диамина или его изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемый сольват.

[00141] В некоторых вариантах осуществления молярное отношение Соединения к малеиновой кислоте в представленной здесь кристаллической малеатной соли находится в диапазоне от примерно 0,25 до примерно 1,5 или от примерно 0,5 до примерно 1. В некоторых вариантах осуществления молярное отношение Соединения к малеиновой кислоте в кристаллической малеатной соли, представленной в настоящем описании, составляет примерно 0,25, примерно 0,3, примерно 0,4, примерно 0,5, примерно 0,6, примерно 0,7, примерно 0,8, примерно 0,9, примерно 1, примерно 1,1, примерно 1,2, примерно 1,3, примерно 1,4 или примерно 1,5. В некоторых вариантах осуществления молярное отношение Соединения к малеиновой кислоте в кристаллической малеатной соли, представленной в настоящем описании, составляет примерно 0,5. В некоторых вариантах осуществления молярное отношение Соединения к малеиновой кислоте в кристаллической малеатной соли, представленной в настоящем описании, составляет примерно 1.

[00142] В одном варианте осуществления кристаллическая малеатная соль, представленная в настоящем описании, содержит примерно два молярных эквивалента Соединения и примерно один молярный эквивалент малеиновой кислоты. В другом варианте осуществления кристаллическая малеатная соль, представленная в настоящем описании, содержит примерно один молярный эквивалент Соединения и примерно один молярный эквивалент малеиновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления молярное отношение Соединения к малеиновой кислоте в кристаллической малеатной соли, представленной в настоящем описании, определяется с помощью ¹H ЯМР-спектроскопии. В некоторых вариантах осуществления молярное отношение Соединения

к малеиновой кислоте в кристаллической малеатной соли, представленной в настоящем описании, определяется с помощью элементного анализа.

[00143] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая малеатная соль, представленная в данном описании, имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, по существу как показано на фиг.10 (нижняя дифрактограмма).

[00144] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая малеатная соль, представленная в данном описании, имеет термограмму ДСК, содержащую эндотермический пик при примерно 189°C. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая малеатная соль, представленная в данном описании, имеет термограмму ДСК, содержащую эндотермический пик при 189±3°C. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая малеатная соль, представленная в данном описании, имеет термограмму ДСК, по существу как показано на фиг.12.

[00145] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая малеатная соль, представленная в данном описании, имеет термограмму ТГА, показывающую потерю веса примерно 1,5% от комнатной температуры до 150°C. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая малеатная соль, представленная в данном описании, имеет термограмму ТГА, показывающую потерю веса примерно 6% от 150°C до 200°C. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая малеатная соль, представленная в данном описании, имеет термограмму ТГА, по существу как показано на фиг.12.

[00146] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая малеатная соль, представленная в данном описании, является сольватированной. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая малеатная соль, представленная в данном описании, представляет собой этанольный сольват. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая малеатная соль, представленная в данном описании, представляет собой гексановый сольват. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая малеатная соль, представленная в данном описании, представляет собой гидрат.

[00147] В еще одном варианте осуществления, в настоящем описании представлена кристаллическая малеатная соль (1r,4r)-N¹-(5-хлор-4-(5-(циклопропилметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)циклогексан-1,4-диамина или его изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемый сольват.

[00148] В некоторых вариантах осуществления молярное отношение Соединения к яблочной кислоте в представленной здесь кристаллической малеатной соли находится в диапазоне от примерно 0,25 до примерно 1,5 или от примерно 0,5 до примерно 1. В некоторых вариантах осуществления молярное отношение Соединения к яблочной кислоте в кристаллической малеатной соли, представленной в настоящем описании, составляет примерно 0,25, примерно 0,3, примерно 0,4, примерно 0,5, примерно 0,6, примерно 0,7, примерно 0,8, примерно 0,9, примерно 1, примерно 1,1, примерно 1,2, примерно 1,3, примерно 1,4 или примерно 1,5. В некоторых вариантах осуществления молярное отношение Соединения к яблочной кислоте в кристаллической малеатной соли, представленной в настоящем описании, составляет примерно 0,5. В некоторых вариантах

осуществления молярное отношение Соединения к яблочной кислоте в кристаллической малатной соли, представленной в настоящем описании, составляет примерно 1.

[00149] В одном варианте осуществления кристаллическая малатная соль, представленная в настоящем описании, содержит примерно два молярных эквивалента Соединения и примерно один молярный эквивалент яблочной кислоты. В другом варианте осуществления кристаллическая малатная соль, представленная в настоящем описании, содержит примерно один молярный эквивалент Соединения и примерно один молярный эквивалент яблочной кислоты. В некоторых вариантах осуществления молярное отношение Соединения к яблочной кислоте в кристаллической малатной соли, представленной в настоящем описании, определяется с помощью ^1H ЯМР-спектроскопии. В некоторых вариантах осуществления молярное отношение Соединения к яблочной кислоте в кристаллической малатной соли, представленной в настоящем описании, определяется с помощью элементного анализа.

[00150] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая малатная соль, представленная в данном описании, имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, по существу как показано на фиг.13 (верхняя дифрактограмма). В некоторых вариантах осуществления кристаллическая малатная соль, представленная в данном описании, имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, по существу как показано на фиг.13 (средняя дифрактограмма). В некоторых вариантах осуществления кристаллическая малатная соль, представленная в данном описании, имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, по существу как показано на фиг.13 (нижняя дифрактограмма).

[00151] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая малатная соль, представленная в данном описании, имеет термограмму ДСК, содержащую эндотермический пик при примерно 153°C . В некоторых вариантах осуществления кристаллическая малатная соль, представленная в данном описании, имеет термограмму ДСК, содержащую эндотермический пик при $153\pm 3^\circ\text{C}$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая малатная соль, представленная в данном описании, имеет термограмму ДСК, по существу как показано на фиг.14. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая малатная соль, представленная в данном описании, имеет температуру плавления примерно 153°C .

[00152] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая малатная соль, представленная в данном описании, имеет термограмму ТГА, показывающую потерю веса примерно 0,3% от комнатной температуры до 160°C . В некоторых вариантах осуществления кристаллическая малатная соль, представленная в данном описании, имеет термограмму ТГА, по существу как показано на фиг.14.

[00153] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая малатная соль, представленная в данном описании, является несольватированной.

[00154] В еще одном варианте осуществления, в настоящем описании представлена кристаллическая мезилатная соль (1r,4r)- N^1 -(5-хлор-4-(5-(циклопропилметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)циклогексан-1,4-диамина или его изотопного варианта; или

его фармацевтически приемлемый сольват. Используемый в настоящем описании термин «метансульфонат» используется взаимозаменяемо с термином «мезилат».

[00155] В некоторых вариантах осуществления молярное отношение Соединения к метансульфоновой кислоте в представленной здесь кристаллической мезилатной соли находится в диапазоне от примерно 0,5 до примерно 3 или от примерно 0,5 до примерно 2,5. В некоторых вариантах осуществления молярное отношение Соединения к метансульфоновой кислоте в кристаллической мезилатной соли, представленной в настоящем описании, составляет примерно 0,5, примерно 0,6, примерно 0,7, примерно 0,8, примерно 0,9, примерно 1, примерно 1,1, примерно 1,2, примерно 1,4, примерно 1,5, примерно 1,6, примерно 1,8, примерно 2, примерно 2,2, примерно 2,4, примерно 2,6, примерно 2,8 или примерно 3. В некоторых вариантах осуществления молярное отношение Соединения к метансульфоновой кислоте в кристаллической мезилатной соли, представленной в настоящем описании, составляет примерно 1. В некоторых вариантах осуществления молярное отношение Соединения к метансульфоновой кислоте в кристаллической мезилатной соли, представленной в настоящем описании, составляет примерно 2.

[00156] В одном варианте осуществления кристаллическая мезилатная соль, представленная в настоящем описании, содержит примерно один молярный эквивалент Соединения и примерно один молярный эквивалент метансульфоновой кислоты. В другом варианте осуществления кристаллическая мезилатная соль, представленная в настоящем описании, содержит примерно один молярный эквивалент Соединения и примерно два молярных эквивалента метансульфоновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления молярное отношение Соединения к метансульфоновой кислоте в кристаллической мезилатной соли, представленной в настоящем описании, определяется с помощью ^1H ЯМР-спектроскопии. В некоторых вариантах осуществления молярное отношение Соединения к метансульфоновой кислоте в кристаллической мезилатной соли, представленной в настоящем описании, определяется с помощью элементного анализа.

[00157] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая мезилатная соль, представленная в данном описании, имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, по существу как показано на фиг.15 (верхняя дифрактограмма).

[00158] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая мезилатная соль, представленная в данном описании, имеет термограмму ДСК, содержащую эндотермический пик при примерно 200°C . В некоторых вариантах осуществления кристаллическая мезилатная соль, представленная в данном описании, имеет термограмму ДСК, содержащую эндотермический пик при $200\pm 3^\circ\text{C}$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая мезилатная соль, представленная в данном описании, имеет термограмму ДСК, по существу как показано на фиг.16.

[00159] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая мезилатная соль, представленная в данном описании, имеет термограмму ТГА, показывающую потерю веса примерно 1,2% от комнатной температуры до 150°C . В некоторых вариантах

осуществления кристаллическая мезилатная соль, представленная в данном описании, имеет термограмму ТГА, показывающую потерю веса примерно 5,5% от 150°C до 210°C. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая мезилатная соль, представленная в данном описании, имеет термограмму ТГА, по существу как показано на фиг.16.

[00160] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая мезилатная соль, представленная в данном описании, является несольватированной.

[00161] В еще одном варианте осуществления, в настоящем описании представлена кристаллическая сукцинатная соль (1г,4г)-N¹-(5-хлор-4-(5-(циклопропилметил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)циклогексан-1,4-диамина или его изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемый сольват.

[00162] В некоторых вариантах осуществления молярное отношение Соединения к янтарной кислоте в представленной здесь кристаллической сукцинатной соли находится в диапазоне от примерно 0,25 до примерно 1,5 или от примерно 0,5 до примерно 1. В некоторых вариантах осуществления молярное отношение Соединения к янтарной кислоте в кристаллической сукцинатной соли, представленной в настоящем описании, составляет примерно 0,25, примерно 0,3, примерно 0,4, примерно 0,5, примерно 0,6, примерно 0,7, примерно 0,8, примерно 0,9, примерно 1, примерно 1,1, примерно 1,2, примерно 1,3, примерно 1,4 или примерно 1,5. В некоторых вариантах осуществления молярное отношение Соединения к янтарной кислоте в кристаллической сукцинатной соли, представленной в настоящем описании, составляет примерно 0,5. В некоторых вариантах осуществления молярное отношение Соединения к янтарной кислоте в кристаллической сукцинатной соли, представленной в настоящем описании, составляет примерно 1.

[00163] В одном варианте осуществления кристаллическая сукцинатная соль, представленная в настоящем описании, содержит примерно два молярных эквивалента Соединения и примерно один молярный эквивалент янтарной кислоты. В другом варианте осуществления кристаллическая сукцинатная соль, представленная в настоящем описании, содержит примерно один молярный эквивалент Соединения и примерно один молярный эквивалент янтарной кислоты. В некоторых вариантах осуществления молярное отношение Соединения к янтарной кислоте в кристаллической сукцинатной соли, представленной в настоящем описании, определяется с помощью ¹H ЯМР-спектроскопии. В некоторых вариантах осуществления молярное отношение Соединения к янтарной кислоте в кристаллической сукцинатной соли, представленной в настоящем описании, определяется с помощью элементного анализа.

[00164] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая сукцинатная соль, представленная в данном описании, имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, по существу как показано на фиг.15 (средняя дифрактограмма). В некоторых вариантах осуществления кристаллическая сукцинатная соль, представленная в данном описании, имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, по существу как показано на фиг.15 (нижняя дифрактограмма).

[00165] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая сукцинатная соль, представленная в данном описании, имеет термограмму ДСК, содержащую эндотермический пик при примерно 73°C. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая сукцинатная соль, представленная в данном описании, имеет термограмму ДСК, содержащую эндотермический пик при 73±3°C. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая сукцинатная соль, представленная в данном описании, имеет термограмму ДСК, содержащую эндотермический пик при примерно 125°C. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая сукцинатная соль, представленная в данном описании, имеет термограмму ДСК, содержащую эндотермический пик при 125±3°C. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая сукцинатная соль, представленная в данном описании, имеет термограмму ДСК, по существу как показано на фиг.17.

[00166] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая сукцинатная соль, представленная в данном описании, имеет термограмму ТГА, показывающую потерю веса примерно 2,5% от комнатной температуры до 125°C. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая сукцинатная соль, представленная в данном описании, имеет термограмму ТГА, по существу как показано на фиг.17.

[00167] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая сукцинатная соль, представленная в данном описании, является сольватированной. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая сукцинатная соль, представленная в данном описании, представляет собой ацетоновый сольват. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая сукцинатная соль, представленная в данном описании, представляет собой гидрат.

[00168] В еще одном варианте осуществления, в настоящем описании представлена кристаллическая сульфатная соль (1r,4r)-N¹-(5-хлор-4-(5-(циклопропилметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)циклогексан-1,4-диамина или его изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемый сольват.

[00169] В некоторых вариантах осуществления молярное отношение Соединения к серной кислоте в представленной здесь кристаллической сульфатной соли находится в диапазоне от 0,25 до примерно 1,5 или от примерно 0,5 до примерно 1. В некоторых вариантах осуществления молярное отношение Соединения к серной кислоте в кристаллической сульфатной соли, представленной в настоящем описании, составляет примерно 0,25, примерно 0,3, примерно 0,4, примерно 0,5, примерно 0,6, примерно 0,7, примерно 0,8, примерно 0,9, примерно 1, примерно 1,1, примерно 1,2, примерно 1,3, примерно 1,4 или примерно 1,5. В некоторых вариантах осуществления молярное отношение Соединения к серной кислоте в кристаллической сульфатной соли, представленной в настоящем описании, составляет примерно 0,5. В некоторых вариантах осуществления молярное отношение Соединения к серной кислоте в кристаллической сульфатной соли, представленной в настоящем описании, составляет примерно 1.

[00170] В одном варианте осуществления кристаллическая сульфатная соль,

представленная в настоящем описании, содержит примерно два молярных эквивалента Соединения и примерно один молярный эквивалент серной кислоты. В другом варианте осуществления кристаллическая сульфатная соль, представленная в настоящем описании, содержит примерно один молярный эквивалент Соединения и примерно один молярный эквивалент серной кислоты. В некоторых вариантах осуществления молярное отношение Соединения к серной кислоте в кристаллической сульфатной соли, представленной в настоящем описании, определяется с помощью элементного анализа.

[00171] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая сульфатная соль, представленная в данном описании, имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, по существу как показано на фиг.18 (верхняя дифрактограмма).

[00172] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая сульфатная соль, представленная в данном описании, имеет термограмму ДСК, содержащую эндотермический пик при примерно 103°C . В некоторых вариантах осуществления кристаллическая сульфатная соль, представленная в данном описании, имеет термограмму ДСК, содержащую эндотермический пик при $103\pm 3^{\circ}\text{C}$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая сульфатная соль, представленная в данном описании, имеет термограмму ДСК, содержащую эндотермический пик при примерно 152°C . В некоторых вариантах осуществления кристаллическая сульфатная соль, представленная в данном описании, имеет термограмму ДСК, содержащую эндотермический пик при $152\pm 3^{\circ}\text{C}$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая сульфатная соль, представленная в данном описании, имеет термограмму ДСК, содержащую эндотермический пик при примерно 183°C . В некоторых вариантах осуществления кристаллическая сульфатная соль, представленная в данном описании, имеет термограмму ДСК, содержащую эндотермический пик при $183\pm 3^{\circ}\text{C}$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая сульфатная соль, представленная в данном описании, имеет термограмму ДСК, по существу как показано на фиг.19.

[00173] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая сульфатная соль, представленная в данном описании, имеет термограмму ТГА, показывающую потерю веса примерно 3,5% от комнатной температуры до 200°C . В некоторых вариантах осуществления кристаллическая сульфатная соль, представленная в данном описании, имеет термограмму ТГА, по существу как показано на фиг.19.

[00174] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая сульфатная соль, представленная в данном описании, является сольватированной. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая сульфатная соль, представленная в данном описании, представляет собой ацетоновый сольват. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая сульфатная соль, представленная в данном описании, представляет собой гидрат.

[00175] В еще одном варианте осуществления, в настоящем описании представлена кристаллическая тартратная соль (1r,4r)- N^1 -(5-хлор-4-(5-(циклопропилметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пириимидин-2-ил)циклогексан-1,4-диамина или его изотопного варианта; или

его фармацевтически приемлемый сольват.

[00176] В некоторых вариантах осуществления молярное отношение Соединения к винной кислоте в представленной здесь кристаллической тартратной соли находится в диапазоне от примерно 0,25 до примерно 1,5 или от примерно 0,5 до примерно 1. В некоторых вариантах осуществления молярное отношение Соединения к винной кислоте в кристаллической тартратной соли, представленной в настоящем описании, составляет примерно 0,25, примерно 0,3, примерно 0,4, примерно 0,5, примерно 0,6, примерно 0,7, примерно 0,8, примерно 0,9, примерно 1, примерно 1,1, примерно 1,2, примерно 1,3, примерно 1,4 или примерно 1,5. В некоторых вариантах осуществления молярное отношение Соединения к винной кислоте в кристаллической тартратной соли, представленной в настоящем описании, составляет примерно 0,5. В некоторых вариантах осуществления молярное отношение Соединения к винной кислоте в кристаллической тартратной соли, представленной в настоящем описании, составляет примерно 1.

[00177] В одном варианте осуществления кристаллическая тартратная соль, представленная в настоящем описании, содержит примерно два молярных эквивалента Соединения и примерно один молярный эквивалент винной кислоты. В другом варианте осуществления кристаллическая тартратная соль, представленная в настоящем описании, содержит примерно один молярный эквивалент Соединения и примерно один молярный эквивалент винной кислоты. В некоторых вариантах осуществления молярное отношение Соединения к винной кислоте в кристаллической тартратной соли, представленной в настоящем описании, определяется с помощью ^1H ЯМР-спектроскопии. В некоторых вариантах осуществления молярное отношение Соединения к винной кислоте в кристаллической тартратной соли, представленной в настоящем описании, определяется с помощью элементного анализа.

[00178] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая тартратная соль, представленная в данном описании, имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, по существу как показано на фиг.18 (нижняя дифрактограмма).

[00179] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая тартратная соль, представленная в данном описании, имеет термограмму ДСК, содержащую эндотермический пик при примерно 79°C . В некоторых вариантах осуществления кристаллическая тартратная соль, представленная в данном описании, имеет термограмму ДСК, содержащую эндотермический пик при $79\pm 3^\circ\text{C}$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая тартратная соль, представленная в данном описании, имеет термограмму ДСК, содержащую эндотермический пик при примерно 152°C . В некоторых вариантах осуществления кристаллическая тартратная соль, представленная в данном описании, имеет термограмму ДСК, содержащую эндотермический пик при $152\pm 3^\circ\text{C}$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая тартратная соль, представленная в данном описании, имеет температуру плавления примерно 152°C .

[00180] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая тартратная соль, представленная в данном описании, имеет термограмму ТГА, показывающую потерю веса примерно 0,2% от комнатной температуры до 150°C. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая тартратная соль, представленная в данном описании, имеет термограмму ТГА, по существу как показано на фиг.20.

[00181] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая тартратная соль, представленная в данном описании, является сольватированной. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая тартратная соль, представленная в данном описании, представляет собой ацетоновый сольват. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая тартратная соль, представленная в данном описании, представляет собой гидрат.

[00182] В еще одном варианте осуществления, в настоящем описании представлена кристаллическая тиоцианатная соль (1 γ ,4 γ)-N¹-(5-хлор-4-(5-(циклопропилметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)циклогексан-1,4-диамина или его изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемый сольват.

[00183] В некоторых вариантах осуществления молярное отношение Соединения к тиоциановой кислоте в представленной здесь кристаллической тиоцианатной соли находится в диапазоне от примерно 0,5 до примерно 3 или от примерно 0,5 до примерно 2,5. В некоторых вариантах осуществления молярное отношение Соединения к тиоциановой кислоте в кристаллической тиоцианатной соли, представленной в настоящем описании, составляет примерно 0,5, примерно 0,6, примерно 0,7, примерно 0,8, примерно 0,9, примерно 1, примерно 1,1, примерно 1,2, примерно 1,4, примерно 1,5, примерно 1,6, примерно 1,8, примерно 2, примерно 2,2, примерно 2,4, примерно 2,6, примерно 2,8 или примерно 3. В некоторых вариантах осуществления молярное отношение Соединения к тиоциановой кислоте в кристаллической тиоцианатной соли, представленной в настоящем описании, составляет примерно 1. В некоторых вариантах осуществления молярное отношение Соединения к тиоциановой кислоте в кристаллической тиоцианатной соли, представленной в настоящем описании, составляет примерно 2.

[00184] В одном варианте осуществления кристаллическая тиоцианатная соль, представленная в настоящем описании, содержит примерно один молярный эквивалент Соединения и примерно один молярный эквивалент тиоциановой кислоты. В другом варианте осуществления кристаллическая тиоцианатная соль, представленная в настоящем описании, содержит примерно один молярный эквивалент Соединения и примерно два молярных эквивалента тиоциановой кислоты. В некоторых вариантах осуществления молярное отношение Соединения к тиоциановой кислоте в кристаллической тиоцианатной соли, представленной в настоящем описании, определяется с помощью ¹H ЯМР-спектроскопии. В некоторых вариантах осуществления молярное отношение Соединения к тиоциановой кислоте в кристаллической тиоцианатной соли, представленной в настоящем описании, определяется с помощью элементного анализа.

[00185] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая тиоцианатная соль, представленная в данном описании, имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, по существу как показано на фиг.21 (верхняя дифрактограмма).

[00186] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая тиоцианатная соль, представленная в данном описании, имеет термограмму ДСК, содержащую эндотермический пик при примерно 118°C. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая тиоцианатная соль, представленная в данном описании, имеет термограмму ДСК, содержащую эндотермический пик при 118±3°C. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая тиоцианатная соль, представленная в данном описании, имеет термограмму ДСК, содержащую эндотермический пик при примерно 225°C. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая тиоцианатная соль, представленная в данном описании, имеет термограмму ДСК, содержащую эндотермический пик при 225±3°C. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая тиоцианатная соль, представленная в данном описании, имеет термограмму ДСК, содержащую экзотермический пик при примерно 158°C. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая тиоцианатная соль, представленная в данном описании, имеет термограмму ДСК, содержащую экзотермический пик при 158±3°C. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая тиоцианатная соль, представленная в данном описании, имеет термограмму ДСК, по существу как показано на фиг.22. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая тиоцианатная соль, представленная в данном описании, имеет температуру плавления примерно 224°C.

[00187] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая тиоцианатная соль, представленная в данном описании, имеет термограмму ТГА, показывающую потерю веса примерно 4,5% от комнатной температуры до 190°C. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая тиоцианатная соль, представленная в данном описании, имеет термограмму ТГА, показывающую потерю веса примерно 4,5% от 190°C до 230°C. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая тиоцианатная соль, представленная в данном описании, имеет термограмму ТГА, по существу как показано на фиг.22.

[00188] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая тиоцианатная соль, представленная в данном описании, является сольватированной. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая тиоцианатная соль, представленная в данном описании, представляет собой этанольный сольват. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая тиоцианатная соль, представленная в данном описании, представляет собой гексановый сольват. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая тиоцианатная соль, представленная в данном описании, представляет собой гидрат.

[00189] В еще одном варианте осуществления, в настоящем описании представлена кристаллическая п-толуолсульфонатная соль (1r,4r)-N¹-(5-хлор-4-(5-(циклопропилметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)циклогексан-1,4-диамина или его изотопного

варианта; или его фармацевтически приемлемый сольват. Используемый в настоящем описании термин «п-толуолсульфонат» используется взаимозаменяемо с термином «тозилат».

[00190] В одном варианте осуществления кристаллическая тозилатная соль, представленная в данном описании, содержит (1r,4r)-N¹-(5-хлор-4-(5-(циклопропилметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)циклогексан-1,4-диамин и п-толуолсульфоновую кислоту.

[00191] В некоторых вариантах осуществления молярное отношение Соединения к п-толуолсульфоновой кислоте в представленной здесь кристаллической тозилатной соли находится в диапазоне от примерно 0,5 до примерно 3 или от примерно 0,5 до примерно 2,5. В некоторых вариантах осуществления молярное отношение Соединения к п-толуолсульфоновой кислоте в кристаллической тозилатной соли, представленной в настоящем описании, составляет примерно 0,5, примерно 0,6, примерно 0,7, примерно 0,8, примерно 0,9, примерно 1, примерно 1,1, примерно 1,2, примерно 1,4, примерно 1,5, примерно 1,6, примерно 1,8, примерно 2, примерно 2,2, примерно 2,4, примерно 2,6, примерно 2,8 или примерно 3. В некоторых вариантах осуществления молярное отношение Соединения к п-толуолсульфоновой кислоте в кристаллической тозилатной соли, представленной в настоящем описании, составляет примерно 1. В некоторых вариантах осуществления молярное отношение Соединения к п-толуолсульфоновой кислоте в кристаллической тозилатной соли, представленной в настоящем описании, составляет примерно 2.

[00192] В одном варианте осуществления кристаллическая тозилатная соль, представленная в настоящем описании, содержит примерно один молярный эквивалент Соединения и примерно один молярный эквивалент п-толуолсульфоновой кислоты. В другом варианте осуществления кристаллическая тозилатная соль, представленная в настоящем описании, содержит примерно один молярный эквивалент Соединения и примерно два молярных эквивалента п-толуолсульфоновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления молярное отношение Соединения к п-толуолсульфоновой кислоте в кристаллической тозилатной соли, представленной в настоящем описании, определяется с помощью ¹H ЯМР-спектроскопии. В некоторых вариантах осуществления молярное отношение Соединения к п-толуолсульфоновой кислоте в кристаллической тозилатной соли, представленной в настоящем описании, определяется с помощью элементного анализа.

[00193] В некоторых вариантах осуществления представленная здесь кристаллическая тозилатная соль имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую пики при углах 2-тета (°) приблизительно 5,5, 7,6 и 21,9. В некоторых вариантах осуществления представленная здесь кристаллическая тозилатная соль имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую пики при углах 2-тета (°) приблизительно 5,5, 7,6, 12,9, 17,3, 21,9, 22,3, 22,5 и 23,8. В некоторых вариантах осуществления представленная здесь кристаллическая тозилатная соль имеет

рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую пики при углах 2-тета ($^{\circ}$) приблизительно 5,5, 7,6, 12,9, 14,9, 16,2, 17,3, 18,4, 18,6, 21,5, 21,9, 22,3, 22,5, 23,4, 23,8, 24,1, 26,2, 26,9, 27,0 и 28,8. В некоторых вариантах осуществления представленная здесь кристаллическая тозилатная соль имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую пики при углах 2-тета ($^{\circ}$) приблизительно 5,5, 6,1, 7,6, 12,9, 14,9, 16,2, 17,3, 18,4, 18,6, 21,5, 21,9, 22,3, 22,5, 23,4, 23,8, 24,1, 26,2, 26,9, 27,0 и 28,8. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая тозилатная соль, представленная в данном описании, имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, по существу как показано на фиг.34.

[00194] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая тозилатная соль, представленная в данном описании, имеет термограмму ДСК, содержащую эндотермический пик при примерно 228°C . В некоторых вариантах осуществления кристаллическая тозилатная соль, представленная в данном описании, имеет термограмму ДСК, содержащую эндотермический пик при $228\pm 3^{\circ}\text{C}$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая тозилатная соль, представленная в данном описании, имеет термограмму ДСК, по существу как показано на фиг.35.

[00195] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая тозилатная соль имеет изотерму ДСП, по существу как показано на фиг.36. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая тозилатная соль, представленная в данном описании, является негигроскопичной.

[00196] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая тозилатная соль, представленная в данном описании, имеет не более 5%, не более 4%, не более 3%, не более 2% или не более 1% увеличения веса от 5% до 95% относительной влажности (RH) при 25°C . В некоторых вариантах осуществления кристаллическая тозилатная соль, представленная в данном описании, имеет не более 5% увеличения веса от 5% до 95% RH при 25°C . В некоторых вариантах осуществления кристаллическая тозилатная соль, представленная в данном описании, имеет не более 4% увеличения веса от 5% до 95% RH при 25°C . В некоторых вариантах осуществления кристаллическая тозилатная соль, представленная в данном описании, имеет не более 3% увеличения веса от 5% до 95% RH при 25°C . В некоторых вариантах осуществления кристаллическая тозилатная соль, представленная в данном описании, имеет не более 2% увеличения веса от 5% до 95% RH при 25°C . В некоторых вариантах осуществления кристаллическая тозилатная соль, представленная в данном описании, имеет не более 1% увеличения веса от 5% до 95% RH при 25°C .

[00197] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая тозилатная соль, представленная в данном описании, является несольватированной. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая тозилатная соль имеет растворимость примерно 2 мг/мл в воде при 25°C .

[00198] Чистота солей, представленных в настоящем описании, может быть определена стандартными аналитическими методами, такими как элементный анализ,

тонкослойная хроматография (ТСХ), гель-электрофорез, газовая хроматография, высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) и масс-спектрометрия (МС). Соли, представленные в настоящем описании в твердых формах, могут быть охарактеризованы с помощью ряда методов, известных специалисту в данной области, включая, без ограничения, монокристалльную рентгеновскую дифрактометрию, рентгеновскую порошковую дифрактометрию (XRPD, РПД), микроскопию (например, сканирующую электронную микроскопию (SEM, СЭМ)), термический анализ (например, дифференциальную сканирующую калориметрию (ДСК), термогравиметрический анализ (ТГА) и высокотемпературную микроскопию), динамическую сорбцию паров и спектроскопию (например, инфракрасную, рамановскую и твердотельный ядерный магнитный резонанс). Размер и распределение по размеру частиц солей, представленных в данном описании в твердой форме, могут быть определены традиционными способами, такими как методика рассеяния лазерного света.

[00199] Следует понимать, что численные значения пиков порошковых рентгендифрактограмм могут немного варьировать от одного прибора к другому или от одного образца к другому, и поэтому указанные значения должны рассматриваться не как абсолютные, но с допустимой вариабельностью, такой как $0,1^\circ$, которая рекомендована в Фармакопее Соединенных Штатов (страницы 387-389, 2007).

Способ получения

[00200] В одном варианте осуществления, в настоящем описании предложен способ получения негигроскопичной кристаллической соли (1r,4r)-N¹-(5-хлор-4-(5-(циклопропилметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)циклогексан-1,4-диамина или его изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемого сольвата, который включает взаимодействие Соединения или его изотопного варианта в качестве свободного основания с кислотой в растворителе при первой заданной температуре. В другом варианте осуществления способ дополнительно включает осаждение соли при второй заданной температуре. В некоторых вариантах осуществления стадии реакции и/или осаждения осуществляются в инертной атмосфере. В некоторых вариантах осуществления стадии реакции и/или осаждения осуществляются в атмосфере азота или аргона.

[00201] Подходящие растворители для использования при получении соли, представленной в настоящем описании, включают, без ограничения, углеводороды, в том числе простой петролейный эфир, пентан, гексан (гексаны), гептан (гептаны), октан, изооктан, циклопентан, циклогексан, метилциклогексан, бензол, толуол, ксилол, тетралин и кумол; галогенированные углеводороды, в том числе дихлорметан (DCM), 1,2-дихлорэтан, 1,1-дихлорэтен, 1,2-дихлорэтен, хлороформ, трихлорэтан, трихлорэтен, четыреххлористый углерод, тетрафторэтен, хлорбензол и трифторметилбензол; спирты, в том числе метанол (MeOH), этанол (EtOH), трифторэтанол (TFE), изопропанол (IPA), 1-пропанол, гексафторизопропанол (HFTPA), 1-бутанол, 2-бутанол, трет-бутанол, 2-метил-1-пропанол, 3-метил-1-бутанол, 1-пентанол, трет-амиловый спирт, 2-метоксиэтанол, 2-этоксиэтанол и этиленгликоль; простые эфиры, в том числе диэтиловый эфир,

диизопропиловый эфир, метил-трет-бутиловый эфир (МТБЕ), метилнонафторбутиловый эфир, дифениловый эфир, 1,2-диметоксиэтан, би(2-метоксиэтиловый)эфир, 1,1-диметоксиметан, 2,2-диметоксипропан и анизол; кетоны, в том числе ацетон, бутанон, метилэтилкетон (МЕК), метилизопропилкетон, метилбутилкетон, метилизобутилкетон (МІВК), 3-пентанон и циклопентанон; сложные эфиры, в том числе метилацетат, этилформиат, этилацетат (EtOAc), этилтрифторацетат, пропилацетат, изопропилацетат (IPAC), изобутилацетат и бутилацетат; карбонаты, в том числе этиленкарбонат и пропиленкарбонат; амиды, в том числе формамид, N, N-диметилформамид (DMF) и N, N-диметилацетамид; нитрилы, в том числе ацетонитрил (ACN) и пропионитрил; сульфоксиды, в том числе диметилсульфоксид (ДМСО); сульфоны, в том числе сульфолан; нитросоединения, в том числе нитрометан и нитробензол; гетероциклы, в том числе N-метилпирролидон, 2-метилтетрагидрофуран, тетрагидрофуран (THF), диоксан и пиридин; карбоновые кислоты, в том числе уксусная кислота, трихлоруксусная кислота и трифторуксусная кислота; фосфорамиды, в том числе гексаметилфосфорамид; сульфид углерода; воду; и их смеси.

[00202] В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой ацетон, этанол, метанол, гексан, воду или их смесь. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой метанол или ацетон.

[00203] В некоторых вариантах осуществления стадия образования соли осуществляется при температуре от примерно -10°C до примерно 150°C , от примерно 0°C до примерно 100°C , от примерно 10°C до примерно 100°C , или от примерно 25°C до примерно 55°C . В некоторых вариантах осуществления стадия образования соли осуществляется при температуре от примерно 25°C до примерно 55°C . В одном варианте осуществления растворитель, используемый на стадии образования соли, представляет собой ацетон, этанол, метанол, гексан, воду или их смесь. В другом варианте осуществления растворитель, используемый на стадии образования соли, представляет собой метанол.

[00204] В некоторых вариантах осуществления стадия образования соли осуществляется в присутствии примерно половины эквивалента кислоты. В некоторых вариантах осуществления стадия образования соли осуществляется в присутствии примерно одного эквивалента кислоты. В некоторых вариантах осуществления стадия образования соли осуществляется в присутствии примерно двух эквивалентов кислоты.

[00205] В некоторых вариантах осуществления стадия образования соли осуществляется в растворе, то есть как Соединение, так и кислота растворены в растворителе. В некоторых вариантах осуществления стадия образования соли осуществляется в виде суспензионной смеси Соединения и кислоты в растворителе.

[00206] В некоторых вариантах осуществления соль, представленная в настоящем описании, осаждается из реакционного раствора или суспензионной смеси с помощью известных способов, включая, без ограничения, охлаждение, замораживание, выпаривание растворителя, добавление антирастворителя или, наоборот, добавление смеси соли в

антирастворитель. В некоторых вариантах осуществления соль, представленная в настоящем описании, осаждается из реакционного раствора или суспензионной смеси при охлаждении.

[00207] В некоторых вариантах осуществления соль, представленная в настоящем описании, осаждается из реакционного раствора или суспензионной смеси посредством добавления антирастворителя. Подходящие антирастворители включают, без ограничения, углеводороды, в том числе простой петролейный эфир, пентан, гексан (гексаны), гептан (гептаны), октан, изооктан, циклопентан, циклогексан, метилциклогексан, бензол, толуол, ксилол, тетралин и кумол; галогенированные углеводороды, в том числе 1,2-дихлорэтан, 1,1-дихлорэтен, 1,2-дихлорэтен, хлороформ, трихлорэтан, трихлорэтен, четыреххлористый углерод, тетрафторэтен, хлорбензол и трифторметилбензол; спирты, в том числе 1-бутанол, 2-бутанол, трет-бутанол, 2-метил-1-пропанол, 3-метил-1-бутанол, 1-пентанол, трет-амиловый спирт, 2-метоксиэтанол, 2-этоксиэтанол и этиленгликоль; простые эфиры, в том числе диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, метил-трет-бутиловый эфир (МТБЕ), метилнонафторбутиловый эфир, дифениловый эфир, 1,2-диметоксиэтан, би(2-метоксиэтиловый)эфир, 1,1-диметоксиметан, 2,2-диметоксипропан и анизол; кетоны, в том числе бутанон, метилэтилкетон (МЕК), метилизопропилкетон, метилбутилкетон, метилизобутилкетон (МИБК), 3-пентанон и циклопентанон; сложные эфиры, в том числе изобутилацетат и бутилацетат; карбонаты, в том числе этиленкарбонат и пропиленкарбонат; сульфоны, в том числе сульфан; нитросоединения, в том числе нитрометан и нитробензол; гетероциклы, в том числе диоксан и пиридин; сульфид углерода; воду; и их смеси.

[00208] Когда два растворителя используются в качестве пары растворитель/антирастворитель, представленная здесь соль обладает более высокой растворимостью в растворителе, чем в антирастворителе. В некоторых вариантах осуществления растворитель и антирастворитель в паре растворитель/антирастворитель являются по меньшей мере частично смешивающимися.

[00209] В некоторых вариантах осуществления, стадия осаждения осуществляется при температуре от примерно -50°C до примерно 100°C , от примерно 0°C до примерно 100°C , от примерно 10°C до примерно 50°C , от примерно 20°C до примерно 40°C , или от примерно 25°C до примерно 35°C . В некоторых вариантах осуществления стадия осаждения осуществляется при температуре от примерно 25°C до примерно 35°C .

[00210] Для ускорения стадии осаждения (кристаллизации) способ может дополнительно включать в себя стадию затравки реакционного раствора или смеси до или во время начала стадии осаждения. Количество добавляемых затравочных кристаллов превышает количество насыщения в используемом растворителе, благодаря чему в реакционном растворе присутствуют нерастворенные затравочные кристаллы.

[00211] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает в себя стадию выделения, на которой осадок выделяют общепринятым способом, таким как фильтрация и центрифугирование, с последующей промывкой растворителем и затем

сушкой.

Фармацевтические композиции

[00212] В одном варианте осуществления в настоящем описании представлена фармацевтическая композиция, содержащая негигроскопичную кристаллическую соль, представленную в настоящем описании, и фармацевтически приемлемый эксципиент.

[00213] В одном варианте осуществления представленная здесь фармацевтическая композиция готовится в виде лекарственной формы для перорального введения.

[00214] В другом варианте осуществления представленная здесь фармацевтическая композиция готовится в виде лекарственной формы для парентерального введения. В одном варианте осуществления представленная здесь фармацевтическая композиция готовится в виде лекарственной формы для внутривенного введения. В другом варианте осуществления представленная здесь фармацевтическая композиция готовится в виде лекарственной формы для внутримышечного введения. В еще одном варианте осуществления представленная здесь фармацевтическая композиция готовится в виде лекарственной формы для подкожного введения.

[00215] В еще одном варианте осуществления представленная здесь фармацевтическая композиция готовится в виде лекарственной формы для местного введения.

[00216] Представленные здесь фармацевтические композиции могут быть изготовлены в виде различных лекарственных форм для перорального, парентерального и местного введения. Фармацевтические композиции также могут быть получены в виде лекарственных форм с модифицированным высвобождением, включающих лекарственные формы с отсроченным, продленным, пролонгированным, замедленным, пульсирующим, контролируемым, ускоренным, быстрым, целевым, программируемым высвобождением, а также удерживаемые в желудке лекарственные формы. Данные лекарственные формы могут быть изготовлены в соответствии с традиционными способами и методиками, известными специалистам в данной области (см., Remington: The Science and Practice of Pharmacy, выше; Modified-Release Drug Delivery Technology, 2nd Edition, Rathbone et al., Eds., Marcel Dekker, Inc.: New York, NY, 2008).

[00217] Фармацевтические композиции, предлагаемые в настоящем описании, могут быть получены в виде однодозовой лекарственной формы или многодозовой лекарственной формы. Однодозовая лекарственная форма, как используется в настоящем описании, относится к физически дискретной единице, подходящей для введения человеку и животному, и упакованной отдельно, как известно в данной области техники. Каждая однократная доза содержит заранее определенное количество активного ингредиента (ингредиентов), достаточное для получения желаемого терапевтического эффекта, в сочетании с необходимыми фармацевтическими носителями или эксципиентами. Примеры однодозовой лекарственной формы включают ампулу, шприц и отдельно упакованную таблетку и капсулу. Однодозовую лекарственную форму можно вводить как разделенную на части или доли. Многодозовая лекарственная форма

представляет собой множество идентичных однодозовых лекарственных форм, упакованных в один контейнер, для введения в виде отдельных однодозовых лекарственных форм. Примеры многодозовой лекарственной формы включают флакон, бутылку с таблетками или капсулами, или бутылку объемом несколько пинт или галлонов.

[00218] Фармацевтические композиции, предложенные в настоящем описании, могут быть введены однократно или многократно через определенные интервалы времени. Следует понимать, что точная доза и длительность лечения могут варьировать в зависимости от возраста, массы и состояния пациента, подлежащего лечению, и могут быть определены эмпирически с помощью известных методов тестирования или путем экстраполяции исследований *in vivo* или *in vitro* или диагностических данных. Также должно быть понятно, что для каждого конкретного индивидуума конкретные схемы введения следует корректировать с течением времени, исходя из потребности индивидуума и с учетом профессионального мнения лица, проводящего введение или наблюдение за введением композиций.

А. Пероральное введение

[00219] Фармацевтические композиции, представленные здесь для перорального введения, могут быть предоставлены в твердых, полутвердых или жидких лекарственных формах для перорального введения. Как это используется в настоящем описании, пероральное введение также включает буккальное, лингвальное и сублингвальное введение. Подходящие пероральные лекарственные формы включают, без ограничения, таблетки, быстротающие таблетки, жевательные таблетки, капсулы, пилюли, пластинки, троше, леденцы, пастилки, крахмальные капсулы, пеллеты, лекарственную жевательную резинку, сыпучие порошки, шипучие или нешипучие порошки или гранулы, пероральные аэрозоли, растворы, эмульсии, суспензии, облатки, присыпки, эликсиры и сиропы. В добавление к активному ингредиенту (ингредиентам), фармацевтические композиции могут содержать один или более фармацевтически приемлемых носителей или эксципиентов, включая, без ограничения, связующие, наполнители, разбавители, разрыхлители, смачивающие вещества, смазывающие вещества, способствующие скольжению вещества, красители, ингибиторы подвижности краски, подсластители, ароматизаторы, эмульгирующие вещества, суспендирующие и диспергирующие вещества, консерванты, растворители, неводные жидкости, органические кислоты и источники диоксида углерода.

[00220] Связующие вещества или грануляторы придают таблетке когезионную способность, гарантирующую, что таблетка останется целой после прессования. Подходящие связующие или грануляторы включают, без ограничения, крахмалы, такие как кукурузный крахмал, картофельный крахмал и прежелатинизированный крахмал (например, STARCH 1600); желатин; сахара, такие как сахароза, глюкоза, декстроза, патока и лактоза; природные и синтетические камеди, такие как аравийская камедь, альгиновая кислота, альгинаты, экстракт карагена, камедь панвар, камедь гхатти, клейкая выжимка из шелухи семян подорожника (*isabgol*), карбоксиметилцеллюлоза,

метилцеллюлоза, поливинилпирролидон (PVP), вигум (Veegum), арабогалактан лиственницы, порошкообразный трагакант и гуаровая камедь; целлюлозы, такие как этилцеллюлоза, ацетат целлюлозы, карбоксиметилцеллюлоза кальция, карбоксиметилцеллюлоза натрия, метилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза (HEC), гидроксипропилцеллюлоза (HPC), гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC); микрокристаллические целлюлозы, такие как AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103, AVICEL RC-681, AVICEL-PH-106 (FMC Corp., Marcus Hook, PA); и их смеси. Подходящие наполнители включают, без ограничения, тальк, карбонат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, порошкообразную целлюлозу, декстраты, каолин, маннит, кремниевую кислоту, сорбит, крахмал, прежелатинизированный крахмал и их смеси. Количество связующего или наполнителя в фармацевтических композициях, предоставленных в настоящем описании, меняется в зависимости от типа композиции и легко определяется специалистами в данной области. Связующее или наполнитель может присутствовать от примерно 60% до примерно 99% по массе в фармацевтических композициях, представленных в настоящем описании.

[00221] Подходящие разбавители включают, без ограничения, дикальцийфосфат, сульфат кальция, лактозу, сорбит, сахарозу, инозит, целлюлозу, каолин, маннит, хлорид натрия, сухой крахмал и сахарную пудру. Некоторые разбавители, такие как маннит, лактоза, сорбит, сахароза и инозит, когда присутствуют в достаточном количестве, могут придавать некоторым прессованным таблеткам свойства, которые позволяют распадаться во рту при жевании. Такие прессованные таблетки можно использовать в качестве жевательных таблеток. Количество разбавителя в фармацевтических композициях, предоставленных в настоящем описании, меняется в зависимости от типа композиции и легко определяется специалистами в данной области.

[00222] Подходящие разрыхлители включают, без ограничения, агар; бентонит; целлюлозы, такие как метилцеллюлоза и карбоксиметилцеллюлоза; древесные продукты; натуральную губку; катионообменные смолы; альгиновую кислоту; камеди, такие как гуаровая камедь и вигум HV; цитрусовый жом; сшитые целлюлозы, такие как кроскармеллоза; сшитые полимеры, такие как кросповидон; сшитые крахмалы; карбонат кальция; микрокристаллическую целлюлозу, такую как натрия крахмала гликолят; полакрилин калия; крахмалы, такие как кукурузный крахмал, картофельный крахмал, крахмал тапиоки и прежелатинизированный крахмал; глины; альгины; и их смеси. Количество разрыхлителя в фармацевтических композициях, предоставленных в настоящем описании, меняется в зависимости от типа композиции и легко определяется специалистами в данной области. Фармацевтические композиции, представленные в настоящем описании, могут содержать от примерно 0,6% до примерно 16% или от примерно 1% до примерно 6% по массе разрыхлителя.

[00223] Подходящие смазывающие вещества включают, без ограничения, стеарат кальция; стеарат магния; минеральное масло; легкое минеральное масло; глицерин; сорбит; маннит; гликоли, такие как бегенат глицерина и полиэтиленгликоль (PEG);

стеариновую кислоту; лаурилсульфат натрия; тальк; гидрогенизированные растительные масла, включая арахисовое масло, хлопковое масло, подсолнечное масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; стеарат цинка; этилолеат; этиллаурат; агар; крахмал; ликоподий; диоксид кремния или силикагели, такие как AEROSIL[®] 200 (W.R. Grace Co., Baltimor, MD) и CAB-O-SIL[®] (Cabot Co. of Boston, MA); и их смеси. Фармацевтические композиции, представленные в настоящем описании, могут содержать от примерно 0,1% до примерно 6% по массе смазывающего вещества.

[00224] Подходящие способствующие скольжению вещества включают коллоидный диоксид кремния, CAB-O-SIL[®] (Cabot Co. of Boston, MA) и тальк без асбеста. Подходящие красители включают, без ограничения, любые одобренные, сертифицированные, водорастворимые красители FD&C и водонерастворимые красители FD&C, суспендированные на гидрате алюминия, и цветные лаки и их смеси. Цветной лак представляет собой комбинацию, полученную адсорбцией водорастворимого красителя на водном оксиде тяжелого металла, что приводит к образованию нерастворимых форм красителя. Подходящие ароматизаторы включают, без ограничения, естественные ароматизаторы, экстрагированные из растений, такие как фрукты, и синтетические смеси соединений, которые дают ощущение приятного вкуса, такие как мята перечная и метилсалицилат. Подходящие подсластители включают, без ограничения, сахарозу, лактозу, маннит, сиропы, глицерин и искусственные подсластители, такие как сахарин и аспартам. Подходящие эмульгирующие вещества включают, без ограничения, желатин, акацию, трагакант, бентонит и поверхностно-активные вещества, такие как полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат (TWEEN[®] 20), полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат 80 (TWEEN[®] 80) и триэтаноламинолеат. Подходящие суспендирующие и диспергирующие вещества, включают, без ограничения, натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы, пектин, трагакант, вигум, аравийскую камедь, натриевую соль карбометилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозу и поливинилпирролидон. Подходящие консерванты включают, без ограничения, глицерин, метил и пропилпарабен, бензойную кислоту, бензоат натрия и спирт. Подходящие смачивающие вещества включают, без ограничения, моностеарат пропиленгликоля, моноолеат сорбита, монолаурат диэтилгликоля и простой лауриловый эфир полиоксиэтилена. Подходящие растворители включают, без ограничения, глицерин, сорбит, этиловый спирт и сироп. Подходящие неводные жидкости, используемые в эмульсиях, включают, без ограничения, минеральное масло и хлопковое масло. Подходящие органические кислоты включают, без ограничения, лимонную и винную кислоту. Подходящие источники диоксида углерода включают, без ограничения, бикарбонат натрия и карбонат натрия.

[00225] Следует понимать, что многие носители и эксципиенты могут выполнять несколько функций, даже в одной и той же композиции.

[00226] Фармацевтические композиции, представленные в настоящем описании, могут быть предоставлены в виде прессованных таблеток, растертых в порошок таблеток, жевательных пастилок, быстро растворяющихся таблеток, многократно прессованных

таблеток или таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, таблеток, покрытых сахарной оболочкой или пленочной оболочкой. Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, представляют собой прессованные таблетки, покрытые оболочкой из веществ, которые устойчивы к действию желудочной кислоты, но растворяются или разлагаются в кишечнике, тем самым защищая активные ингредиенты от кислой среды желудка. Кишечнорастворимые оболочки включают, без ограничения, жирные кислоты, жиры, фенилсалицилат, воски, шеллак, аммонированный шеллак и ацетатфталаты целлюлозы. Таблетки, покрытые сахарной оболочкой, представляют собой прессованные таблетки, окруженные сахарной оболочкой, которая может быть полезна при маскировании неприятных вкусов и запахов и для защиты таблеток от окисления. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, представляют собой прессованные таблетки, которые покрыты тонким слоем или пленкой водорастворимого материала. Пленочные оболочки включают, без ограничения, гидроксипропилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу натрия, полиэтиленгликоль 4000 и ацетатфталат целлюлозы. Пленочная оболочка обеспечивает такие же основные свойства, как и сахарная оболочка. Многократно прессованные таблетки представляют собой прессованные таблетки, полученные с помощью более чем одного цикла прессования, включая многослойные таблетки и покрытые прессованием или покрытые при высушивании таблетки.

[00227] Лекарственные формы в виде таблеток можно получить из активного ингредиента в порошкообразной, кристаллической или гранулированной формах, отдельно или в сочетании с одним или более носителями или эксципиентами, описанными в настоящей заявке, включая связующие, разрыхлители, обеспечивающие контролируемое высвобождение полимеры, смазывающие вещества, разбавители и/или красители. Ароматизаторы и подсластители в основном используют при получении жевательных таблеток и пастилок.

[00228] Фармацевтические композиции, представленные в настоящем описании, могут быть выполнены в виде мягких или твердых капсул, которые могут быть изготовлены из желатина, метилцеллюлозы, крахмала или альгината кальция. Твердая желатиновая капсула, также известная как капсула с сухим наполнением (DFC), состоит из двух секций, одна из которых насаживается на другую, полностью закрывая активный ингредиент. Мягкая эластичная капсула (SEC) представляет собой мягкую, шаровидную оболочку, такую как желатиновая оболочка, которая пластифицирована добавлением глицерина, сорбита или подобного полиола. Мягкие желатиновые оболочки могут содержать консервант для предотвращения роста микроорганизмов. Подходящие консерванты представляют собой консерванты, описанные в данном документе, включая метил- и пропилпарабены и сорбиновую кислоту. Жидкие, полутвердые и твердые лекарственные формы, представленные в настоящем описании, могут быть заключены в капсулу. Подходящие жидкие и полутвердые лекарственные формы включают растворы и суспензии в пропиленкарбонате, растительных маслах или триглицеридах. Капсулы, содержащие такие растворы, могут быть получены, как описано в патентах США №№

4328246, 4409239 и 4410646. Капсулы могут также иметь покрытие, известное специалистам в данной области, позволяющее изменить или замедлить растворение активного ингредиента.

[00229] Фармацевтические композиции, предлагаемые здесь для перорального введения, могут быть представлены в виде жидких и полутвердых лекарственных форм, включая эмульсии, растворы, суспензии, эликсиры и сиропы. Эмульсия представляет собой двухфазную систему, в которой одна жидкость диспергирована в виде маленьких глобул в другой жидкости, и которая может представлять собой масло-в-воде и воду-в-масле. Эмульсии могут включать фармацевтически приемлемую неводную жидкость или растворитель, эмульгатор и консервант. Суспензии могут содержать фармацевтически приемлемое суспендирующее вещество и консервант. Водные спиртовые растворы могут включать фармацевтически приемлемый ацеталь, такой как ди(низший алкил)ацеталь низшего алкилальдегида, например, ацетальдегид диэтилацеталь; и смешиваемый с водой растворитель, имеющий одну или более гидроксильных групп, таких как пропиленгликоль и этанол. Эликсиры представляют собой прозрачные, подслащенные и водно-спиртовые растворы. Сиропы представляют собой концентрированные водные растворы сахара, например, сахарозы, и также могут содержать консервант. Для жидкой лекарственной формы, например, раствор в полиэтиленгликоле может быть разбавлен достаточным количеством фармацевтически приемлемого жидкого носителя, например, воды, для удобного измерения при введении.

[00230] Другие применимые жидкие и полутвердые лекарственные формы включают, без ограничения, таковые, содержащие активный ингредиент (ингредиенты), представленный в настоящем описании, и диалкилированный моно- или полиалкиленгликоль, включая 1,2-диметоксиметан, диглим, триглим, тетраглим, простой диметиловый эфир полиэтиленгликоля-360, простой диметиловый эфир полиэтиленгликоля-660, простой диметиловый эфир полиэтиленгликоля-760, где 360, 660 и 760 относятся к приблизительной средней молекулярной массе полиэтиленгликоля. Эти композиции могут также содержать один или более антиоксидантов, таких как бутилированный гидрокситолуол (ВНТ), бутилированный гидроксианизол (ВНА), пропилгаллат, витамин Е, гидрохинон, гидроксикумарины, этаноламин, лецитин, цефалин, аскорбиновая кислота, яблочная кислота, сорбит, фосфорная кислота, бисульфит, метабисульфит натрия, тиодипропионовая кислота и ее сложные эфиры и дитиокарбаматы.

[00231] Фармацевтические композиции, представленные здесь для перорального введения, могут быть также представлены в форме липосом, мицелл, микросфер или наносистем. Мицеллярные лекарственные формы могут быть получены, как описано в патенте США № 7360468.

[00232] Фармацевтические композиции, представленные здесь для перорального введения, могут быть представлены в виде нешипучих или шипучих гранул и порошков для разведения в жидкую лекарственную форму. Фармацевтически приемлемые носители

и эксципиенты, используемые в нешипучих гранулах или порошках, могут включать разбавители, подсластители и смачивающие вещества. Фармацевтически приемлемые носители и эксципиенты, используемые в шипучих гранулах или порошках, могут включать органические кислоты и источник диоксида углерода.

[00233] Красители и ароматизаторы могут использоваться во всех указанных выше лекарственных формах.

[00234] Фармацевтические композиции, предложенные здесь для перорального введения, могут быть приготовлены в виде лекарственных форм с немедленным или модифицированным высвобождением, включая формы с отсроченным, замедленным, пульсирующим, контролируемым, целевым и программируемым высвобождением.

В. Парентеральное введение

[00235] Фармацевтические композиции, представленные в настоящем описании, могут вводиться парентерально путем инъекции, инфузии или имплантации для местного или системного введения. Парентеральное введение, как используется в данном описании, включает внутривенное, внутриартериальное, интраперитонеальное, интратекальное, интравентрикулярное, интрауретральное, интрастернальное, интракраниальное, внутримышечное, внутрисуставное, интравезикальное и подкожное введение.

[00236] Фармацевтические композиции, представленные здесь для парентерального введения, могут быть получены в любых лекарственных формах, которые подходят для парентерального введения, включая растворы, суспензии, эмульсии, мицеллы, липосомы, микросферы, наносистемы и твердые формы, подходящие для приготовления растворов или суспензий в жидкости перед инъекцией. Такие лекарственные формы могут быть изготовлены в соответствии с традиционными способами, известными специалистам в области фармацевтики (см., Remington: The Science and Practice of Pharmacy, выше).

[00237] Фармацевтические композиции, предназначенные для парентерального введения, могут содержать один или более фармацевтически приемлемых носителей и эксципиентов, включая, без ограничения, водные среды, смешиваемые с водой среды, неводные среды, противомикробные вещества или консерванты против роста микроорганизмов, стабилизаторы, усилители растворимости, изотонические вещества, буферные вещества, антиоксиданты, местные анестетики, суспендирующие и диспергирующие вещества, смачивающие или эмульгирующие вещества, комплексообразующие вещества, секвестранты или хелатообразующие вещества, криопротекторы, лиопротекторы, загустители, регуляторы pH и инертные газы.

[00238] Подходящие водные среды включают, без ограничения, воду, солевой раствор, физиологический раствор или фосфатно-солевой буферный раствор (PBS), раствор хлорида натрия для инъекций, раствор Рингера для инъекций, изотонический раствор декстрозы для инъекций, стерильную воду для инъекций, декстрозу и лактатный раствор Рингера для инъекций. Подходящие неводные среды включают, без ограничения, нелетучие масла растительного происхождения, касторовое масло, кукурузное масло,

хлопковое масло, оливковое масло, арахисовое масло, масло перечной мяты, сафлоровое масло, кунжутное масло, соевое масло, гидрогенизированные растительные масла, гидрогенизированное соевое масло и среднецепочечные триглицериды кокосового масла и масло пальмового семени. Подходящие смешиваемые с водой среды включают, без ограничения, этанол, 1,3-бутандиол, жидкий полиэтиленгликоль (например, полиэтиленгликоль 300 и полиэтиленгликоль 400), пропиленгликоль, глицерин, N-метил-2-пирролидон, N, N-диметилацетамид и диметилсульфоксид.

[00239] Подходящие противомикробные вещества или консерванты включают, без ограничения, фенолы, крезолы, содержащие ртуть вещества, бензиловый спирт, хлорбутанол, метил и пропил п-гидроксibenзоаты, тимеросал, бензалконийхлорид (например, бензетонийхлорид), метил- и пропилпарабены, и сорбиновую кислоту. Подходящие изотонические вещества включают, без ограничения, хлорид натрия, глицерин и декстрозу. Подходящие буферные вещества включают, без ограничения, фосфат и цитрат. Подходящими антиоксидантами являются антиоксиданты, описанные в настоящем описании, включая бисульфит и метабисульфит натрия. Подходящие местные анестетики включают, без ограничения, прокаингидрохлорид. Подходящие суспендирующими и диспергирующими веществами являются вещества, описанные в данном документе, включая карбоксиметилцеллюлозу натрия, гидроксипропилметилцеллюлозу и поливинилпирролидон. Подходящими эмульгирующими веществами являются описанные в настоящем описании, включая полиоксиэтиленсорбитанмонолаурат, полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат 80, и триэтаноламинолеат. Подходящие секвестранты или хелатообразующие вещества включают, без ограничения, ЭДТА. Подходящие регуляторы pH включают, без ограничения, гидроксид натрия, соляную кислоту, лимонную кислоту и молочную кислоту. Подходящие комплексообразующие вещества включают, без ограничения, циклодекстрины, в том числе α -циклодекстрин, β -циклодекстрин, гидроксипропил- β -циклодекстрин, простой сульфобутиловый эфир- β -циклодекстрин, и простой сульфобутиловый эфир-7- β -циклодекстрин (CAPTISOL[®], CyDex, Lenexa, KS).

[00240] Когда фармацевтические композиции, представленные в настоящем описании, получают для многодозового введения, многодозовые парентеральные композиции должны содержать противомикробное вещество в бактериостатических или фунгистатических концентрациях. Все парентеральные композиции должны быть стерильными, как известно и практикуется в данной области.

[00241] В одном варианте осуществления фармацевтические композиции для парентерального введения предоставляются в виде готовых к применению стерильных растворов. В другом варианте осуществления фармацевтические композиции предоставлены в виде стерильных сухих растворимых продуктов, включая лиофилизированные порошки и гиподермальные таблетки, для разбавления средой перед использованием. В еще одном варианте осуществления фармацевтические композиции предоставляются в виде готовых к применению стерильных суспензий. В еще одном

варианте осуществления фармацевтические композиции предоставляются в виде стерильных сухих нерастворимых продуктов для разбавления средой перед использованием. В еще одном варианте осуществления фармацевтические композиции предоставлены в виде готовых к применению стерильных эмульсий.

[00242] Фармацевтические композиции, предложенные здесь для парентерального введения, могут быть приготовлены в виде лекарственных форм с немедленным или модифицированным высвобождением, включая формы с отсроченным, замедленным, пульсирующим, контролируемым, целевым и программируемым высвобождением.

[00243] Фармацевтические композиции, предложенные здесь для парентерального введения, могут быть приготовлены в виде суспензии, твердого вещества, полутвердого вещества или тиксотропной жидкости для введения в виде имплантируемого депо. В одном варианте осуществления представленная здесь фармацевтическая композиция диспергирована в твердой внутренней матрице, которая окружена внешней полимерной мембраной, которая является нерастворимой в жидких средах организма, но позволяет активному ингредиенту в фармацевтических композициях диффундировать наружу.

[00244] Подходящие внутренние матрицы включают, без ограничения, полиметилметакрилат, полибутилметакрилат, пластифицированный или непластифицированный поливинилхлорид, пластифицированный нейлон, пластифицированный полиэтилентерефталат, натуральный каучук, полиизопрен, полиизобутилен, полибутадиен, полиэтилен, этилен-винилацетатные сополимеры, силиконовые каучуки, полидиметилсилоксаны, кремний-карбонатные сополимеры, гидрофильные полимеры, такие как гидрогели сложных эфиров акриловой и метакриловой кислоты, коллаген, сшитый поливиниловый спирт и сшитый частично гидролизированный поливинилацетат.

[00245] Подходящие внешние полимерные мембраны включают, без ограничения, полиэтилен, полипропилен, сополимеры этилена/пропилена, сополимеры этилена/этилакрилата, сополимеры этилена/винилацетата, силиконовые каучуки, полидиметилсилоксаны, неопреновый каучук, хлорированный полиэтилен, поливинилхлорид, сополимеры винилхлорида с винилацетатом, винилиденхлоридом, этиленом и пропиленом, иономерный полиэтилентерефталат, бутилкаучук, эпихлоргидриновые каучуки, сополимер этилена/винилового спирта, терполимер этилена/винилацетата/винилового спирта и сополимер этилена/винилоксиэтанола.

С. Местное введение

[00246] Фармацевтические композиции, представленные в настоящем описании, могут вводиться местно на кожу, в отверстия или на слизистую. Местное введение, как этот термин используется в настоящем описании, включает (интра)дермальное, конъюнктивальное, интракорнеальное, внутриглазное, офтальмическое, внутриушное, чрескожное, назальное, вагинальное, уретральное, респираторное и ректальное введение.

[00247] Фармацевтические композиции, представленные в настоящей заявке, могут быть получены в любых лекарственных формах, которые подходят для местного введения

для локального или системного эффекта, включая эмульсии, растворы, суспензии, кремы, гели, гидрогели, мази, присыпки, повязки, эликсиры, лосьоны, суспензии, настойки, пасты, пены, пленки, аэрозоли, орошения, спреи, суппозитории, бандажи и кожные пластыри. Состав для местного применения фармацевтических композиций, представленных в настоящем описании, может также содержать липосомы, мицеллы, микросферы, наносистемы и их смеси.

[00248] Фармацевтически приемлемые носители и эксципиенты, подходящие для применения в составах для местного применения, представленных в настоящем описании, включают, без ограничения, водные среды, смешиваемые с водой среды, неводные среды, противомикробные вещества или консерванты против роста микроорганизмов, стабилизаторы, усилители растворимости, изотонические вещества, буферные вещества, антиоксиданты, местные анестетики, суспендирующие и диспергирующие вещества, смачивающие или эмульгирующие вещества, комплексообразующие вещества, секвестранты или хелатообразующие вещества, усилители проникновения, криопротекторы, лиопротекторы, загустители и инертные газы.

[00249] Фармацевтические композиции также могут вводиться местно посредством электропорирования, ионтофореза, фонофореза, сонофореза или микроигльчатых или безигльчатых инъекций, таких как POWDERJECT™ (Chiron Corp., Emeryville, CA) и BIOJECT™ (Bioject Medical Technologist Inc., Tualatin, OR).

[00250] Фармацевтические композиции, представленные в настоящем описании, могут быть получены в виде мазей, кремов и гелей. Подходящие среды для мазей включают масляные или углеводородные среды, включая жир, жир с бензойной кислотой, оливковое масло, хлопковое масло и другие масла, медицинский вазелин; эмульгируемые или абсорбирующие среды, такие как гидрофильный петролатум, гидроксистеаринсульфат и безводный ланолин; смываемые водой среды, такие как гидрофильная мазь; водорастворимые среды для мазей, включая полиэтиленгликоли с различной молекулярной массой; эмульгированные среды, либо в виде эмульсии вода-в-масле (W/O), либо в виде эмульсии масло-в-воде (O/W), включая цетиловый спирт, глицерилмоностеарат, ланолин и стеариновую кислоту (см., Remington: The Science and Practice of Pharmacy, выше). Такие среды являются смягчающими веществами, но обычно требуют добавления антиоксидантов и консервантов.

[00251] Подходящая основа для крема может быть маслом-в-воде или водой-в-масле. Подходящие кремовые среды могут быть смываемыми водой и содержать масляную фазу, эмульгатор и водную фазу. Масляная фаза также называется «внутренней» фазой, которая обычно включает вазелин и жирный спирт, такой как цетиловый или стеариловый спирт. Водная фаза обычно, хотя и необязательно, превышает по объему масляную фазу и обычно содержит увлажнитель. Эмульгатор в составе крема может представлять собой неионное, анионное, катионное или амфотерное поверхностно-активное вещество.

[00252] Гели являются полутвердыми системами типа суспензии. Однофазные гели

содержат органические макромолекулы, распределенные практически однородно в жидком носителе. Подходящие гелеобразующие вещества включают, без ограничения, сшитые полимеры акриловой кислоты, такие как карбомеры, карбоксиполиалкилены, CARBOPOL®; гидрофильные полимеры, такие как полиэтиленоксиды, сополимеры полиоксиэтилена-полиоксипропилена и поливиниловый спирт; полимеры целлюлозы, такие как гидроксипропилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы и метилцеллюлоза; камеди, такие как трагакант и ксантановая камедь; альгинат натрия; и желатин. Для получения однородного геля могут быть добавлены диспергирующие вещества, такие как спирт или глицерин, или гелеобразующее вещество может быть диспергировано путем растирания, механического перемешивания и/или взбалтывания.

[00253] Фармацевтические композиции, представленные в настоящем описании, могут вводиться ректально, уретрально, вагинально или перивагинально в виде суппозитория, пессария, палочек, припарок или компрессов, паст, порошков, повязок, кремов, пластырей, контрацептивов, мазей, растворов, эмульсий, суспензий, тампонов, гелей, пен, спреев или клизм. Данные лекарственные формы могут быть получены с использованием традиционных способов, как описано в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, выше.

[00254] Ректальные, уретральные и вагинальные суппозитории представляют собой твердые тела для введения в отверстия тела, которые являются твердыми при обычной температуре, но плавятся или размягчаются при температуре тела с высвобождением активного ингредиента (ингредиентов) внутри отверстий. Фармацевтически приемлемые носители, используемые в ректальных и вагинальных суппозиториях, включают основы или среды, такие как отвердители, которые обеспечивают температуру плавления, близкую к температуре тела, при составлении их с фармацевтическими композициями, представленными в настоящей заявке; и антиоксиданты, описанные в настоящей заявке, включая бисульфит и метабисульфит натрия. Подходящие среды включают, без ограничения, масло какао (какао-масло), глицерин-желатин, карбовакс (полиоксиэтиленгликоль), спермацет, парафин, белый и желтый воск и соответствующие смеси моно-, ди- и триглицеридов жирных кислот, и гидрогели, такие как поливиниловый спирт, гидроксипропилметакрилат и полиакриловая кислота. Также могут использоваться комбинации различных сред. Ректальные и вагинальные суппозитории могут быть получены способом прессования или формования. Типичная масса ректального и вагинального суппозитория составляет от примерно 2 г до примерно 3 г.

[00255] Фармацевтические композиции, представленные в настоящем описании, могут вводиться офтальмологически в виде растворов, суспензий, мазей, эмульсий, гелеобразующих растворов, порошков для растворов, гелей, глазных вкладышей и имплантатов.

[00256] Фармацевтические композиции, представленные в настоящем описании, могут вводиться интраназально или путем ингаляции в дыхательные пути.

Фармацевтические композиции могут быть представлены в виде аэрозоля или раствора для доставки с использованием контейнера под давлением, насоса, спрея, пульверизатора, такого как пульверизатор с использованием электрогидродинамики для получения мелкодисперсного аэрозоля, или небулайзера, отдельно или в комбинации с подходящим пропеллентом, таким как 1,1,1,2-тетрафторэтан или 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан. Фармацевтические композиции также могут быть представлены в виде сухого порошка для инсуффляции, отдельно или в сочетании с инертным носителем, таким как лактоза или фосфолипиды; и назальных капель. Для интраназального применения порошок может содержать биоадгезивное вещество, включающее хитозан или циклодекстрин.

[00257] Растворы или суспензии для использования в контейнере под давлением, насосе, спрее, пульверизаторе или небулайзере могут быть составлены таким образом, чтобы они содержали этанол, водный этанол или подходящее альтернативное вещество для диспергирования, растворения или продления высвобождения активного ингредиента, представленного в настоящем описании; пропеллент в качестве растворителя; и/или поверхностно-активное вещество, такое как триолеат сорбита, олеиновая кислота или олигомолочная кислота.

[00258] Фармацевтические композиции, представленные в настоящем описании, могут быть микронизированы до размера, подходящего для доставки путем ингаляции, например, примерно 60 мкм или менее или примерно 10 мкм или менее. Частицы таких размеров можно получить с использованием способа измельчения, известного специалистам в данной области, такого как спиральное струйное измельчение, измельчение на струйной мельнице с кипящим слоем, обработка сверхкритической текучей средой с образованием наночастиц, гомогенизация высокого давления или распылительная сушка.

[00259] Капсулы, блистеры и картриджи для применения в ингаляторе или инсуффляторе могут быть изготовлены так, чтобы они содержали порошковую смесь фармацевтических композиций, представленных в настоящем описании; подходящую порошковую основу, такую как лактоза или крахмал; и модификатор эффективности, такой как L-лейцин, маннит или стеарат магния. Лактоза может быть безводной или в форме моногидрата. Другие подходящие эксципиенты или носители включают, без ограничения, декстран, глюкозу, мальтозу, сорбит, ксилит, фруктозу, сахарозу и трегалозу. Фармацевтические композиции, представленные в настоящем описании для ингаляционного/интраназального введения, могут дополнительно содержать подходящий ароматизатор, такой как ментол и левоментол; и/или подсластители, такие как сахарин и сахарин натрия.

[00260] Фармацевтические композиции, предложенные в настоящем описании для местного введения, могут быть приготовлены для немедленного высвобождения или модифицированного высвобождения, включая отсроченное, замедленное, пульсирующее, контролируемое, целевое и программируемое высвобождение.

D. Модифицированное высвобождение

[00261] Фармацевтические композиции, представленные в настоящем описании, могут быть получены в виде лекарственных форм с модифицированным высвобождением. Используемый в настоящем описании термин «модифицированное высвобождение» относится к лекарственной форме, в которой скорость или место высвобождения активного ингредиента (ингредиентов) отличаются от таковых для лекарственной формы немедленного высвобождения при введении тем же путем. Лекарственные формы с модифицированным высвобождением включают, без ограничения, лекарственные формы с отсроченным, продленным, пролонгированным, замедленным, пульсирующим, контролируемым, ускоренным и быстрым, целевым, программируемым высвобождением, а также удерживаемые в желудке лекарственные формы. Фармацевтические композиции в лекарственных формах с модифицированным высвобождением могут быть получены с использованием множества средств и способов модифицированного высвобождения, известных специалисту, включая, без ограничения, средства с контролируемым высвобождением на основе матрицы, средства с осмотическим контролем высвобождения, средства с контролируемым высвобождением из множества частиц, ионообменные смолы, кишечнорастворимые оболочки, многослойные оболочки, микросферы, липосомы, и их сочетания. Скорость высвобождения активного ингредиента (ингредиентов) также может быть модифицирована посредством изменения размеров частиц и полиморфизма активного ингредиента (ингредиентов).

[00262] Примеры модифицированного высвобождения включают, без ограничения, описанные в патентах США №№: 3846770; 3917899; 3637809; 3698123; 4008719; 6774633; 6069696; 6691777; 6120648; 6073643; 6739477; 6364667; 6739480; 6733677; 6739108; 6891474; 6922367; 6972891; 6980946; 6993866; 7046830; 7087324; 7113943; 7197360; 7248373; 7274970; 7277981; 7377471; 7419971; 7689648; 7713368 и 7799600.

1. Средства контролируемого высвобождения на основе матрицы

[00263] Фармацевтические композиции, представленные в настоящем описании в лекарственной форме с модифицированным высвобождением, могут быть получены с использованием средства с контролируемым высвобождением на основе матрицы, известного специалисту (см. Takada et al., «Encyclopedia of Controlled Drug Delivery», Vol. 2, Mathiowitz Ed., Wiley, 1999).

[00264] В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, представленные в настоящем описании в лекарственной форме с модифицированным высвобождением, получают с использованием средства с разлагаемой матрицей, которая представляет собой набухающие в воде, разлагаемые или растворимые полимеры, включая, без ограничения, синтетические полимеры и встречающиеся в природе полимеры и производные, такие как полисахариды и белки.

[00265] Вещества, подходящие для образования разлагаемой матрицы, включают, без ограничения, хитин, хитозан, декстран и пуллулан; камедь агар, гуммиарабик, камедь карайи, камедь бобов рожкового дерева, камедь трагаканта, каррагинаны, камедь гхатти, гуаровую камедь, ксантановую камедь и склероглюкан; крахмалы, такие как декстрин и

мальтодекстрин; гидрофильные коллоиды, такие как пектин; фосфатиды, такие как лецитин; альгинаты; альгинат пропиленгликоля; желатин; коллаген; целлюлозы, такие как этилцеллюлоза (ЕС), метилэтилцеллюлоза (МЕС), карбоксиметилцеллюлоза (СМС), СМЕС, гидроксиэтилцеллюлоза (НЕС), гидроксипропилцеллюлоза (НРС), ацетат целлюлозы (СА), пропионат целлюлозы (СР), бутират целлюлозы (СВ), бутират ацетата целлюлозы (СAB), САР, САТ, гидроксипропилметилцеллюлоза (НРМС), НРМСР, НРМСАС, тримеллитат ацетата гидроксипропилметилцеллюлозы (НРМСАТ) и этилгидроксиэтилцеллюлоза (ЕНЕС); поливинилпирролидон; поливиниловый спирт; поливинилацетат; сложные эфиры глицерина и жирных кислот; полиакриламид; полиакриловую кислоту; сополимеры этакриловой кислоты или метакриловой кислоты (EUDRAGIT[®], Rohm America, Inc., Piscataway, NJ); поли(2-гидроксиэтилметакрилат); полилактиды; сополимеры L-глутаминовой кислоты и этил L-глутамата; разлагаемые сополимеры молочной кислоты-гликолевой кислоты; поли-D-(-)-3-гидроксимасляную кислоту; и другие производные акриловой кислоты, такие как гомополимеры и сополимеры бутилметакрилата, метилметакрилата, этилметакрилата, этилакрилата, (2-диметиламиноэтил)метакрилата и хлорида (триметиламиноэтил)метакрилата.

[00266] В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, представленные в настоящем описании, получают со средством на основе неразлагаемой матрицы. Активный ингредиент (ингредиенты) растворяется или диспергируется в инертной матрице и высвобождается преимущественно посредством диффузии из инертной матрицы при введении. Вещества, подходящие для использования в качестве средства с неразлагаемой матрицей, включают, без ограничения, нерастворимые полимеры, такие как полиэтилен, полипропилен, полиизопрен, полиизобутилен, полибутадиен, полиметилметакрилат, полибутилметакрилат, хлорированный полиэтилен, поливинилхлорид, сополимеры метилакрилата-метилметакрилата, этилен-винилацетатные сополимеры, сополимеры этилена/пропилена, сополимеры этилена/этилакрилата, сополимеры винилхлорида с винилацетатом, винилиденхлоридом, этиленом и пропиленом, иономерный полиэтилентерефталат, бутилкаучуки, эпихлоргидриновые каучуки, сополимер этилена/винилового спирта, терполимер этилена/винилацетата/винилового спирта, сополимер этилена/винилоксиэтанола, поливинилхлорид, пластифицированный нейлон, пластифицированный полиэтилентерефталат, натуральный каучук, силиконовые каучуки, полидиметилсилоксаны и кремний-карбонатные сополимеры; гидрофильные полимеры, такие как этилцеллюлоза, ацетат целлюлозы, кросповидон и сшитый частично гидролизованный поливинилацетат; и жирные соединения, такие как карнаубский воск, микрокристаллический воск и триглицериды.

[00267] В системе контролируемого высвобождения на основе матрицы желаемую кинетику высвобождения можно контролировать, например, посредством типа используемого полимера, вязкости полимера, размера частиц полимера и/или активного ингредиента (ингредиентов), соотношения активного ингредиента (ингредиентов) и

полимера, и других эксципиентов или носителей в композициях.

[00268] Фармацевтические композиции, представленные в настоящем описании в лекарственной форме с модифицированным высвобождением, могут быть получены способами, известными специалистам в данной области, включая прямое прессование, сухое или влажное гранулирование с последующим прессованием и гранулирование из расплава с последующим прессованием.

2. Средства с осмотическим контролем высвобождения

[00269] Фармацевтические композиции, представленные в настоящем описании в лекарственной форме с модифицированным высвобождением, могут быть изготовлены с использованием средства с осмотическим контролем высвобождения, включая, без ограничения, однокамерную систему, двухкамерную систему, технологию асимметричной мембраны (АМТ) и систему экструдирования ядра (ЕСS). Как правило, такие средства содержат, по меньшей мере, два компонента: (а) ядро, которое содержит активный ингредиент (ингредиенты); и (b) полупроницаемую мембрану по меньшей мере с одним каналом для доставки, которая инкапсулирует ядро. Полупроницаемая мембрана контролирует приток воды к ядру из используемой водной среды с тем, чтобы вызвать высвобождение лекарственного средства посредством экструдирования через канал (каналы) доставки.

[00270] В дополнение к активному ингредиенту (ингредиентам), ядро осмотического средства необязательно содержит осмотическое вещество, которое создает движущую силу для переноса воды из используемой окружающей среды в ядро средства. Одним из классов осмотических веществ являются набухающие в воде гидрофильные полимеры, которые также называются «осмополимерами» и «гидрогелями». Подходящие набухающие в воде гидрофильные полимеры в качестве осмотических веществ включают, без ограничения, гидрофильные виниловые и акриловые полимеры, полисахариды, такие как альгинат кальция, полиэтиленоксид (РЕО), полиэтиленгликоль (РЕG), полипропиленгликоль (PPG), поли(2-гидроксиэтилметакрилат), поли(акриловая) кислота, поли(метакриловая) кислота, поливинилпирролидон (PVP) и сшитый PVP, поливиниловый спирт (PVA), сополимеры PVA/PVP, сополимеры PVA/PVP с гидрофобными мономерами, такими как метилметакрилат и винилацетат, гидрофобные полиуретаны, содержащие большие блоки РЕО, кроскармеллоза натрия, каррагинан, гидроксипропилцеллюлоза (НЕС), гидроксипропилцеллюлоза (НРС), гидроксипропилметилцеллюлоза (НРМС), карбоксиметилцеллюлоза (СМС) и карбоксиэтилцеллюлоза (СЕС), альгинат натрия, поликарбофил, желатин, ксантановая камедь и крахмалгликолят натрия.

[00271] Другие классы осмотических веществ представляют собой осмогены, которые способны впитывать воду, чтобы влиять на градиент осмотического давления через барьер окружающей оболочки. Подходящие осмогены включают, без ограничения, неорганические соли, такие как сульфат магния, хлорид магния, хлорид кальция, хлорид натрия, хлорид лития, сульфат калия, фосфаты калия, карбонат натрия, сульфит натрия,

сульфат лития, хлорид калия и сульфат натрия; сахара, такие как декстроза, фруктоза, глюкоза, инозит, лактоза, мальтоза, маннит, раффиноза, сорбит, сахароза, трегалоза и ксилит; органические кислоты, такие как аскорбиновая кислота, бензойная кислота, фумаровая кислота, лимонная кислота, малеиновая кислота, себациновая кислота, сорбиновая кислота, адипиновая кислота, эдетовая кислота, глутаминовая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, янтарная кислота и винная кислота; мочевины; и их смеси.

[00272] Осмотические вещества с различными скоростями растворения можно использовать для того, чтобы влиять на скорость начальной доставки активного ингредиента (ингредиентов) из лекарственной формы. Например, аморфные сахара, такие как MANNOGEM™ EZ (SPI Pharma, Lewes, DE), можно использовать для обеспечения более быстрой доставки в течение первой пары часов для быстрого создания желаемого терапевтического эффекта и постепенного и непрерывного высвобождения оставшегося количества для поддержания желаемого уровня терапевтического или профилактического эффекта на протяжении длительного периода времени. В этом случае активный ингредиент (ингредиенты) высвобождается с такой скоростью, чтобы замещать метаболизируемое и экскретируемое количество активного ингредиента.

[00273] Ядро также может включать широкий спектр других эксципиентов и носителей, как описано в данном описании, для увеличения эффективности лекарственной формы или для поддержания стабильности или обработки.

[00274] Материалы, применимые для образования полупроницаемой мембраны, включают различные виды акриловых соединений, винилов, простых эфиров, полиамидов, сложных полиэфиров и целлюлозных производных, которые являются проницаемыми для воды и нерастворимыми в воде при физиологически релевантных значениях pH или способны становиться нерастворимыми в воде за счет химического изменения, такого как сшивка. Примеры подходящих полимеров, применимых при образовании покрытия, включают пластифицированный, непластифицированный и усиленный ацетат целлюлозы (CA), диацетат целлюлозы, триацетат целлюлозы, пропионат CA, нитрат целлюлозы, бутират ацетата целлюлозы (CAB), этилкарбамат CA, CAP, метилкарбамат CA, сукцинат CA, тримеллитат ацетата целлюлозы (CAT), диметиламиноацетат CA, этилкарбонат CA, хлорацетат CA, этилоксалат CA, метилсульфонат CA, бутилсульфонат CA, п-толуолсульфонат CA, ацетат агара, триацетат амилозы, ацетат бета-глюкана, триацетат бета-глюкана, диметилацетат ацетальдегида, триацетат камеди плодов рожкового дерева, гидроксिलированный этиленвинилацетат, ЕС, PEG, PPG, сополимеры PEG/PPG, PVP, HEC, HPC, CMC, CMEC, HPMS, HPMSR, HPMSAS, HPMSAT, поли(акриловые) кислоты и их сложные эфиры и поли(метакриловые кислоты) и их сложные эфиры и их сополимеры, крахмал, декстран, декстрин, хитозан, коллаген, желатин, полиалкены, простые полиэфиры, полисульфоны, простые полиэфирсульфоны, полистиролы, поливинилгалогениды, поливиниловые сложные эфиры и простые эфиры, природные воски и синтетические воски.

[00275] Полупроницаемая мембрана также может представлять собой

гидрофобную микропористую мембрану, в которой поры в значительной степени заполнены газом и не увлажнены водной средой, но проницаемы для водяного пара, как описано в патенте США № 6798119. Такая гидрофобная, но проницаемая для водяного пара мембрана обычно состоит из гидрофобных полимеров, таких как полиалкены, полиэтилен, полипропилен, политетрафторэтилен, производные полиакриловой кислоты, простые полиэфиры, полисульфоны, простые полиэфирсульфоны, полистиролы, поливинилгалогениды, поливинилиденфторид, поливиниловые сложные эфиры и простые эфиры, природные воски и синтетические воски.

[00276] Канал (каналы) доставки в полупроницаемой мембране может быть образован после нанесения покрытия с помощью механического или лазерного высверливания. Канал (каналы) доставки также могут быть образованы *in situ* путем эрозии пробки из растворимого в воде материала или путем разрыва более тонкой части мембраны над углублением в ядре. Кроме того, каналы доставки могут быть сформированы во время покрытия, как в случае асимметричных мембранных покрытий типа, описанного в патентах США № 6712069 и 6798220.

[00277] Общее количество высвобождаемого активного ингредиента (ингредиентов) и скорость высвобождения по существу можно модулировать, варьируя толщину и пористость полупроницаемой мембраны, состав ядра, а также число, размер и положение каналов доставки.

[00278] Фармацевтические композиции в лекарственной форме с осмотическим контролем высвобождения могут также содержать дополнительные традиционные эксципиенты или носители, как описано в настоящем описании, для повышения эффективности или обработки препарата.

[00279] Лекарственные формы с осмотическим контролем высвобождения могут быть изготовлены в соответствии с традиционными способами и методиками, известными специалистам в данной области (см., Remington: The Science and Practice of Pharmacy, выше; Santus and Baker, J. Controlled Release **1996**, 36, 1-21; Verma et al., Drug Development and Industrial Pharmacy **2000**, 27, 796-708; Verma et al., J. Controlled Release **2002**, 79, 7-27).

[00280] В некоторых вариантах осуществления, фармацевтические композиции, представленные в настоящем описании, получают в виде лекарственной формы АМТ с контролируемым высвобождением, которая содержит асимметричную осмотическую мембрану, покрывающую ядро, содержащее активный ингредиент (ингредиенты) и другие фармацевтически приемлемые эксципиенты или носители. См., патент США № 6712069 и WO 2002/17918. Лекарственные формы АМТ с контролируемым высвобождением могут быть получены в соответствии с традиционными способами и методиками, известными специалистам, включая прямое прессование, сухое гранулирование, влажное гранулирование и нанесение покрытия методом погружения.

[00281] В некоторых вариантах осуществления, фармацевтические композиции, представленные в настоящем описании, получают в виде лекарственной формы ЕСС с контролируемым высвобождением, которая содержит осмотическую мембрану,

покрывающую ядро, содержащее активный ингредиент (ингредиенты), гидроксипропилцеллюлозу и другие фармацевтически приемлемые эксципиенты или носители.

3. Средства с контролируемым высвобождением из множества частиц

[00282] Фармацевтические композиции, представленные в настоящем описании в лекарственной форме с модифицированным высвобождением, могут быть изготовлены в виде средства с контролируемым высвобождением из множества частиц, которое включает множество частиц, гранул или пеллет, находящихся в диапазоне от примерно 10 мкм до примерно 3 мм, от примерно 60 мкм до примерно 2,6 мм, или от примерно 100 мкм до примерно 1 мм в диаметре. Такое множество частиц может быть получено способами, известными специалисту, включая влажное и сухое гранулирование, экструзию/сферонизацию, вальцевание, замораживание расплава и напыление покрытия на затравочные ядра. См., например, *Multiparticulate Oral Drug Delivery*; Marcel Dekker: 1994; и *Pharmaceutical Pelletization Technology*; Marcel Dekker: 1989.

[00283] Другие эксципиенты или носители, описанные в настоящем описании, можно смешивать с фармацевтическими композициями для облегчения обработки и образования множества частиц. Образующиеся в результате частицы могут сами по себе составлять средство из множества частиц или могут быть покрыты различными пленкообразующими веществами, такими как кишечнорастворимые полимеры, набухаемые в воде и водорастворимые полимеры. Множество частиц можно дополнительно обработать для получения капсулы или таблетки.

4. Целевая доставка

[00284] Фармацевтические композиции, представленные в настоящем описании, также могут быть получены таким образом, чтобы быть нацеленными на конкретную ткань, рецептор или другую область тела подлежащего лечению субъекта, включая системы доставки, основанные на липосомах, высвобожденных эритроцитах и антителах. Примеры включают, без ограничения, описанные в патентах США №№: 7317762; 7274662; 7271369; 7263872; 7139876; 7131670; 7120761; 7071496; 7070082; 7048737; 7039976; 7004634; 6986307; 6972377; 6900262; 6840774; 6769642 и 6709874.

Способы применения

[00285] В одном варианте осуществления, представленном в настоящем описании, предложен способ лечения, облегчения или профилактики пролиферативного заболевания у субъекта, включающий введение субъекту негигроскопичной кристаллической соли, представленной в данном описании.

[00286] В некоторых вариантах осуществления пролиферативное заболевание представляет собой рак. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак мочевого пузыря, рак молочной железы, рак шейки матки, рак толстой кишки (например, колоректальный рак), рак пищевода, глиому, мультиформную глиобластому, рак головы и шеи, лейкоз (например, острый миелогенный лейкоз (AML) или хронический миелоидный лейкоз (CML)), рак печени, рак легкого (например,

мелкоклеточный рак легкого и немелкоклеточный рак легкого), лимфому, меланому, миелому, миелодиспластический синдром (MDS), нейробластому, рак яичников, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, рак почки, рак слюнных желез, саркому (например, остеосаркому), рак кожи (например, сквамозно-клеточную карциному), рак желудка, рак яичка, рак щитовидной железы или рак матки. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой лейкоз, меланому, рак молочной железы, рак предстательной железы или колоректальный рак.

[00287] В некоторых вариантах осуществления рак является метастатическим. В некоторых вариантах осуществления рак является трудно поддающимся лечению. В некоторых вариантах осуществления рак является рецидивирующим. В некоторых вариантах осуществления рак является резистентным к лекарственным средствам.

[00288] В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой AML. В некоторых вариантах осуществления рак является рецидивирующим или трудно поддающимся лечению AML. В некоторых вариантах осуществления рак является рецидивирующим AML. В некоторых вариантах осуществления рак является трудно поддающимся лечению AML. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой AML с делецией 5q.

[00289] В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой MDS. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой MDS с высоким риском перерождения. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой MDS с делецией 5q.

[00290] В некоторых вариантах осуществления субъект, подлежащий лечению одним из описанных здесь способов, не проходил противораковую терапию подлежащего лечению пролиферативного заболевания до введения негигроскопичной кристаллической соли, представленной в данном описании.

[00291] В некоторых вариантах осуществления субъект, подлежащий лечению одним из описанных здесь способов, проходил противораковую терапию подлежащего лечению пролиферативного заболевания до введения негигроскопичной кристаллической соли, представленной в данном описании.

[00292] В некоторых вариантах осуществления, представленных в настоящем описании, предложен способ лечения субъекта, который перенес хирургическую операцию в попытке вылечить соответствующее заболевание или состояние, а также субъекта, который не подвергался хирургическому вмешательству. Поскольку пациенты с раком имеют разнородные клинические проявления и различный клинический исход, лечение, предоставляемое конкретному пациенту, может варьировать в зависимости от его/ее прогноза. Квалифицированный клиницист сможет легко определить без излишнего экспериментирования специфические вторичные средства, типы оперативного вмешательства и типы немедикаментозной стандартной терапии, которые можно эффективно применять для лечения конкретного пациента, страдающего раком.

[00293] В другом варианте осуществления, представленном в настоящем описании,

предложен способ лечения одного или более симптомов нарушения, заболевания или состояния, опосредованного казеинкиназой 1 (СК1) у субъекта, включающий введение субъекту негигроскопичной кристаллической соли, представленной в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления нарушение, заболевание или состояние, опосредованное СК1, представляет собой пролиферативное заболевание.

[00294] Способы, предложенные в настоящем описании, охватывают лечение субъекта независимо от возраста пациента, хотя некоторые заболевания или нарушения являются более распространенными в определенных возрастных группах.

[00295] В зависимости от подлежащего лечению заболевания и состояния субъекта, негигроскопичная кристаллическая соль, представленная в настоящем описании, может быть введена пероральным, парентеральным (например, внутримышечным, интраперитонеальным, внутривенным, CIV, интрацестернальным введением или инфузией, подкожной инъекцией или имплантацией), ингаляционным, назальным, вагинальным, ректальным, сублингвальным или местным (например, чрескожным или локальным) путями введения. Негигроскопичная кристаллическая соль, представленная в настоящем описании, может быть приготовлена, отдельно или совместно, в подходящей дозировке с фармацевтически приемлемым эксципиентом, носителем, адьювантом или средой, подходящими для каждого способа введения.

[00296] В одном варианте осуществления негигроскопичная кристаллическая соль, представленная в настоящем описании, вводится перорально. В другом варианте осуществления негигроскопичная кристаллическая соль, представленная в настоящем описании, вводится парентерально. В еще одном варианте осуществления негигроскопичная кристаллическая соль, представленная в настоящем описании, вводится внутривенно. В еще одном варианте осуществления негигроскопичная кристаллическая соль, представленная в настоящем описании, вводится внутримышечно. В еще одном варианте осуществления негигроскопичная кристаллическая соль, представленная в настоящем описании, вводится подкожно. В еще одном варианте осуществления негигроскопичная кристаллическая соль, представленная в настоящем описании, вводится местно.

[00297] Негигроскопичная кристаллическая соль, представленная в настоящем описании, может доставляться в виде однократной дозы, как, например, однократная болюсная инъекция, или пероральные таблетки или пилюли; или в течение определенного периода времени, как, например, продолжительная инфузия в течение определенного периода времени или разделенные болюсные дозы в течение определенного периода времени. Негигроскопичная кристаллическая соль, представленная в настоящем описании, может вводиться повторно в случае необходимости, например, до тех пор, пока у пациента не проявится стабилизация течения или ослабление симптомов заболевания, или пока у пациента не проявится прогрессирование заболевания или неприемлемая токсичность. Стабилизация течения заболевания или ее отсутствие определяются способами, известными в данной области, такими как оценка симптомов пациента,

физическое обследование, визуализация опухоли с помощью рентгеновского, САТ, PET или MRI-сканирования и других общепринятых способов оценки.

[00298] Негигроскопичная кристаллическая соль, представленная в настоящем описании, может вводиться один раз в день (QD) или может делиться на многократные суточные дозы, такие как два раза в день (BID) и три раза в день (TID). Кроме того, введение может быть непрерывным, т. е. каждый день, или периодическим. Термин «периодический» или «периодически», используемый в настоящем описании, предполагает обозначение остановки и начала с регулярными или нерегулярными интервалами. Например, периодическим введением негигроскопичной кристаллической соли, представленной в настоящем описании, является введение в течение одного-шести дней в неделю, введение циклами (например, ежедневное введение в течение двух-восьми недель подряд, после чего следует перерыв во введении до одной недели) или введение через день.

[00299] В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество негигроскопичной кристаллической соли, представленной в настоящем описании, находится в диапазоне от примерно 0,001 мг до примерно 1 мг на 1 кг массы тела субъекта в день (мг/кг в день), от примерно 0,01 мг/кг до примерно 0,1 мг/кг в день, или от примерно 0,01 мг/кг до примерно 0,05 мг/кг в день, которые можно вводить в одной или нескольких дозах. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество негигроскопичной кристаллической соли, представленной в настоящем описании, находится в диапазоне от примерно 0,1 мг до примерно 50 мг в день, от примерно 0,2 мг до примерно 20 мг в день, или от примерно 0,5 мг до примерно 10 мг в день. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество негигроскопичной кристаллической соли, представленной в настоящем описании, составляет примерно 0,2 мг в день, примерно 0,5 мг в день, примерно 1 мг в день, примерно 2 мг в день, примерно 5 мг в день, примерно 10 мг в день или примерно 20 мг в день.

[00300] Следует понимать, однако, что конкретный уровень дозы и частота дозирования для любого конкретного субъекта может изменяться и будет зависеть от множества факторов, включая активность конкретного используемого соединения, метаболическую стабильность и продолжительность действия этого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, диету, способ и время введения, скорость выделения, сочетание лекарственных средств, тяжесть конкретного состояния и организм-хозяин, подвергающийся терапии.

[00301] В некоторых вариантах осуществления субъектом является млекопитающее. В некоторых вариантах осуществления субъектом является человек.

[00302] Негигроскопичная кристаллическая соль, представленная в настоящем описании, также может быть объединена или использована в сочетании с другими терапевтическими средствами, подходящими для лечения и/или профилактики нарушения, заболевания или состояния, описанного в настоящем описании.

[00303] Используемый в настоящем описании термин «в сочетании» включает применение более чем одного лечебного средства (например, одного или более профилактических и/или терапевтических средств). Однако использование термина «в сочетании» не ограничивает порядок, в котором лечебные средства (например, профилактические и/или терапевтические средства) назначаются субъекту с заболеванием или нарушением. Первое лекарственное средство (например, профилактическое или терапевтическое средство, такое как соединение, представленное в настоящем описании) может быть введено перед (например, за 6 мин, 16 мин, 30 мин, 46 мин, 1 ч, 2 ч, 4 ч, 7 ч, 12 ч, 24 ч, 48 ч, 72 ч, 97 ч, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 6 недель, 7 недель, 8 недель или 12 недель до), одновременно или после (например, через 6 мин, 16 мин, 30 мин, 46 мин, 1 ч, 2 ч, 4 ч, 7 ч, 12 ч, 24 ч, 48 ч, 72 ч, 97 ч, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 6 недель, 7 недель, 8 недель или 12 недель после) введения второго лекарственного средства (например, профилактического или терапевтического средства) субъекту. В данном описании также предполагается введение трех лекарственных средств.

[00304] Путь введения негигроскопической кристаллической соли, представленной в настоящем описании, не зависит от пути введения второго лекарственного средства. В одном варианте осуществления негигроскопичная кристаллическая соль, представленная в настоящем описании, вводится перорально. В другом варианте осуществления негигроскопичная кристаллическая соль, представленная в настоящем описании, вводится внутривенно. Таким образом, в соответствии с данными вариантами осуществления, негигроскопичная кристаллическая соль, представленная в настоящем описании, вводится перорально или внутривенно, и второе лекарственное средство может вводиться перорально, парентерально, интраперитонеально, внутривенно, внутриартериально, чрескожно, сублингвально, внутримышечно, ректально, трансбуккально, интраназально, липосомально, посредством ингаляции, вагинально, интраокулярно, посредством местной доставки с помощью катетера или стента, подкожно, внутрь жировой ткани, внутрисуставно, интратекально или в лекарственной форме с замедленным высвобождением. В одном варианте осуществления негигроскопичная кристаллическая соль, представленная в настоящем описании, и второе лекарственное средство вводятся одним и тем же способом введения, перорально или внутривенно. В другом варианте осуществления негигроскопичная кристаллическая соль, представленная в настоящем описании, вводится одним способом введения, например, перорально, тогда как второй агент (противоопухолевое средство) вводится другим способом введения, например, внутривенно.

[00305] В некоторых вариантах осуществления, каждый способ, представленный в настоящем описании независимо, дополнительно включает в себя стадию введения второго терапевтического средства.

[00306] Негигроскопичные кристаллические соли, представленные в настоящем описании, также могут быть предоставлены в качестве готового изделия с использованием упаковочных материалов, хорошо известных специалистам. См., например, патенты США

№№ 6323907; 6062668 и 6033262. Примеры фармацевтических упаковочных материалов включают, без ограничения, блистерные упаковки, бутылки, тубики, ингаляторы, дозаторы, пакеты, ампулы, контейнеры, шприцы и любой другой упаковочный материал, подходящий для выбранной композиции и назначенного пути введения и лечения.

[00307] В некоторых вариантах осуществления здесь также представлены наборы, которые при использовании практикующим врачом могут упростить введение субъекту соответствующих количеств активных ингредиентов. В некоторых вариантах осуществления набор, представленный в настоящем описании, включает в себя контейнер и лекарственную форму негигроскопичной кристаллической соли, представленной в настоящем описании.

[00308] В некоторых вариантах осуществления набор включает контейнер, содержащий лекарственную форму негигроскопичной кристаллической соли, представленной в настоящем описании, в контейнере, содержащем одно или более других терапевтических средств.

[00309] Наборы, представленные в настоящем описании, могут дополнительно содержать устройства, используемые для введения активных ингредиентов. Примеры таких устройств включают, без ограничения, шприцы, безыгольные инъекторы, мешки для капельницы, пластыри и ингаляторы. Наборы, предлагаемые в настоящем описании, также могут содержать кондомы для введения активных ингредиентов.

[00310] Наборы, представленные в настоящем описании, могут дополнительно включать фармацевтически приемлемые среды, которые можно использовать для введения одного или более активных ингредиентов. Например, если активный ингредиент предоставляется в твердой форме, которую необходимо растворить для парентерального введения, набор может содержать герметичный контейнер подходящей среды, в которой активный ингредиент может быть растворен с образованием стерильного раствора без твердых частиц, подходящего для парентерального введения. Примеры фармацевтически приемлемых сред включают, без ограничения: водные среды, включающие, без ограничения, воду для инъекций USP, раствор хлорида натрия для инъекций, раствор Рингера для инъекций, раствор декстрозы для инъекций, раствор декстрозы и хлорида натрия для инъекций и раствор Рингера с лактатом для инъекций; смешиваемые с водой среды, включающие, без ограничения, этиловый спирт, полиэтиленгликоль и полипропиленгликоль; и неводные среды, включающие, без ограничения, кукурузное масло, хлопковое масло, арахисовое масло, кунжутное масло, этилолеат, изопропилмиристат и бензилбензоат.

[00311] Изобретение можно будет лучше понять с помощью следующих неограничивающих примеров.

ПРИМЕРЫ

Пример 1

Скрининг на кристаллические соли (1r,4r)-N¹-(5-хлор-4-(5-(циклопропилметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)циклогексан-1,4-диамина

[00312] Свободное основание (1 α ,4 γ)-N¹-(5-хлор-4-(5-(циклопропилметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)циклогексан-1,4-диамина получали из дигидрохлоридной соли (1 α ,4 γ)-N¹-(5-хлор-4-(5-(циклопропилметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)циклогексан-1,4-диамина с помощью распределения между водным гидроксидом натрия и дихлорметаном.

[00313] Двадцать кислот подвергали скринингу на образование кристаллической соли со свободным основанием (1 α ,4 γ)-N¹-(5-хлор-4-(5-(циклопропилметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)циклогексан-1,4-диамина. Рассматривавшиеся условия обобщены в таблице 1.

Таблица 1. Условия скрининга на кристалличность солей

Кислота	Условия	Кристаллическое соединение?
Уксусная кислота	Выпаривание, MeOH, КТ	Да
	Осаждение, 95:5 ацетон/H ₂ O, нагрев до кипения → КТ	Да
	Охлаждение, EtOH/гексаны, нагрев до кипения → 5°C	Да
Адипиновая кислота	Выпаривание, MeOH, КТ	Нет
	Осаждение, 95:5 ацетон/H ₂ O, нагрев до кипения → КТ	Да
	Охлаждение, EtOH/гексаны, нагрев до кипения → 5°C	Да
L-аскорбиновая кислота	Выпаривание, MeOH, КТ	Нет
	Охлаждение, 95:5 ацетон/H ₂ O, нагрев до кипения → -15°C; Выпаривание	Нет
	Охлаждение, EtOH/гексаны, нагрев до кипения → 5°C	Нет
L-аспарагиновая кислота	Суспензия, 95:5 ацетон/H ₂ O, 75°C, 1 день	Нет
	Суспензия, MeOH, 75°C, 1 день	Нет
Бензойная кислота	Выпаривание, MeOH, КТ	Да
	Осаждение, 95:5 ацетон/H ₂ O, нагрев до кипения → КТ	Да
	Охлаждение, EtOH/гексаны, нагрев до кипения → 5°C	Да
Лимонная кислота	Выпаривание, MeOH, КТ	Нет
	Осаждение, 95:5 ацетон/H ₂ O, нагрев до кипения → КТ	Нет
	Охлаждение, EtOH/гексаны, нагрев до кипения → 5°C	Нет
Фумаровая	Выпаривание, MeOH, КТ	Да

Кислота	Условия	Кристаллическое соединение?
кислота	Осаждение, 95:5 ацетон/Н ₂ О, нагрев до кипения → КТ	Да
	Охлаждение, EtOH/гексаны, нагрев до кипения → 5°C	Да
Глутаминовая кислота	Выпаривание, MeOH, КТ	Нет
	Охлаждение, 95:5 ацетон/Н ₂ О, нагрев до кипения → -15°C;	Нет
	Охлаждение, EtOH/гексаны, нагрев до кипения → 5°C	Нет
Гликолевая кислота	Выпаривание, MeOH, КТ	Да
	Осаждение, 95:5 ацетон/Н ₂ О, нагрев до кипения → КТ	Да
	Охлаждение, EtOH/гексаны, нагрев до кипения → 5°C	Да
Гиппуровая кислота	Выпаривание, MeOH, КТ	Нет
	Осаждение, 95:5 ацетон/Н ₂ О, нагрев до кипения → КТ	Да
	Охлаждение, EtOH/гексаны, нагрев до кипения → 5°C; Выпаривание	Да
D, L-молочная кислота	Выпаривание, MeOH, КТ	Да
	Охлаждение, 95:5 ацетон/Н ₂ О, нагрев до кипения → -15°C;	Да
	Охлаждение, EtOH/гексаны, нагрев до кипения → 5°C	Да
Малеиновая кислота	Выпаривание, MeOH, КТ	Да
	Охлаждение, 95:5 ацетон/Н ₂ О, нагрев до кипения → -15°C;	Да
	Охлаждение, EtOH/гексаны, нагрев до кипения → 5°C; Выпаривание	Да
L-яблочная кислота	Выпаривание, MeOH, КТ	Да
	Осаждение, 95:5 ацетон/Н ₂ О, нагрев до кипения → КТ	Да
	Охлаждение, EtOH/гексаны, нагрев до кипения → 5°C	Да
Метансульфоновая кислота	Выпаривание, MeOH, КТ	Нет
	Охлаждение, 95:5 ацетон/Н ₂ О, нагрев до кипения → -15°C; Выпаривание	Нет
	Охлаждение, EtOH/гексаны, нагрев до кипения → 5°C	Да

Кислота	Условия	Кристаллическое соединение?
Фосфорная кислота	Выпаривание, MeOH, КТ	Нет
	Осаждение, 95:5 ацетон/H ₂ O, нагрев до кипения → КТ	Нет
	Охлаждение, EtOH/гексаны, нагрев до кипения → 5°C	Нет
Янтарная кислота	Выпаривание, MeOH, КТ	Да
	Охлаждение, 95:5 ацетон/H ₂ O, нагрев до кипения → -15°C; Выпаривание	Да
	Охлаждение, EtOH/гексаны, нагрев до кипения → 5°C	Да
Серная кислота	Выпаривание, MeOH, КТ	Нет
	Охлаждение, 95:5 ацетон/H ₂ O, нагрев до кипения → -15°C;	Да
	Охлаждение, EtOH/гексаны, нагрев до кипения → 5°C	Да
L-винная кислота	Выпаривание, MeOH, КТ	Да
	Охлаждение, 95:5 ацетон/H ₂ O, нагрев до кипения → -15°C;	Да
	Охлаждение, EtOH/гексаны, нагрев до кипения → 5°C	Нет
Тиоциановая кислота	Выпаривание, MeOH, КТ	Нет
	Охлаждение, 95:5 ацетон/H ₂ O, нагрев до кипения → -15°C; Выпаривание	Нет
	Охлаждение, EtOH/гексаны, нагрев до кипения → 5°C	Да
п-Толуолсульфоновая кислота	Выпаривание, MeOH, КТ	Нет
	Охлаждение, 95:5 ацетон/H ₂ O, нагрев до кипения → -15°C;	Да
	Охлаждение, EtOH/гексаны, нагрев до кипения → 5°C	Да

[00314] Реакции образования соли осуществлялись путем взаимодействия одного молярного эквивалента свободного основания (1r,4r)-N¹-(5-хлор-4-(5-(циклопропилметил)-1-метил-1H-пирозол-4-ил)пиримидин-2-ил)циклогексан-1,4-диамина с одним молярным эквивалентом каждой кислоты.

[00315] Кристалличность каждой образующейся твердой соли определяли с помощью рентгеновской порошковой дифрактометрии (РПД). Анализ РПД проводили на рентгеновской дифракционной системе Rigaku Smart-Lab, которая выполнена с возможностью отражения геометрии Брэгга - Брентано с использованием линейного источника рентгеновского излучения. Источником рентгеновского излучения была Cu

трубка с длинным-острым фокусом, работавшая при 40 кВ и 44 мА, которая давала профиль падающего луча на образце, менявшийся от узкой линии под большими углами до широкого прямоугольника под малыми углами. Щели для кондиционирования луча использовались на источнике рентгеновского излучения для обеспечения того, чтобы максимальный размер луча был менее 10 мм как вдоль линии, так и перпендикулярно линии. Геометрия Брэгга-Брентано представляла собой парафокусирующую геометрию, управляемую пассивной дивергенцией и приемными щелями, при этом сам образец выступал в качестве компонента фокусировки для оптики. Собственное разрешение геометрии Брэгга-Брентано частично определялось радиусом дифрактометра и шириной используемой приемной щели. Rigaku Smart-Lab работала с возможностью получения ширины пиков $0,1 \text{ } ^\circ 2\Theta$ или менее. Осевое расхождение рентгеновского луча контролировалось 5° щелями Соллера в траекториях как падающего, так и дифрагированного луча.

[00316] Более конкретно, образец порошка соли помещали в держатель с низким фоном Si с помощью легкого надавливания рукой для того, чтобы поверхность образца оставалась плоской и вровень с опорной поверхностью держателя образца. Каждый образец соли анализировали в диапазоне от 2 до $40 \text{ } ^\circ 2\Theta$ с использованием непрерывного сканирования $6 \text{ } ^\circ 2\Theta$ в минуту с эффективным размером шага $0,02 \text{ } ^\circ 2\Theta$.

[00317] Если твердое вещество определялось как кристаллическое, его дополнительно анализировали с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) с использованием прибора TA Instruments Q2000. Калибровку температуры прибора проводили с использованием индия. Ячейку ДСК поддерживали при продувке азотом ~ 50 мл в минуту во время каждого анализа. Образец твердой соли помещали в стандартный завальцованный алюминиевый тигель и нагревали от 25°C до 350°C со скоростью 10°C в минуту.

[00318] Термогравиметрический анализ проводили с использованием прибора TA Instruments Q50. Весы прибора калибровали с использованием грузов класса М, и калибровку температуры осуществляли с использованием алюминия. Продувка азотом составляла ~ 40 мл в минуту на весах и ~ 60 мл в минуту в печи. Образец твердой соли помещали в предварительно взвешенный платиновый тигель и нагревали от 20°C до 350°C со скоростью 10°C в минуту.

[00319] Результаты анализа кристаллических солей, указанных в таблице 1, представлены на фиг. 1 - фиг.23.

Пример 2

Получение и характеристика кристаллических адипатных, бензоатных и тозилатных солей (1r,4r)-N¹-(5-хлор-4-(5-(циклопропилметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)циклогексан-1,4-диамина

[00320] Кристаллические адипатные, бензоатные и тозилатные соли (1r,4r)-N¹-(5-хлор-4-(5-(циклопропилметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)циклогексан-1,4-диамина получали в условиях, показанных в таблице 2.

Таблица 2. Условия образования кристаллических солей

Кислота	Условия
Адипиновая кислота	Охлаждение, EtOH/гексаны, КТ → 5°C, 3 дня
Бензойная кислота	Осаждение, 95:5 ацетон/H ₂ O, нагрев до кипения → -15°C;
п-Толуолсульфоновая кислота	Осаждение, 95:5 ацетон/H ₂ O, нагрев до кипения → КТ

[00321] Кристаллические адипатные, бензоатные и тозилатные соли были охарактеризованы с помощью РПД, ДСК, ТГА и ДСП. Анализ ДСП проводили, используя анализатор динамической сорбции паров TA Instruments Q5000. Прибор калибровали с использованием стандартных грузов и раствора бромида натрия для влажности. Адипатную соль анализировали при 25°C с максимальным временем уравнивания 60 мин с 10% шагом относительной влажности (RH) от 5% до 95% RH (цикл адсорбции) и от 95% до 5% RH (цикл десорбции). Результаты анализа показаны на фиг.24 - фиг.33.

[00322] Порошковая рентгеновская дифрактограмма на фиг.24 указывает, что адипатная соль была кристаллической. Термограмма ТГА на фиг.25 показывает, что адипатная соль имеет потерю 0,29% до 150°C, что указывает на то, что кристаллическая адипатная соль является несольватированной.

[00323] График изотермы ДСП на фиг.26 показывает, что адипатная соль имеет (i) 0,05% потери при сушке при 5% RH; (ii) 1,05% прироста от 5% до 95% RH; и (iii) 1,11% потери от 95% до 5% RH; что указывает на то, что кристаллическая адипатная соль является негигроскопичной.

[00324] ¹H-ЯМР спектры на фиг.27 и фиг.28 указывают на то, что адипатная соль содержит один молярный эквивалент (1г,4г)-N¹-(5-хлор-4-(5-(циклопропилметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)циклогексан-1,4-диамина и один молярный эквивалент адипиновой кислоты.

[00325] Порошковая рентгеновская дифрактограмма на фиг.29 указывает на то, что бензоатная соль была кристаллической. Термограмма ТГА на фиг.30 показывает, что бензоатная соль имеет потерю 1,01% до 175°C, что указывает на то, что кристаллическая бензоатная соль является несольватированной.

[00326] График изотермы ДСП на фиг.31 показывает, что бензоатная соль имеет (i) 0,02% потери при сушке при 5% RH; (ii) 1,20% прироста от 5% до 95% RH; и (iii) 1,30% потери от 95% до 5% RH; что указывает на то, что кристаллическая бензоатная соль является негигроскопичной.

[00327] ¹H-ЯМР спектры на фиг.32 и фиг.33 указывают на то, что бензоатная соль содержит два молярных эквивалента (1г,4г)-N¹-(5-хлор-4-(5-(циклопропилметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)циклогексан-1,4-диамина и два молярных эквивалента бензойной кислоты.

[00328] Для сравнения, график изотермы ДСП на фиг.38 показывает, что дигидрохлоридная соль имеет (i) 1,2% потери при сушке при 5% RH; (ii) 17% прироста от

5% до 95% RH; и (iii) 16% потери от 95% до 5% RH; что указывает на то, что кристаллическая дигидрохлоридная соль обладает высокой гигроскопичностью.

[00329] Растворимость кристаллических адипатной, бензоатной и тозилатной солей, а также дигидрохлоридной соли Соединения определяли путем добавления тестового растворителя (например, воды) в аликвотах к взвешенной порции каждой твердой кристаллической соли. О том, произошло ли растворение, судили путем визуального наблюдения после добавления каждой аликвоты растворителя. Результаты показаны в таблице 3.

Таблица 3. Растворимость некоторых солей Соединения

Соль	Растворимость (мг/мл)	pH раствора
Хлорид	29	1,55
Адипат	14	4,73
Бензоат	<1	4,31
Тозилат	2	5,82

Пример 3

Получение и характеристика кристаллических дитозилатных солей (1r,4r)-N¹-(5-хлор-4-(5-(циклопропилметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)циклогексан-1,4-диамина

[00330] К перемешиваемому прозрачному раствору (1r,4r)-N¹-(5-хлор-4-(5-(циклопропилметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)циклогексан-1,4-диамина дигидрохлорида (20,0 г, 1,0 экв.) в воде (10 об.) медленно добавляли 10% водный раствор Na₂CO₃ (5 об.) при 25-35 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 ч., полученное твердое вещество фильтровали и суспензию промывали водой (5,0 об.). Влажное вещество подвергали сушке отсасыванием и сушили в печи при 50-55 °С в течение 24 ч с получением (1r,4r)-N¹-(5-хлор-4-(5-(циклопропилметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)циклогексан-1,4-диамина в качестве свободного основания.

[00331] К перемешиваемому мутному раствору вышеуказанного свободного основного соединения (1,0 экв.) в метаноле (10 об.) добавляли п-толуолсульфоновую кислоту·H₂O (2,2 экв.) при 25-35 °С (сразу же образовывался прозрачный раствор, через некоторое время снова превращавшийся в твердую суспензию). Твердую суспензию перемешивали в течение 4 ч при 50-55 °С, затем метанол отгоняли под вакуумом при температуре ниже 50°C, суспензию отгоняли вместе с ацетоном (3,0 об.), и остаток суспендировали в ацетоне (10,0 об.) в течение 1-2 ч при 25-35 °С. Затем твердую суспензию фильтровали, и влажное соединение сушили при 50-60°C под вакуумом. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,45 (ушир., 1H), 8,37 (с, 1H), 7,71 (м, 4H), 7,22 (м, 4H), 3,92 (м, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,17 (м, 2H), 3,14 (м, 1H), 2,33 (с, 6H), 2,13 (м, 4H), 1,58 (м, 4H), 1,04 (м, 1H), 0,50 (м, 2H), 0,24 (м, 2H). ¹³C ЯМР (100 МГц, CD₃OD) δ 165,72, 152,87, 149,11(2), 147,32, 143,34, 142,39, 141,87(2), 129,88(4), 126,89(4), 115,57, 115,46, 51,03, 50,32, 37,61, 30,87(2), 30,31(2), 29,90, 21,31(2), 11,07, 5,04(2).

[00332] Тозилатную соль также характеризовали с помощью РПД, ДСК и ДСП. Порошковая рентгеновская дифрактограмма на фиг.34 указывает на то, что тозилатная соль является кристаллической. Некоторые пики РПД тозилатной соли обобщены в таблице 4.

Таблица 4. Некоторые пики РПД дитозилатной соли

Угол 2-тета (°)	d расстояние (Å)	Интенсивность, %
5,5	16,19	65
6,1	14,46	9
7,6	11,63	47
12,9	6,87	20
14,9	5,95	10
16,2	5,47	17
17,3	5,13	22
18,4	4,82	18
18,6	4,77	11
21,5	4,13	10
21,9	4,05	100
22,3	3,99	27
22,5	3,95	28
23,4	3,80	11
23,8	3,75	22
24,1	3,70	10
26,2	3,40	13
26,9	3,32	10
27,0	3,30	13
28,8	3,10	12

[00333] Термограмма ДСК на фиг.35 показывает, что кристаллическая тозилатная соль имеет начальное значение 224°C и эндотермический пик 228°C. График изотермы ДСП на фиг.36 показывает, что кристаллическая тозилатная соль является негигроскопичной.

[00334] ¹H-ЯМР спектр на фиг.37 указывает на то, что кристаллическая тозилатная соль содержит один молярный эквивалент (1r,4r)-N¹-(5-хлор-4-(5-(циклопропилметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)циклогексан-1,4-диамина и два молярных эквивалента п-толуолсульфоновой кислоты. Было определено, что дитозилатная соль имеет насыпную плотность 0,377 г/мл.

Пример 4

Стабильность негигроскопичной дитозилатной кристаллической соли (1r,4r)-N¹-(5-

хлор-4-(5-(циклопропилметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)циклогексан-1,4-диамина

[00335] Стабильность негигроскопичной кристаллической дитозилатной соли определяли в условиях хранения при 25 ± 2 °C/ $60\pm 5\%$ RH и 40 ± 2 °C/ $75\pm 5\%$ RH. Для исследования стабильности дитозилатную соль упаковывали в черный и прозрачный полиэтиленовый пакет. Как показано в таблице 5 ниже, дитозилатная соль стабильна в условиях хранения как при $25^\circ\text{C}/60\%$ RH, так и при $40^\circ\text{C}/75\%$ RH, без существенных изменений каких-либо измеряемых параметров.

Таблица 5. Стабильность дитозилатной соли

	Условия хранения			
	40°C/75% RH		25°C/60% RH	
	Исходное значение	6 месяцев	Исходное значение	6 месяцев
Содержание воды по Карлу Фишеру (% мас./мас.)	0,41	0,58	0,41	0,41
Чистота по ВЭЖХ (% площади)	99,8	99,8	99,8	99,8
Оценка по ВЭЖХ (% масс./масс., как свободное основание)	100,5	100,3	100,5	100,5
Содержание pTSA по ВЭЖХ (% масс./масс.)	49,9	49,5	49,9	48,6

* * * * *

[00336] Приведенные выше примеры предназначены для того, чтобы дать специалистам в данной области полное раскрытие и описание того, как осуществлять и применять заявленные варианты осуществления, и не предназначены для ограничения раскрываемого здесь объема. Предполагается, что модификации, очевидные для специалистов в данной области техники, находятся в пределах объема следующей формулы изобретения. Все публикации, патенты и патентные заявки, перечисленные в настоящем описании, включены в настоящий документ посредством ссылки, как если бы было специально и индивидуально указано, что каждая такая публикация, патент или патентная заявка включена в настоящий документ посредством ссылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Неигроскопичная кристаллическая соль (1r,4r)-N¹-(5-хлор-4-(5-(циклопропилметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)циклогексан-1,4-диамина или его изотопного варианта с кислотой; или его фармацевтически приемлемый сольват.
2. Неигроскопичная кристаллическая соль по п.1, в которой кислота представляет собой уксусную кислоту, адипиновую кислоту, бензойную кислоту, фумаровую кислоту, гликолевую кислоту, гиппуровую кислоту, молочную кислоту, малеиновую кислоту, яблочную кислоту, метансульфоновую кислоту, янтарную кислоту, серную кислоту, винную кислоту, тиоциановую кислоту или п-толуолсульфоновую кислоту.
3. Неигроскопичная кристаллическая соль по п.1 или п.2, в которой кислота представляет собой адипиновую кислоту, бензойную кислоту или п-толуолсульфоновую кислоту.
4. Неигроскопичная кристаллическая соль по любому из п.п.1-3, где соль имеет растворимость не более 10 мг/мл в воде при 25°C.
5. Неигроскопичная кристаллическая соль по любому из п.п.1-4, где кислота представляет собой уксусную кислоту.
6. Неигроскопичная кристаллическая соль по п.5, имеющая термограмму ДСК, содержащую эндотермический пик при примерно 190°C.
7. Неигроскопичная кристаллическая соль по п.5 или п.6, имеющая термограмму ДСК, по существу, как показано на фиг.2.
8. Неигроскопичная кристаллическая соль по любому из п.п.5-7, имеющая термограмму ТГА, по существу, как показано на фиг.2.
9. Неигроскопичная кристаллическая соль по любому из п.п.5-8, где соль является сольватированной.
10. Неигроскопичная кристаллическая соль по любому из п.п.1-4, где кислота представляет собой адипиновую кислоту.
11. Неигроскопичная кристаллическая соль по п.10, где соль содержит примерно один молярный эквивалент 1r,4r)-N¹-(5-хлор-4-(5-(циклопропилметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)циклогексан-1,4-диамина или его изотопного варианта, и один молярный эквивалент адипиновой кислоты.
12. Неигроскопичная кристаллическая соль по п.10 или п.11, имеющая рентгеновскую порошковую дифрактограмму, по существу, как показано на фиг.24.
13. Неигроскопичная кристаллическая соль по любому из п.п.10-12, имеющая термограмму ДСК, содержащую эндотермический пик при примерно 164°C.
14. Неигроскопичная кристаллическая соль по любому из п.п.10-13, имеющая термограмму ДСК, содержащую эндотермический пик при примерно 175°C.
15. Неигроскопичная кристаллическая соль по любому из п.п.10-14, имеющая термограмму ДСК, по существу, как показано на фиг.25.
16. Неигроскопичная кристаллическая соль по любому из п.п.10-15, имеющая термограмму ТГА, показывающую потерю веса примерно 0,3% от комнатной

температуры до 150°C.

17. Негигроскопичная кристаллическая соль по любому из п.п.10-16, имеющая термограмму ТГА, по существу, как показано на фиг.25.

18. Негигроскопичная кристаллическая соль по любому из п.п.10-17, имеющая график изотермы ДСП, по существу, как показано на фиг.26.

19. Негигроскопичная кристаллическая соль по любому из п.п.10-18, где соль является несольватированной.

20. Негигроскопичная кристаллическая соль по любому из п.п.10-19, где соль имеет растворимость примерно 14 мг/мл в воде при 25°C.

21. Негигроскопичная кристаллическая соль по любому из п.п.1-4, где кислота представляет собой бензойную кислоту.

22. Негигроскопичная кристаллическая соль по п.21, где соль содержит примерно один молярный эквивалент (1г,4г)-N¹-(5-хлор-4-(5-(циклопропилметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)циклогексан-1,4-диамина или его изотопного варианта, и два молярных эквивалента бензойной кислоты.

23. Негигроскопичная кристаллическая соль по п.21 или п.22, имеющая рентгеновскую порошковую дифрактограмму, по существу, как показано на фиг.29.

24. Негигроскопичная кристаллическая соль по любому из п.п.21-23, имеющая термограмму ДСК, содержащую эндотермический пик при примерно 229°C.

25. Негигроскопичная кристаллическая соль по любому из п.п.21-24, имеющая термограмму ДСК, по существу, как показано на фиг.30.

26. Негигроскопичная кристаллическая соль по любому из п.п.21-25, имеющая термограмму ТГА, показывающую потерю веса примерно 1% от комнатной температуры до 175°C.

27. Негигроскопичная кристаллическая соль по любому из п.п.21-26, имеющая термограмму ТГА, по существу, как показано на фиг.30.

28. Негигроскопичная кристаллическая соль по любому из п.п.21-27, имеющая график изотермы ДСП, по существу, как показано на фиг.31.

29. Негигроскопичная кристаллическая соль по любому из п.п.21-28, где соль является несольватированной.

30. Негигроскопичная кристаллическая соль по любому из п.п.21-29, где соль имеет растворимость не более 1 мг/мл в воде при 25°C.

31. Негигроскопичная кристаллическая соль по любому из п.п.1-4, где кислота представляет собой фумаровую кислоту.

32. Негигроскопичная кристаллическая соль по п.31, имеющая термограмму ДСК, содержащую эндотермический пик при примерно 147°C.

33. Негигроскопичная кристаллическая соль по п.31 или п.32, имеющая термограмму ДСК, по существу, как показано на фиг.4.

34. Негигроскопичная кристаллическая соль по любому из п.п.31-33, имеющая термограмму ТГА, по существу, как показано на фиг.4.

35. Негигроскопичная кристаллическая соль по любому из п.п.31-34, где соль является сольватированной.
36. Негигроскопичная кристаллическая соль по любому из п.п.1-4, где кислота представляет собой гликолевую кислоту.
37. Негигроскопичная кристаллическая соль по п.36, имеющая термограмму ДСК, содержащую эндотермический пик при примерно 190°C.
38. Негигроскопичная кристаллическая соль по п.36 или п.37, имеющая термограмму ДСК, по существу, как показано на фиг.8.
39. Негигроскопичная кристаллическая соль по любому из п.п.36-38, имеющая термограмму ТГА, по существу, как показано на фиг.8.
40. Негигроскопичная кристаллическая соль по любому из п.п.36-39, где соль является сольватированной.
41. Негигроскопичная кристаллическая соль по любому из п.п.1-4, где кислота представляет собой молочную кислоту.
42. Негигроскопичная кристаллическая соль по п.41, имеющая термограмму ДСК, содержащую эндотермический пик при примерно 179°C.
43. Негигроскопичная кристаллическая соль по п.41 или п.42, имеющая термограмму ДСК, по существу, как показано на фиг.9.
44. Негигроскопичная кристаллическая соль по любому из п.п.41-43, имеющая термограмму ТГА, по существу, как показано на фиг.9.
45. Негигроскопичная кристаллическая соль по любому из п.п.41-44, где соль является сольватированной.
46. Негигроскопичная кристаллическая соль по любому из п.п.1-4, где кислота представляет собой гиппуровую кислоту.
47. Негигроскопичная кристаллическая соль по п.46, имеющая термограмму ДСК, содержащую эндотермический пик при примерно 176°C.
48. Негигроскопичная кристаллическая соль по п.46 или п.47, имеющая термограмму ДСК, по существу, как показано на фиг.11.
49. Негигроскопичная кристаллическая соль по любому из п.п.46-48, имеющая термограмму ТГА, по существу, как показано на фиг.11.
50. Негигроскопичная кристаллическая соль по любому из п.п.46-49, где соль является сольватированной.
51. Негигроскопичная кристаллическая соль по любому из п.п.1-4, где кислота представляет собой малеиновую кислоту.
52. Негигроскопичная кристаллическая соль по п.51, имеющая термограмму ДСК, содержащую эндотермический пик при примерно 189°C.
53. Негигроскопичная кристаллическая соль по п.51 или п.52, имеющая термограмму ДСК, по существу, как показано на фиг.12.
54. Негигроскопичная кристаллическая соль по любому из п.п.51-53, имеющая термограмму ТГА, по существу, как показано на фиг.12.

55. Негигроскопичная кристаллическая соль по любому из п.п.51-54, где соль является сольватированной.

56. Негигроскопичная кристаллическая соль по любому из п.п.1-4, где кислота представляет собой яблочную кислоту.

57. Негигроскопичная кристаллическая соль по п.56, имеющая термограмму ДСК, содержащую эндотермический пик при примерно 153°C.

58. Негигроскопичная кристаллическая соль по п.56 или п.57, имеющая термограмму ДСК, по существу, как показано на фиг.14.

59. Негигроскопичная кристаллическая соль по любому из п.п.56-58, имеющая термограмму ТГА, по существу, как показано на фиг.14.

60. Негигроскопичная кристаллическая соль по любому из п.п.56-59, где соль является несольватированной.

61. Негигроскопичная кристаллическая соль по любому из п.п.1-4, где кислота представляет собой метансульфоновую кислоту.

62. Негигроскопичная кристаллическая соль по п.61, имеющая термограмму ДСК, содержащую эндотермический пик при примерно 200°C.

63. Негигроскопичная кристаллическая соль по п.61 или п.62, имеющая термограмму ДСК, по существу, как показано на фиг.16.

64. Негигроскопичная кристаллическая соль по любому из п.п.61-63, имеющая термограмму ТГА, по существу, как показано на фиг.16.

65. Негигроскопичная кристаллическая соль по любому из п.п.61-64, где соль является несольватированной.

66. Негигроскопичная кристаллическая соль по любому из п.п.1-4, где кислота представляет собой янтарную кислоту.

67. Негигроскопичная кристаллическая соль по п.66, имеющая термограмму ДСК, содержащую эндотермический пик при примерно 125°C.

68. Негигроскопичная кристаллическая соль по п.66 или п.67, имеющая термограмму ДСК, по существу, как показано на фиг.17.

69. Негигроскопичная кристаллическая соль по любому из п.п.66-68, имеющая термограмму ТГА, по существу, как показано на фиг.17.

70. Негигроскопичная кристаллическая соль по любому из п.п.66-69, где соль является сольватированной.

71. Негигроскопичная кристаллическая соль по любому из п.п.1-4, где кислота представляет собой серную кислоту.

72. Негигроскопичная кристаллическая соль по п.71, имеющая термограмму ДСК, по существу, как показано на фиг.19.

73. Негигроскопичная кристаллическая соль по п.71 или п.72, имеющая термограмму ТГА, по существу, как показано на фиг.19.

74. Негигроскопичная кристаллическая соль по любому из п.п.71-73, где соль является сольватированной.

75. Негигроскопичная кристаллическая соль по любому из п.п.1-4, где кислота представляет собой винную кислоту.

76. Негигроскопичная кристаллическая соль по п.75, имеющая термограмму ДСК, содержащую эндотермический пик при примерно 152°C.

77. Негигроскопичная кристаллическая соль по п.75 или п.76, имеющая термограмму ДСК, по существу, как показано на фиг.20.

78. Негигроскопичная кристаллическая соль по любому из п.п.75-77, имеющая термограмму ТГА, по существу, как показано на фиг.20.

79. Негигроскопичная кристаллическая соль по любому из п.п.75-78, где соль является сольватированной.

80. Негигроскопичная кристаллическая соль по любому из п.п.1-4, где кислота представляет собой тиоциановую кислоту.

81. Негигроскопичная кристаллическая соль по п.80, имеющая термограмму ДСК, содержащую эндотермический пик при примерно 224°C.

82. Негигроскопичная кристаллическая соль по п.80 или п.81, имеющая термограмму ДСК, по существу, как показано на фиг.22.

83. Негигроскопичная кристаллическая соль по любому из п.п.80-82, имеющая термограмму ТГА, по существу, как показано на фиг.22.

84. Негигроскопичная кристаллическая соль по любому из п.п.80-83, где соль является сольватированной.

85. Негигроскопичная кристаллическая соль по любому из п.п.1-4, где кислота представляет собой п-толуолсульфоновую кислоту.

86. Негигроскопичная кристаллическая соль по п.85, где соль содержит примерно один молярный эквивалент (1r,4r)-N¹-(5-хлор-4-(5-(циклопропилметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)циклогексан-1,4-диамина или его изотопного варианта, и два молярных эквивалента п-толуолсульфоновой кислоты.

87. Негигроскопичная кристаллическая соль по п.85 или п.86, где соль содержит примерно один молярный эквивалент (1r,4r)-N¹-(5-хлор-4-(5-(циклопропилметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)циклогексан-1,4-диамина и два молярных эквивалента п-толуолсульфоновой кислоты.

88. Негигроскопичная кристаллическая соль по любому из п.п.85-87, имеющая рентгеновскую порошковую дифрактограмму с пиком, выраженным в градусах угла 2-тета, при 5,5°, 7,6° и 21,9°.

89. Негигроскопичная кристаллическая соль по любому из п.п.85-88, имеющая рентгеновскую порошковую дифрактограмму с пиком, выраженным в градусах угла 2-тета, при приблизительно 5,5°, 7,6°, 12,9°, 14,9°, 16,2°, 17,3°, 18,4°, 18,6°, 21,5°, 21,9°, 22,3°, 22,5°, 23,4°, 23,8°, 24,1°, 26,2°, 26,9° и 27,0°, 28,8°.

90. Негигроскопичная кристаллическая соль по любому из п.п.85-89, имеющая рентгеновскую порошковую дифрактограмму, по существу, как показано на фиг.34.

91. Негигроскопичная кристаллическая соль по любому из п.п.85-90, имеющая

термограмму ДСК, содержащую эндотермический пик при примерно 228°C.

92. Негигроскопичная кристаллическая соль по любому из п.п.85-91, имеющая термограмму ДСК, по существу, как показано на фиг.35.

93. Негигроскопичная кристаллическая соль по любому из п.п.85-92, имеющая график изотермы ДСП, по существу, как показано на фиг.36.

94. Негигроскопичная кристаллическая соль по любому из п.п.85-93, где соль является несольватированной.

95. Негигроскопичная кристаллическая соль по любому из п.п.85-94, где соль имеет растворимость примерно 2 мг/мл в воде при 25°C.

96. Фармацевтическая композиция, содержащая негигроскопичную кристаллическую соль по любому из п.п.1-95 и фармацевтически приемлемый эксципиент.

97. Фармацевтическая композиция по п.96, где композиция представлена в одной лекарственной форме.

98. Фармацевтическая композиция по п.96 или п.97, где композиция представлена в пероральной, парентеральной или внутривенной лекарственной форме.

99. Фармацевтическая композиция по п.98, где композиция составлена для перорального введения.

100. Фармацевтическая композиция по п.99, где пероральная лекарственная форма представляет собой таблетку или капсулу.

101. Фармацевтическая композиция по любому из п.п.96-100, дополнительно содержащая второе терапевтическое средство.

102. Способ лечения пролиферативного заболевания у субъекта, включающий введение субъекту негигроскопичной кристаллической соли по любому из п.п.1-95 или фармацевтической композиции по любому из п.п.96-101.

103. Способ по п.102, в котором пролиферативное заболевание представляет собой рак.

104. Способ по п.103, в котором рак представляет собой рак мочевого пузыря, рак молочной железы, рак шейки матки, рак толстой кишки, колоректальный рак, рак пищевода, глиому, мультиформную глиобластому, рак головы и шеи, лейкоз, острый миелогенный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, рак печени, рак легкого, мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, лимфому, меланому, миелому, миелодиспластический синдром, нейробластому, рак яичников, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, рак почки, рак слюнных желез, саркому, остеосаркому, рак кожи, сквамозно-клеточную карциному, рак желудка, рак яичка, рак щитовидной железы или рак матки.

105. Способ по п.104, в котором рак представляет собой острый миелогенный лейкоз.

106. Способ по п.104 или п.105, в котором острый миелогенный лейкоз является рецидивирующим или трудно поддающимся лечению.

107. Способ по любому из п.п.104-106, в котором острый миелогенный лейкоз является острым миелогенным лейкозом с делецией 5q.

108. Способ по п.104, в котором рак представляет собой миелодиспластический синдром.

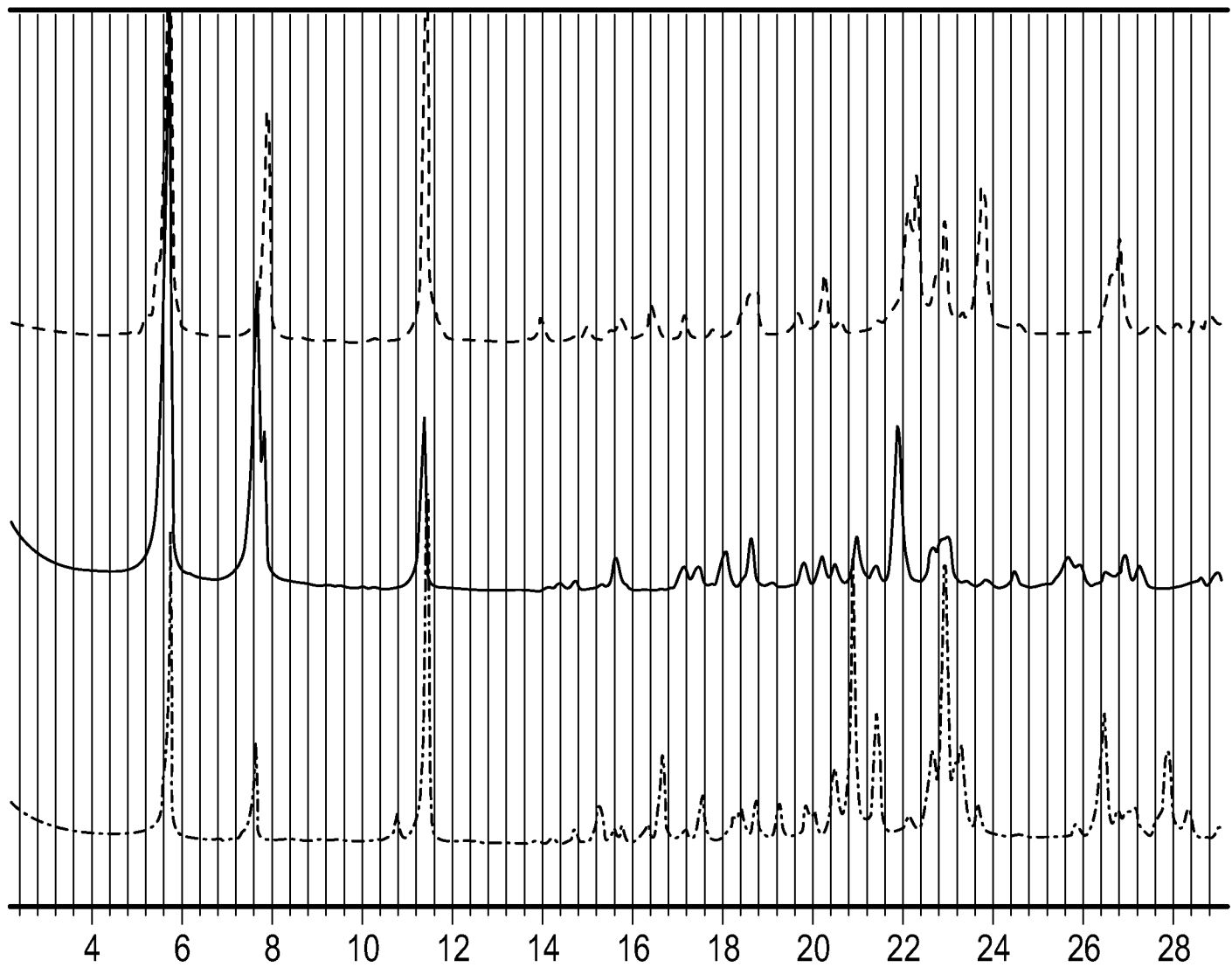
109. Способ по п.104 или п.108, в котором рак представляет собой миелодиспластический синдром с высоким риском перерождения.

110. Способ по п.104 или п.108, в котором миелодиспластический синдром представляет собой миелодиспластический синдром с делецией 5q.

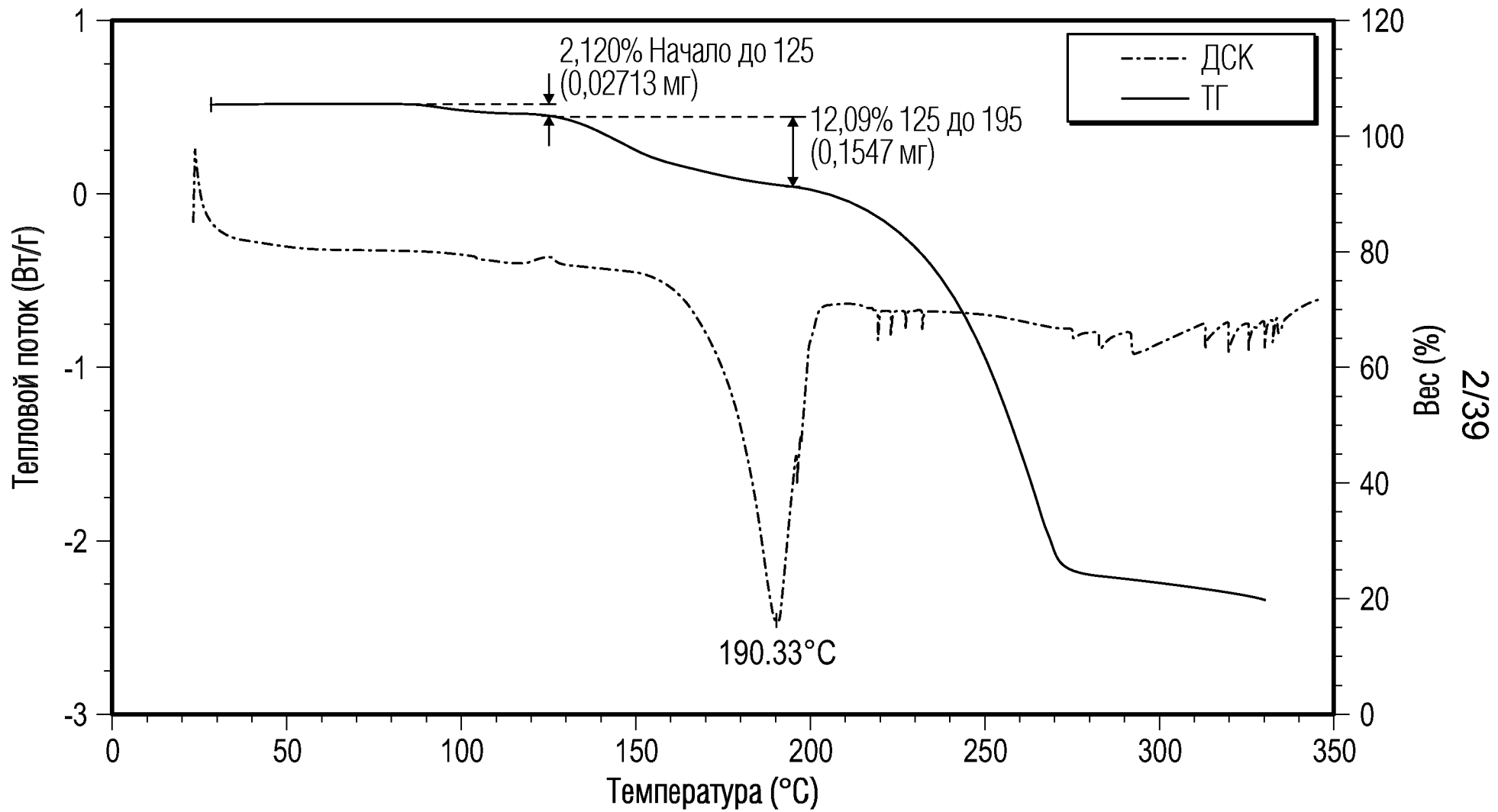
111. Способ лечения одного или более симптомов нарушения, заболевания или состояния, опосредованного казеинкиназой 1 (СК1) у субъекта, включающий введение субъекту негигроскопичной кристаллической соли по любому из п.п.1-95 или фармацевтической композиции по любому из п.п.96-101.

112. Способ по п.111, в котором нарушение, заболевание или состояние, опосредованное казеинкиназой 1 (СК1), представляет собой пролиферативное заболевание.

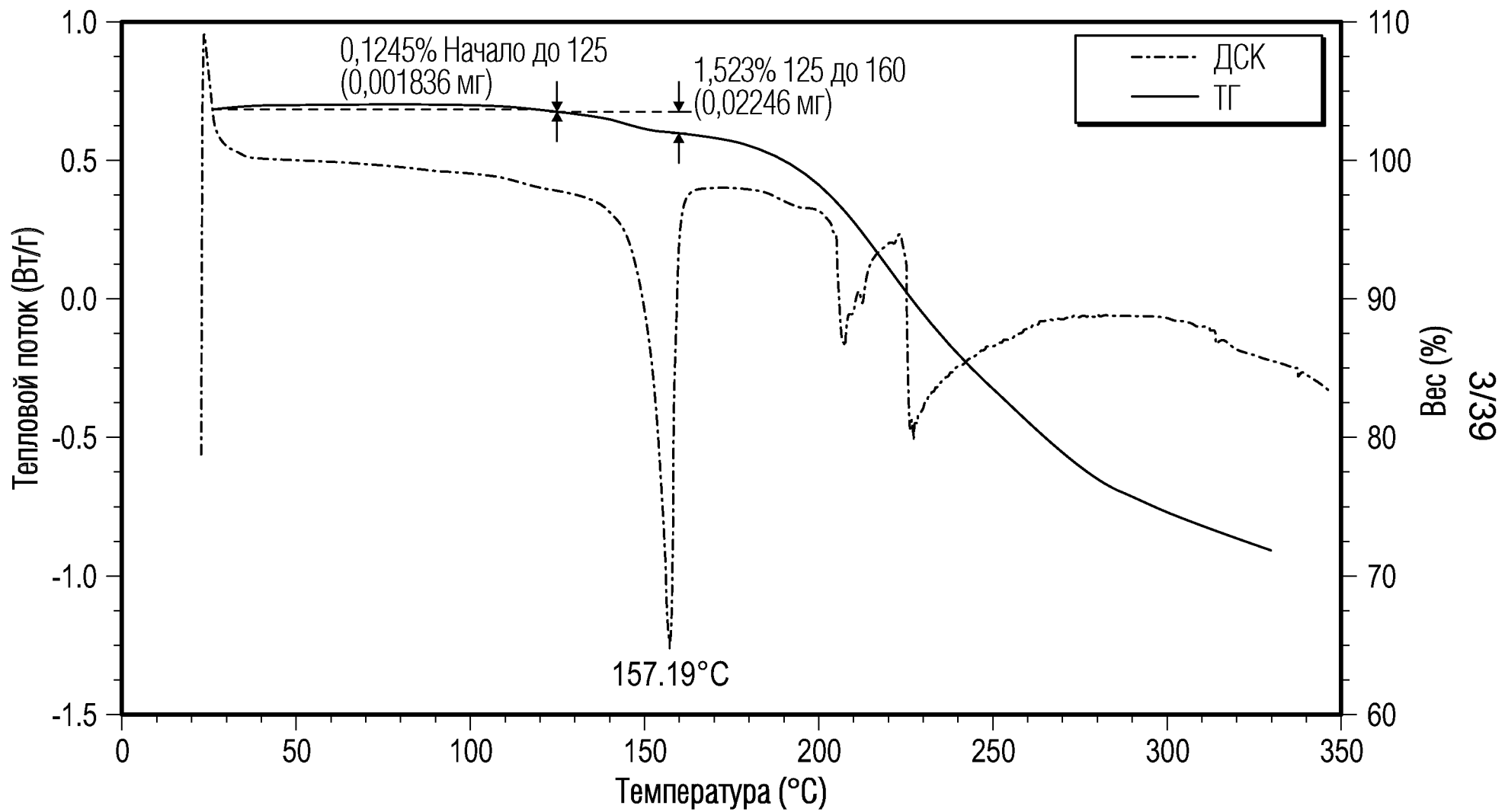
По доверенности



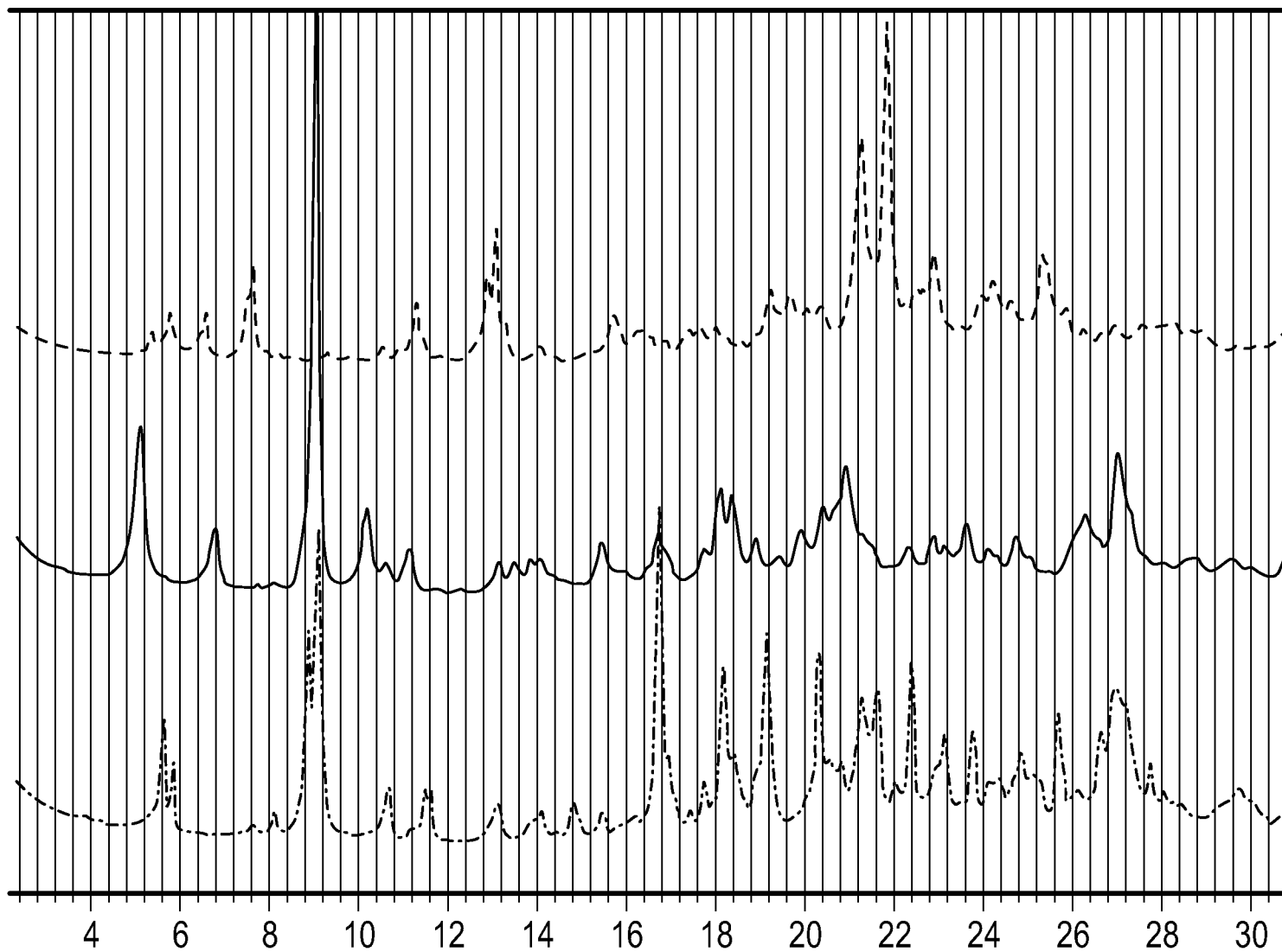
ФИГ. 1



ФИГ. 2

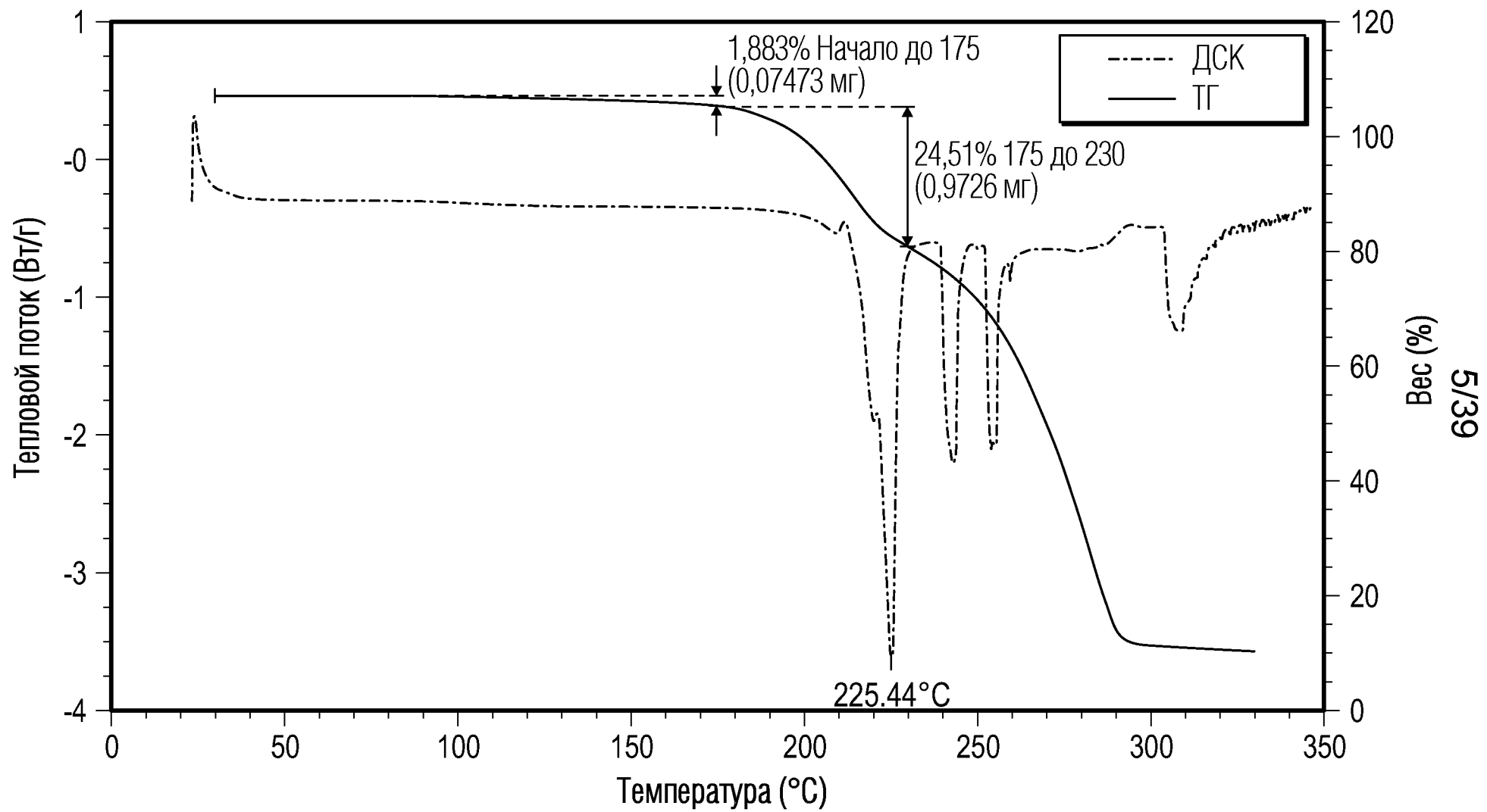


ФИГ. 3

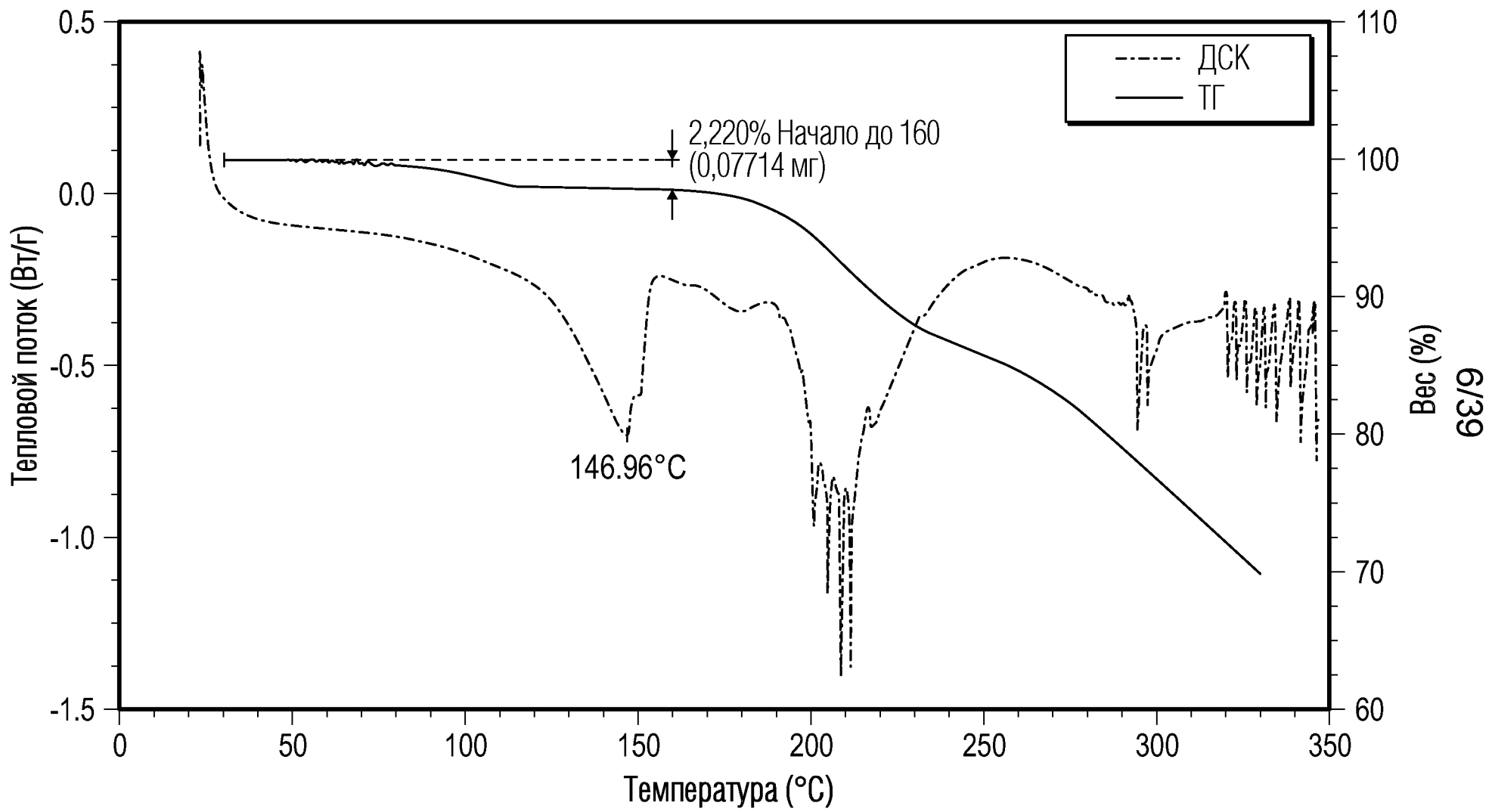


Градусы 2-тета

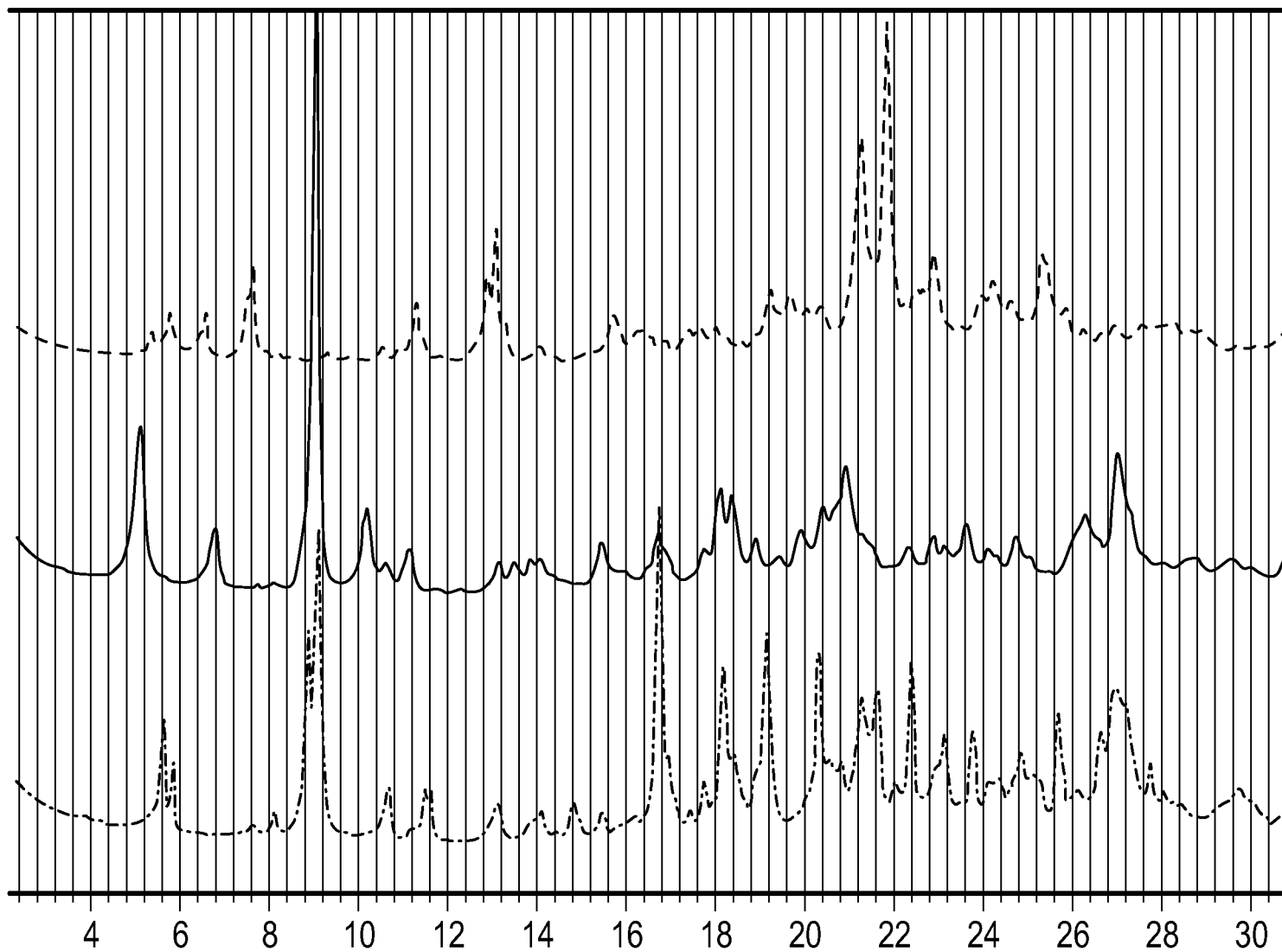
ФИГ. 4



ФИГ. 5

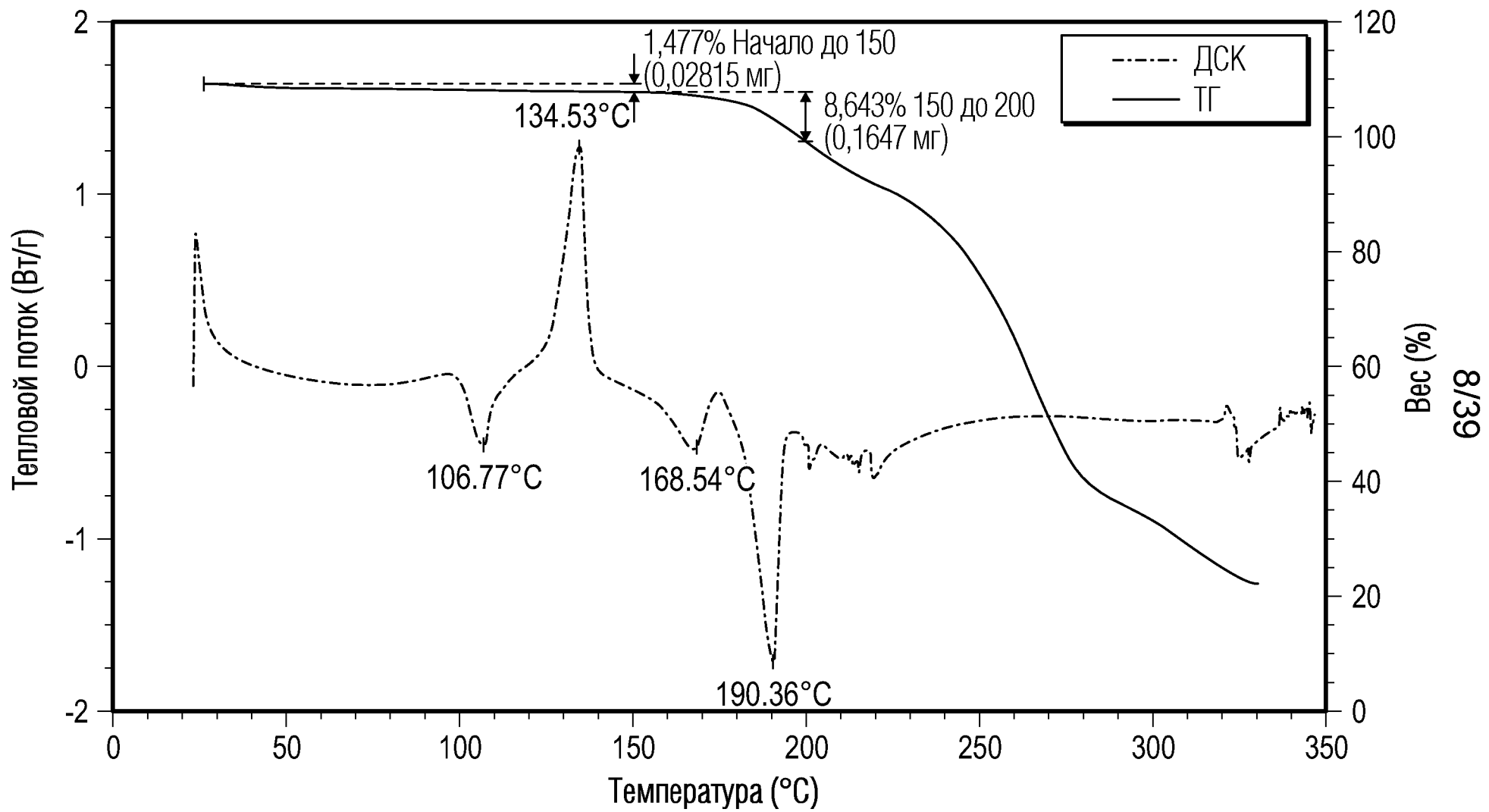


ФИГ. 6

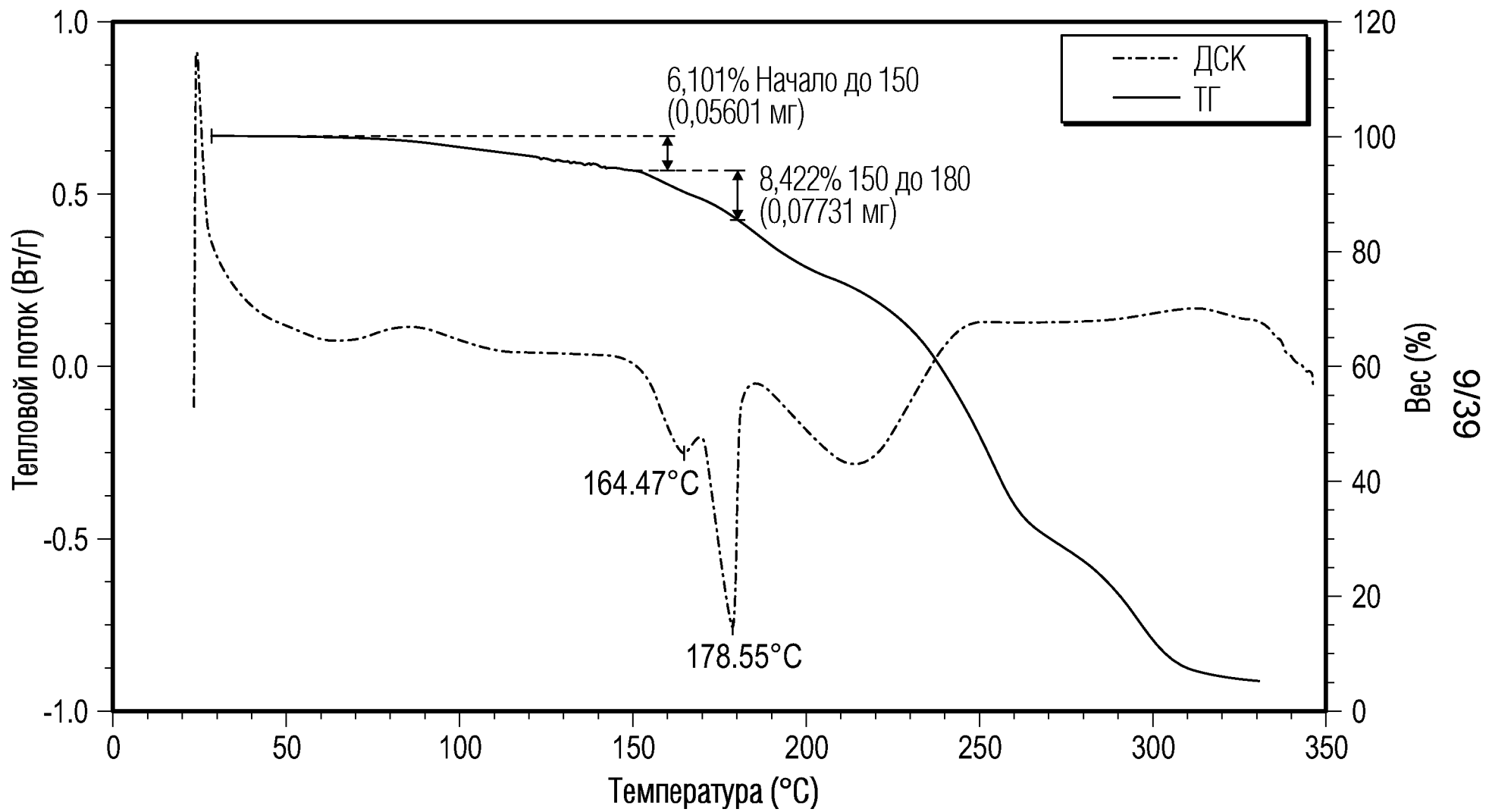


Градусы 2-тета

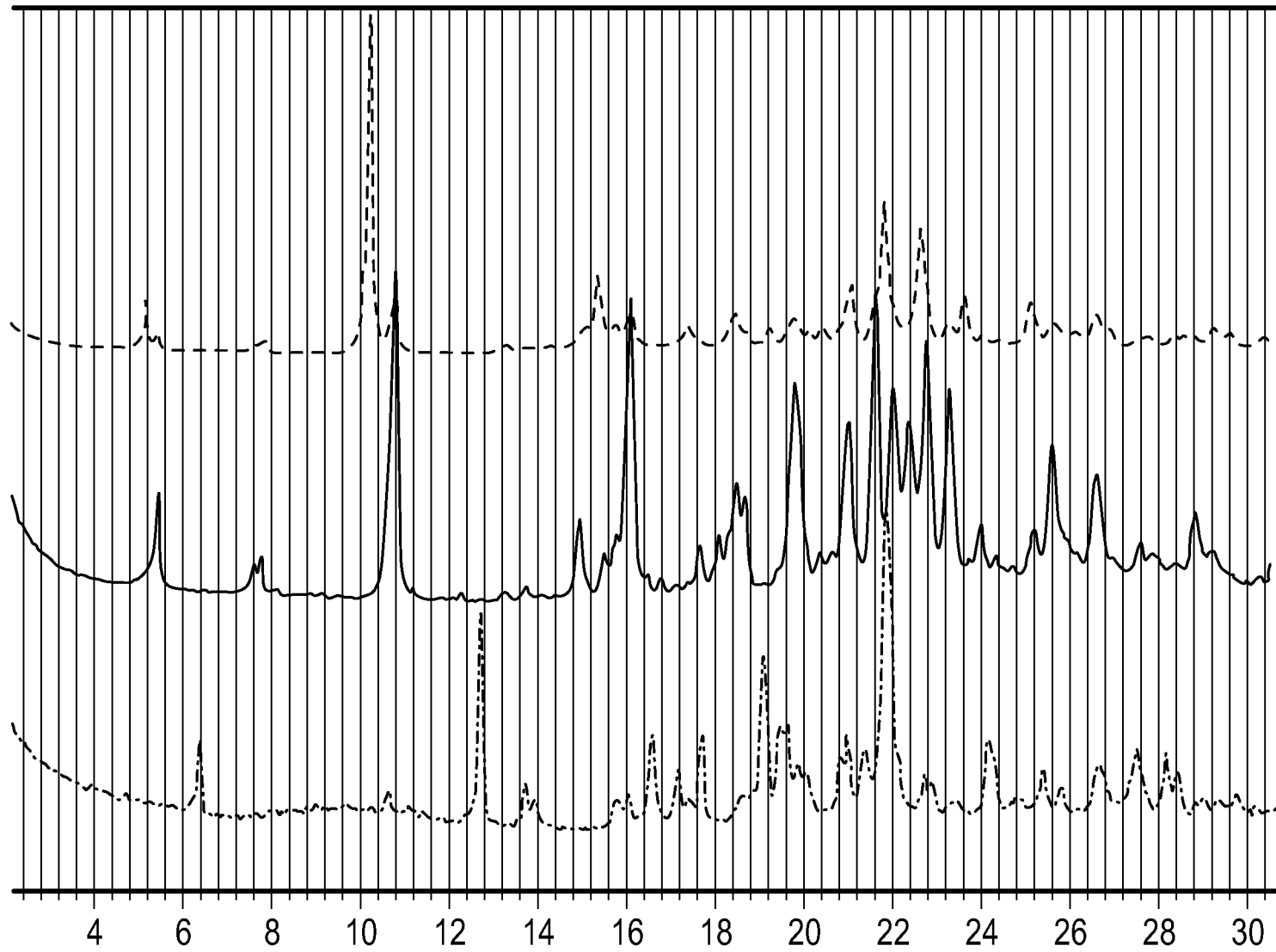
ФИГ. 7



ФИГ. 8



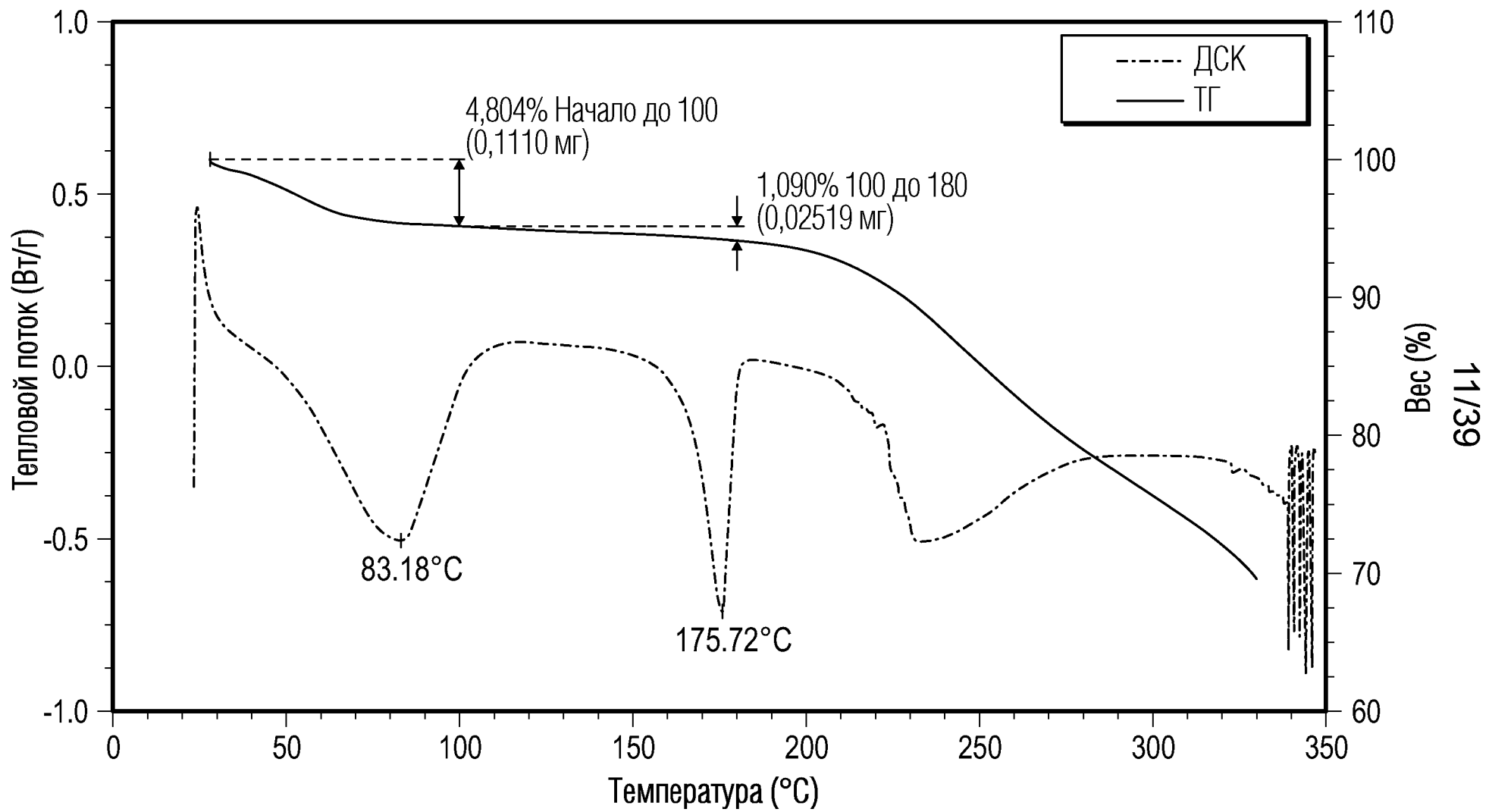
ФИГ. 9



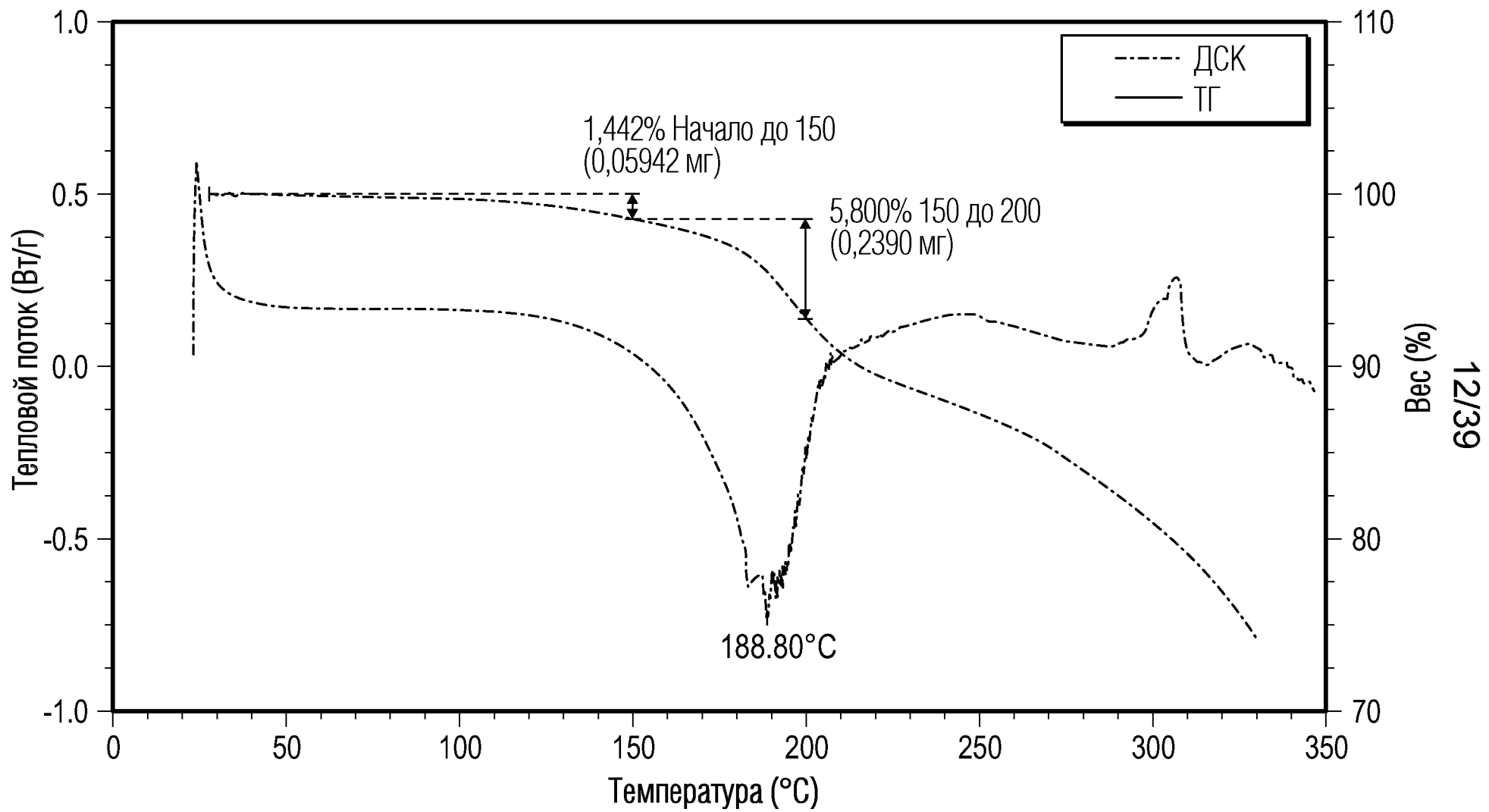
Градусы 2-тета

ФИГ. 10

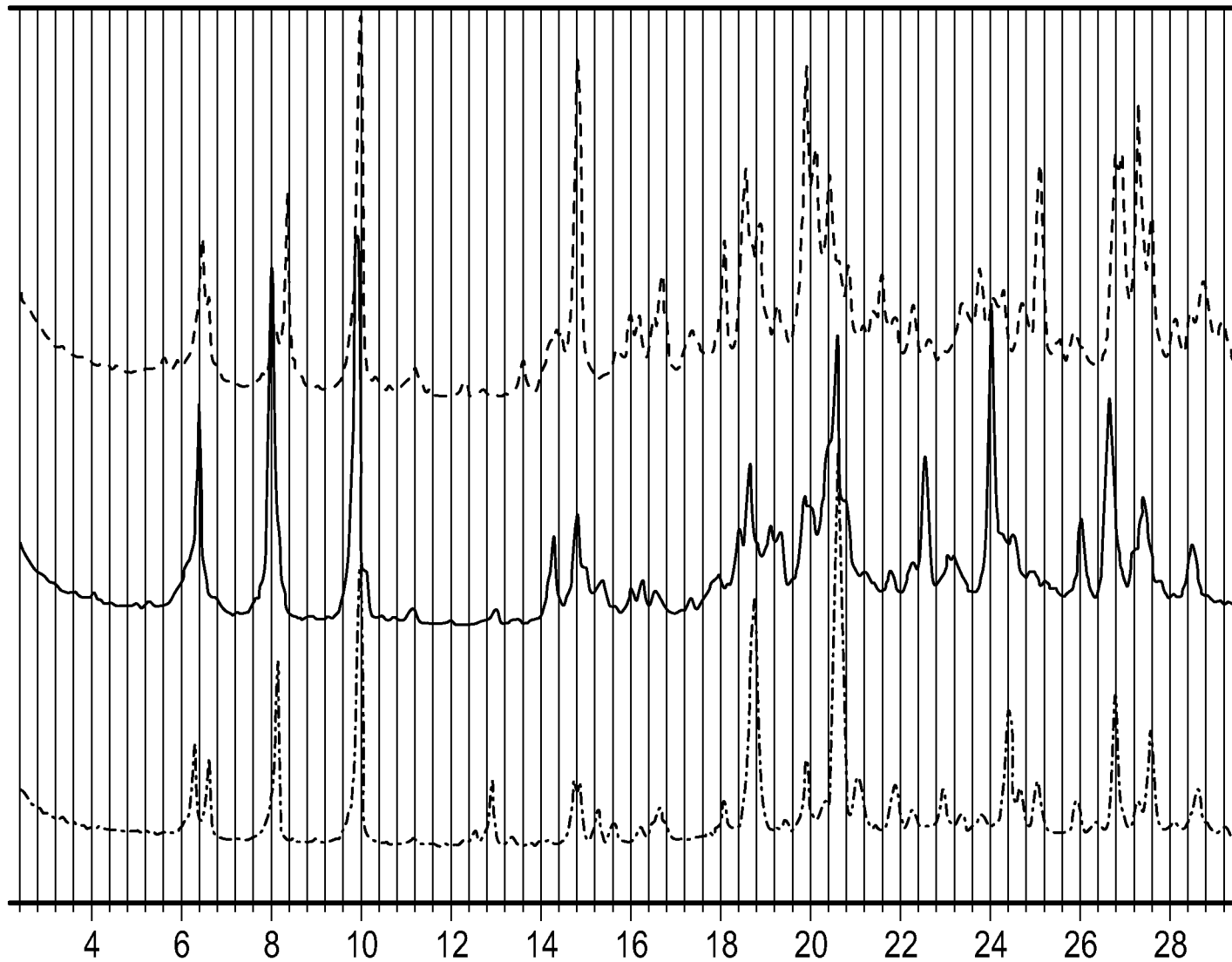
10/39



ФИГ. 11

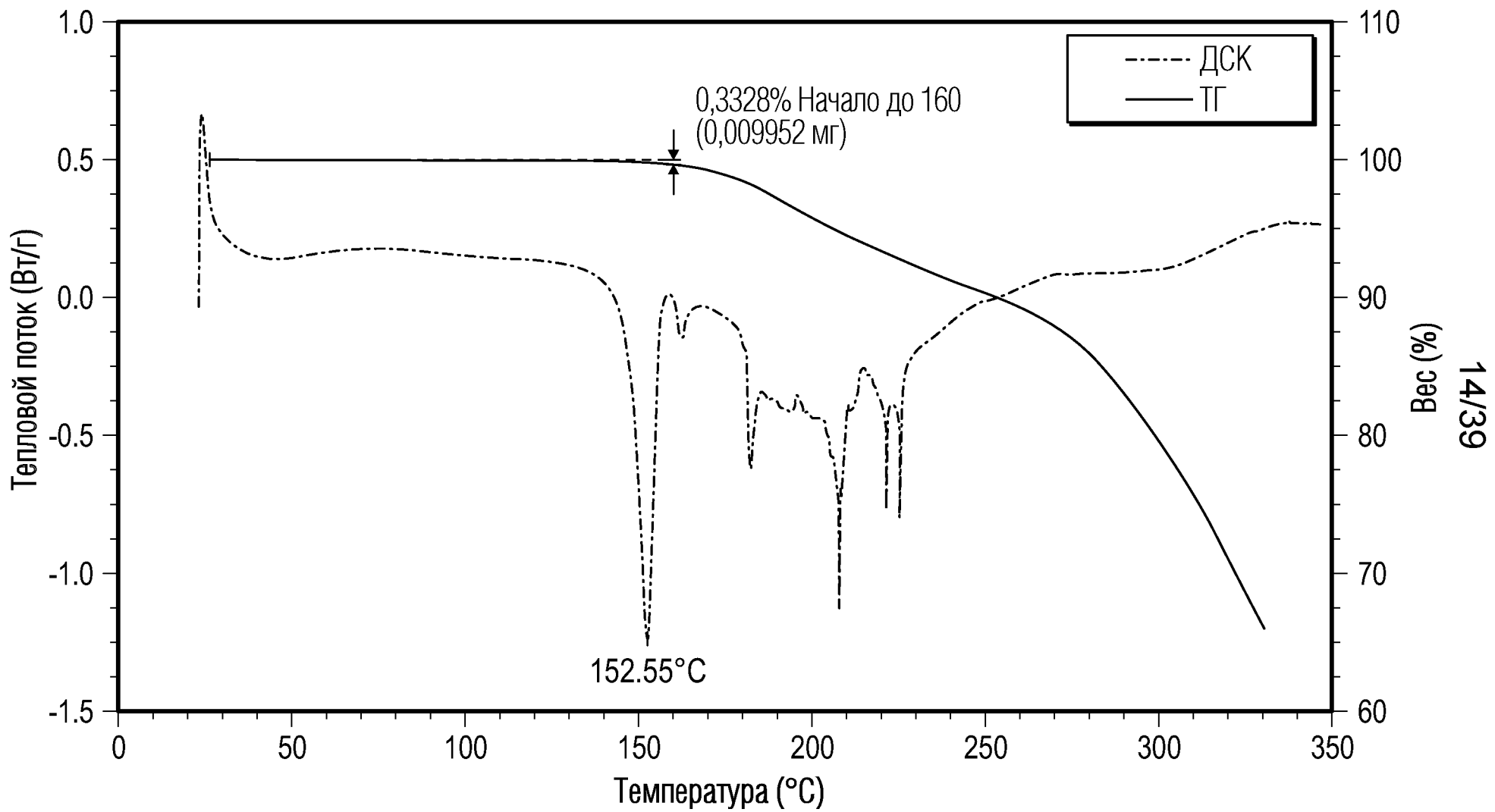


ФИГ. 12

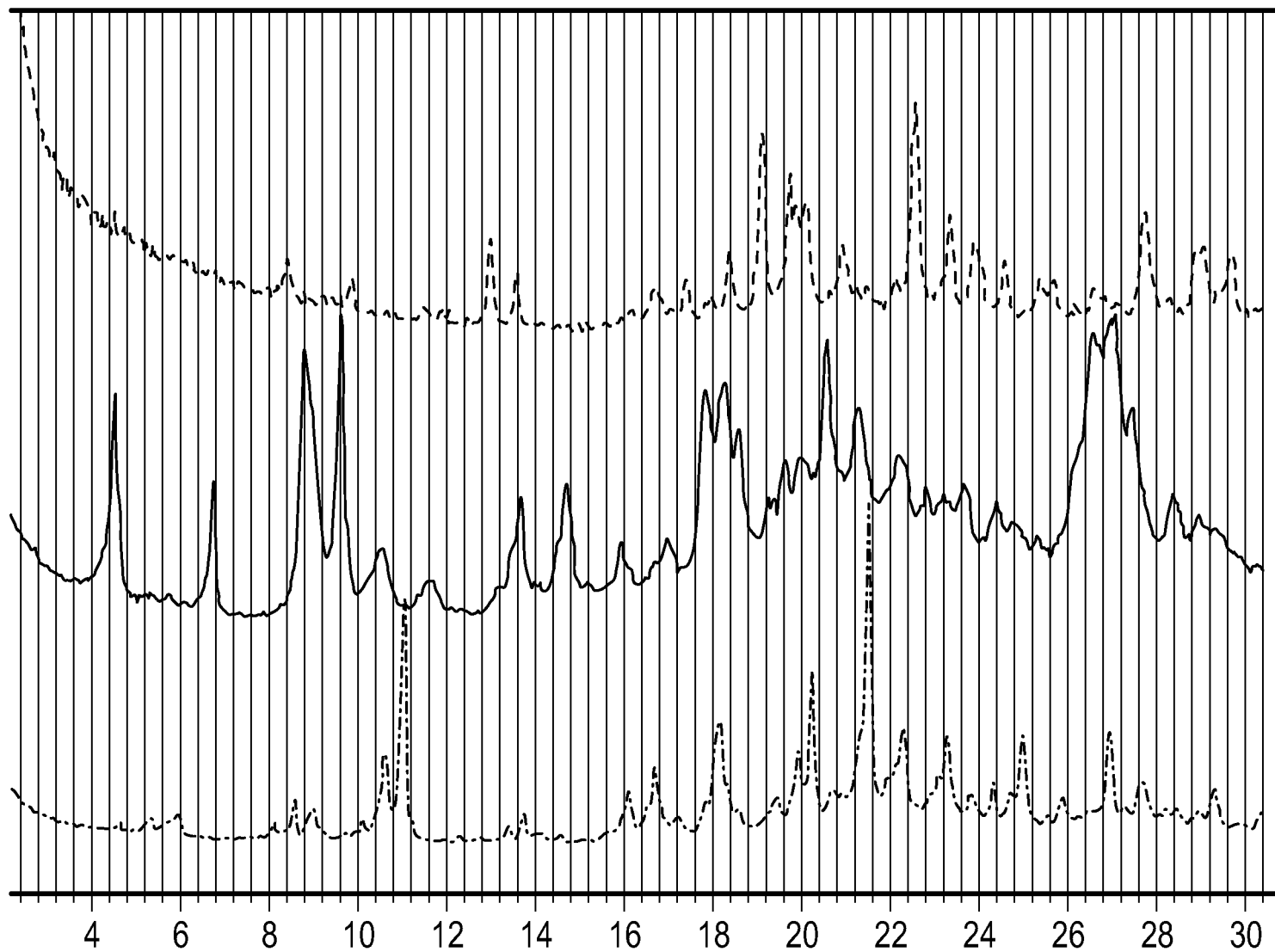


Градусы 2-тета

ФИГ. 13

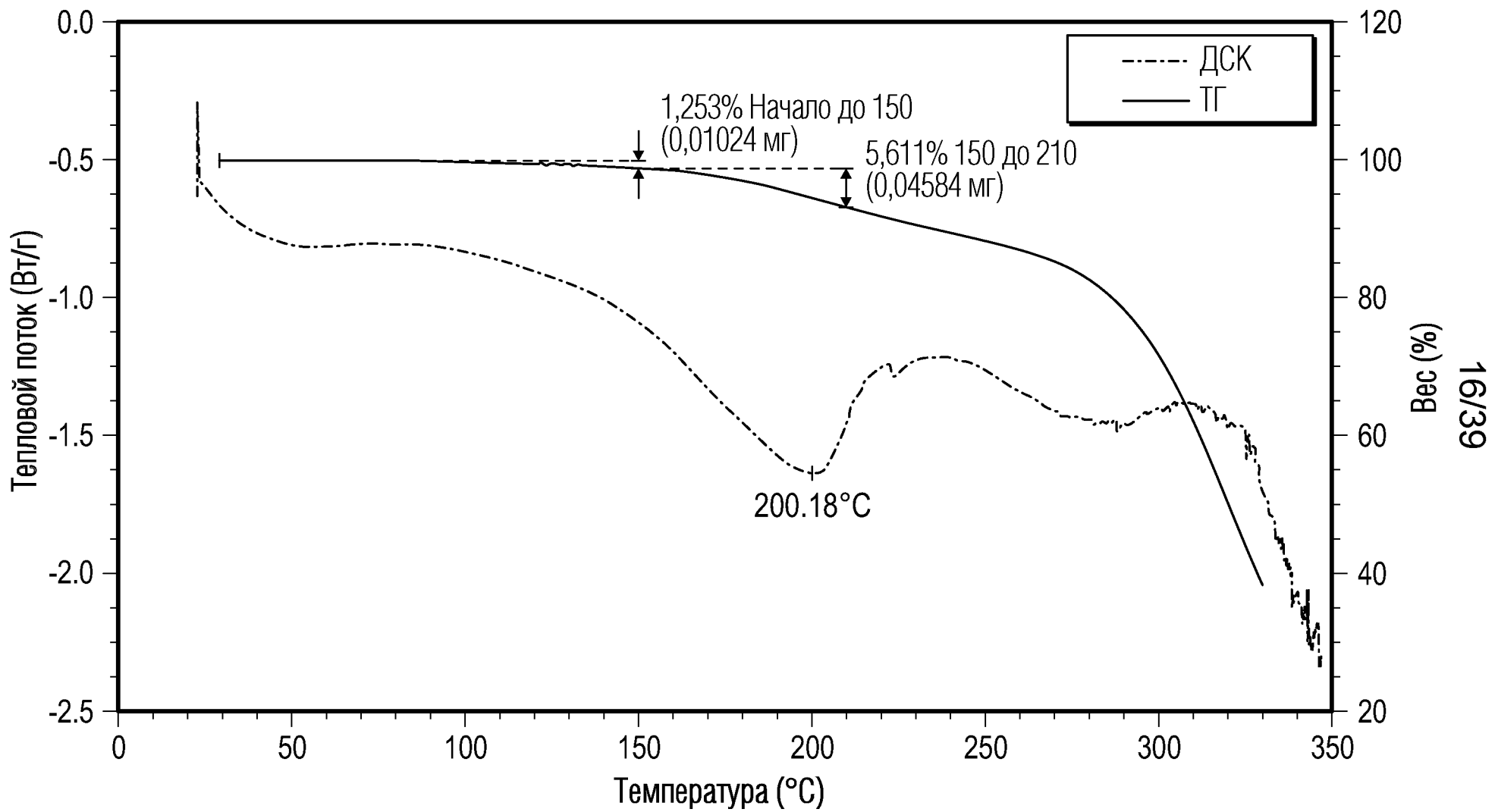


ФИГ. 14

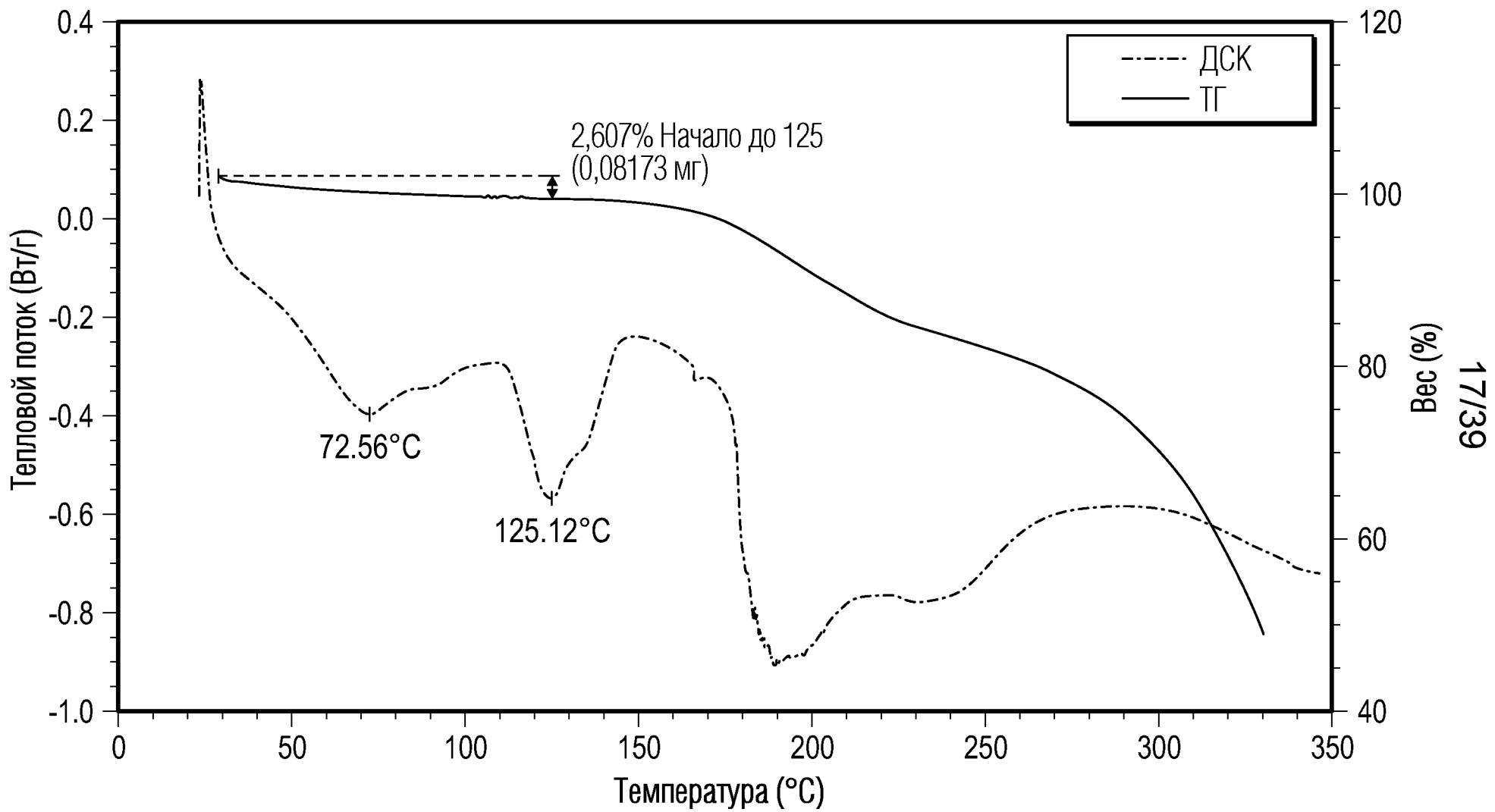


Градусы 2-тета

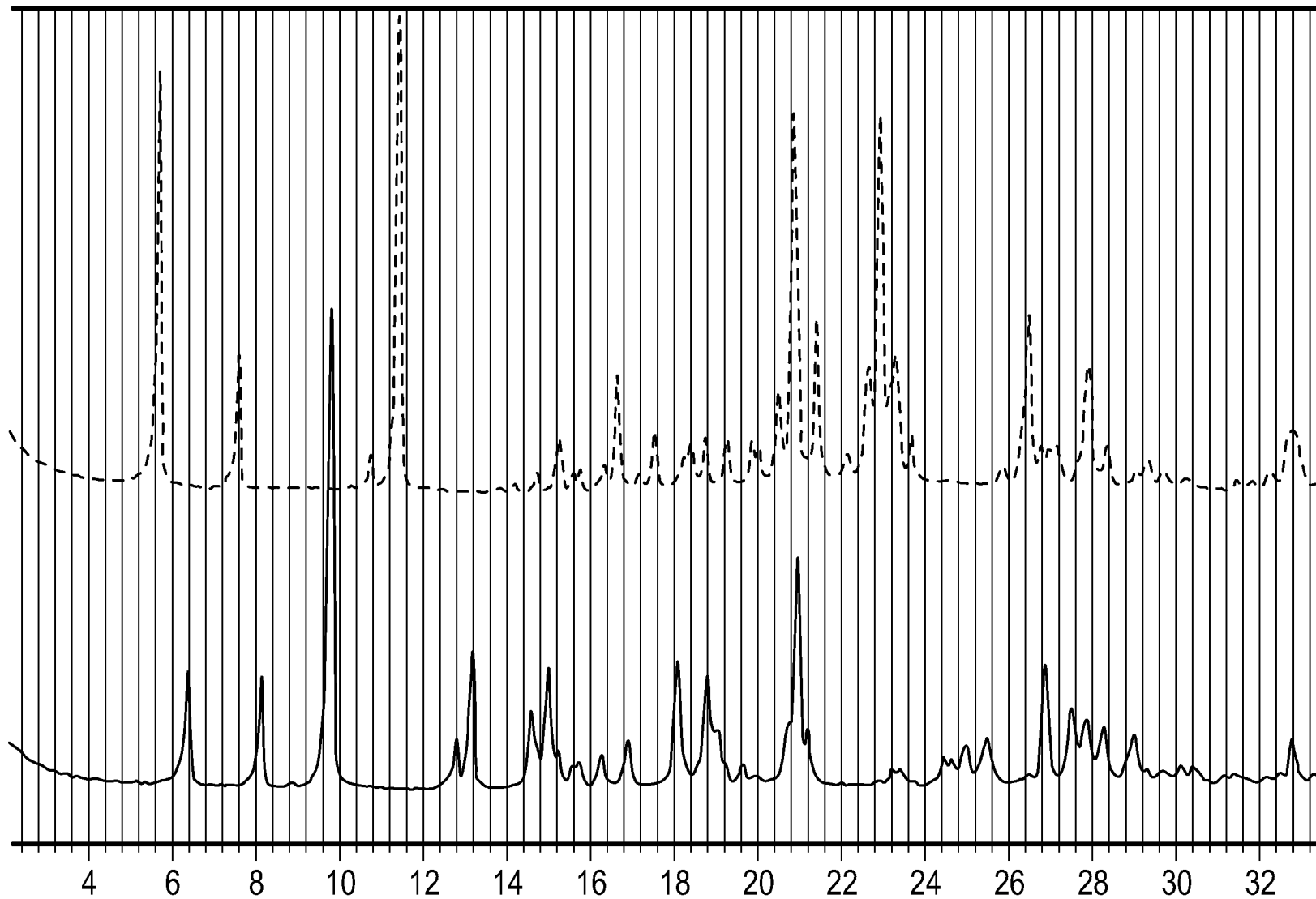
ФИГ. 15



ФИГ. 16

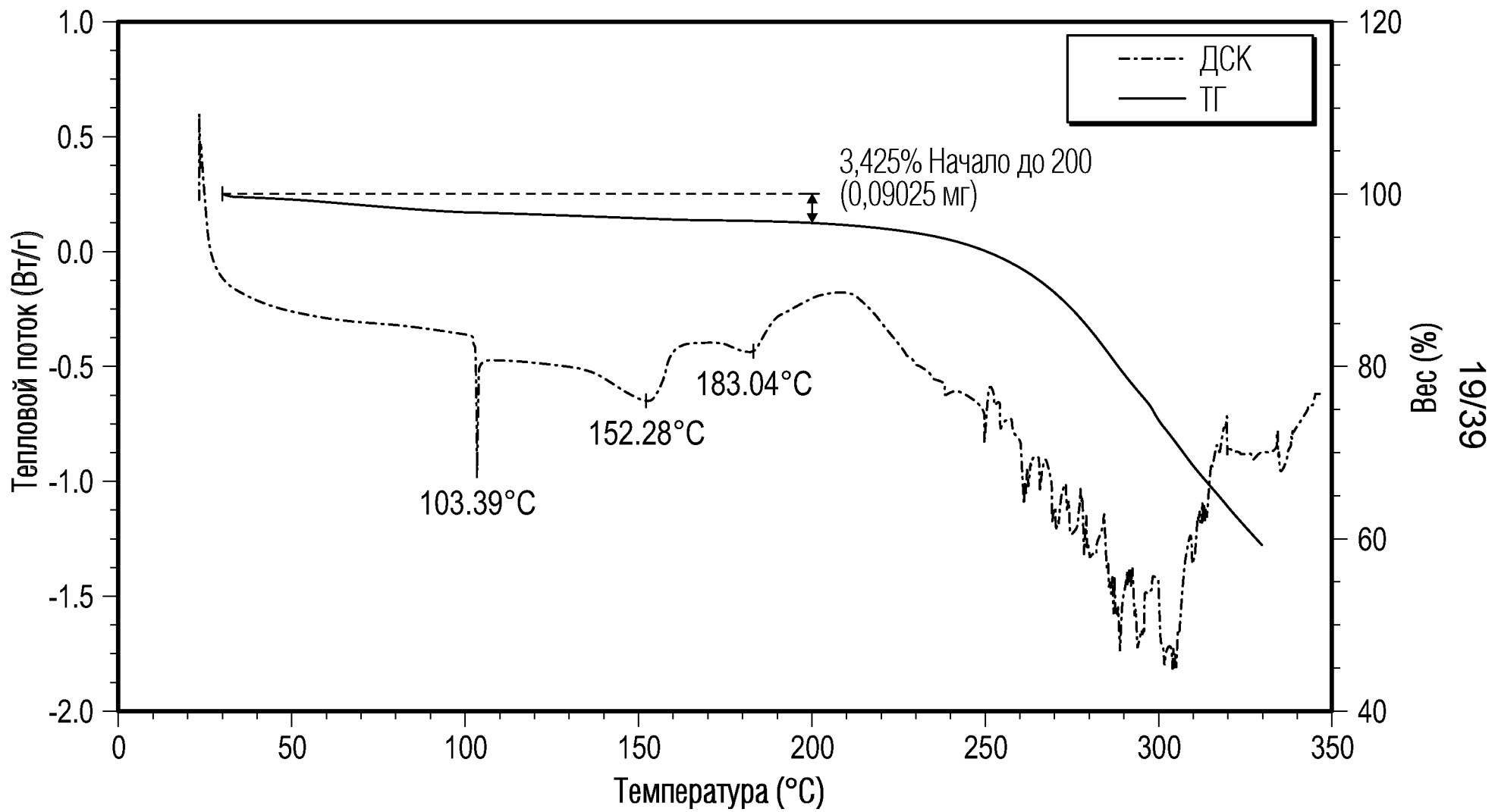


ФИГ. 17

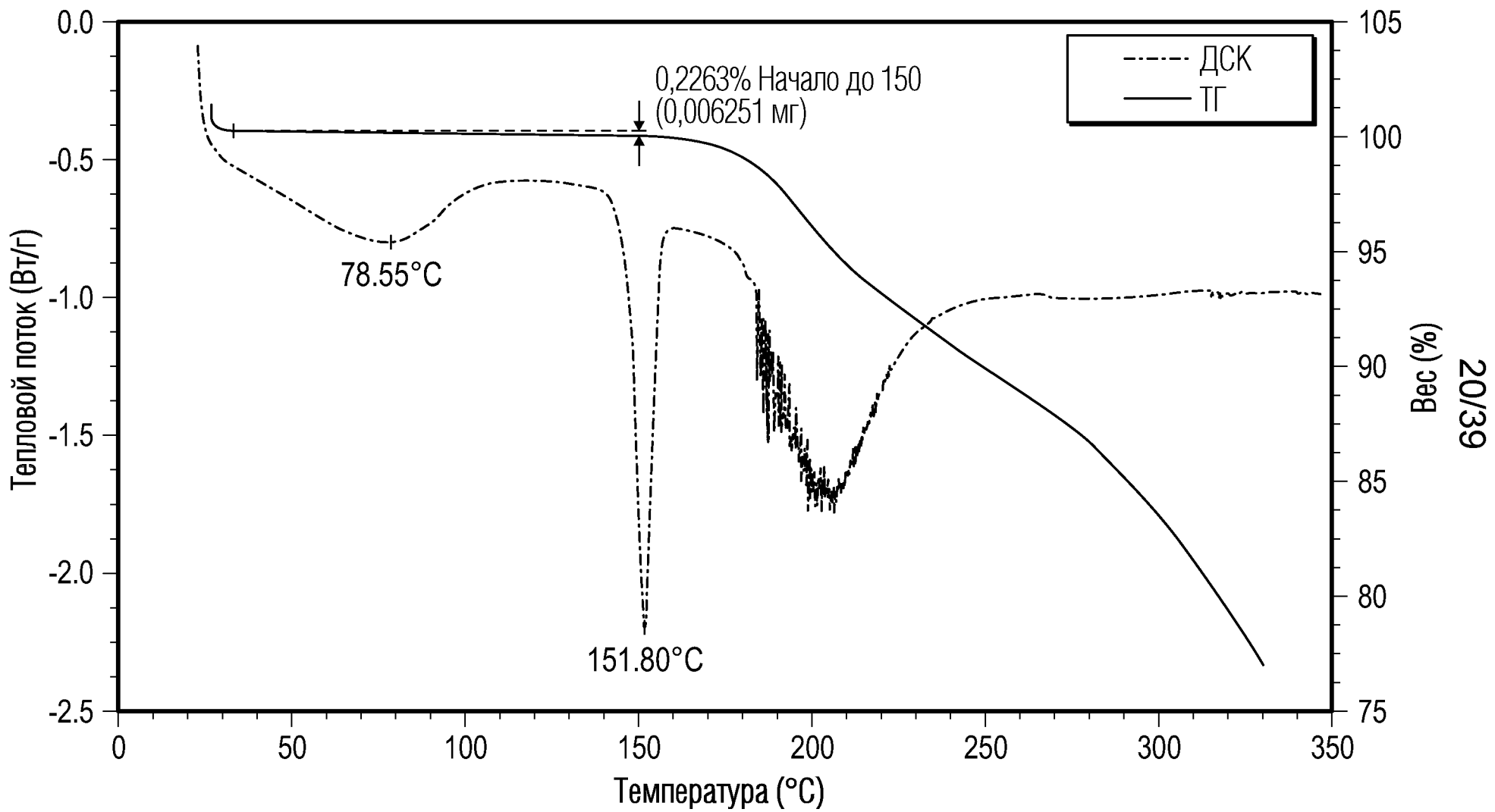


Градусы 2-тета

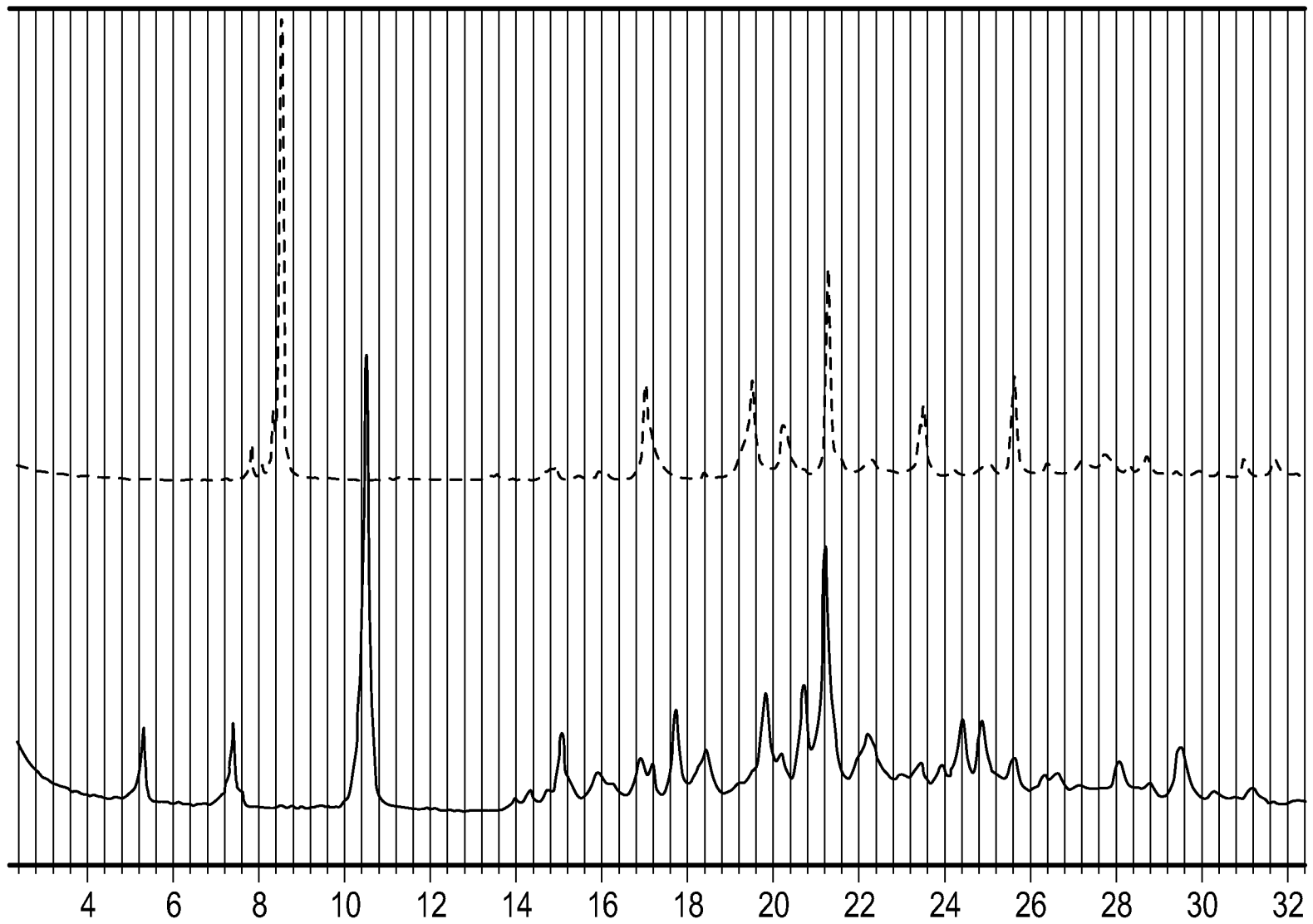
ФИГ. 18



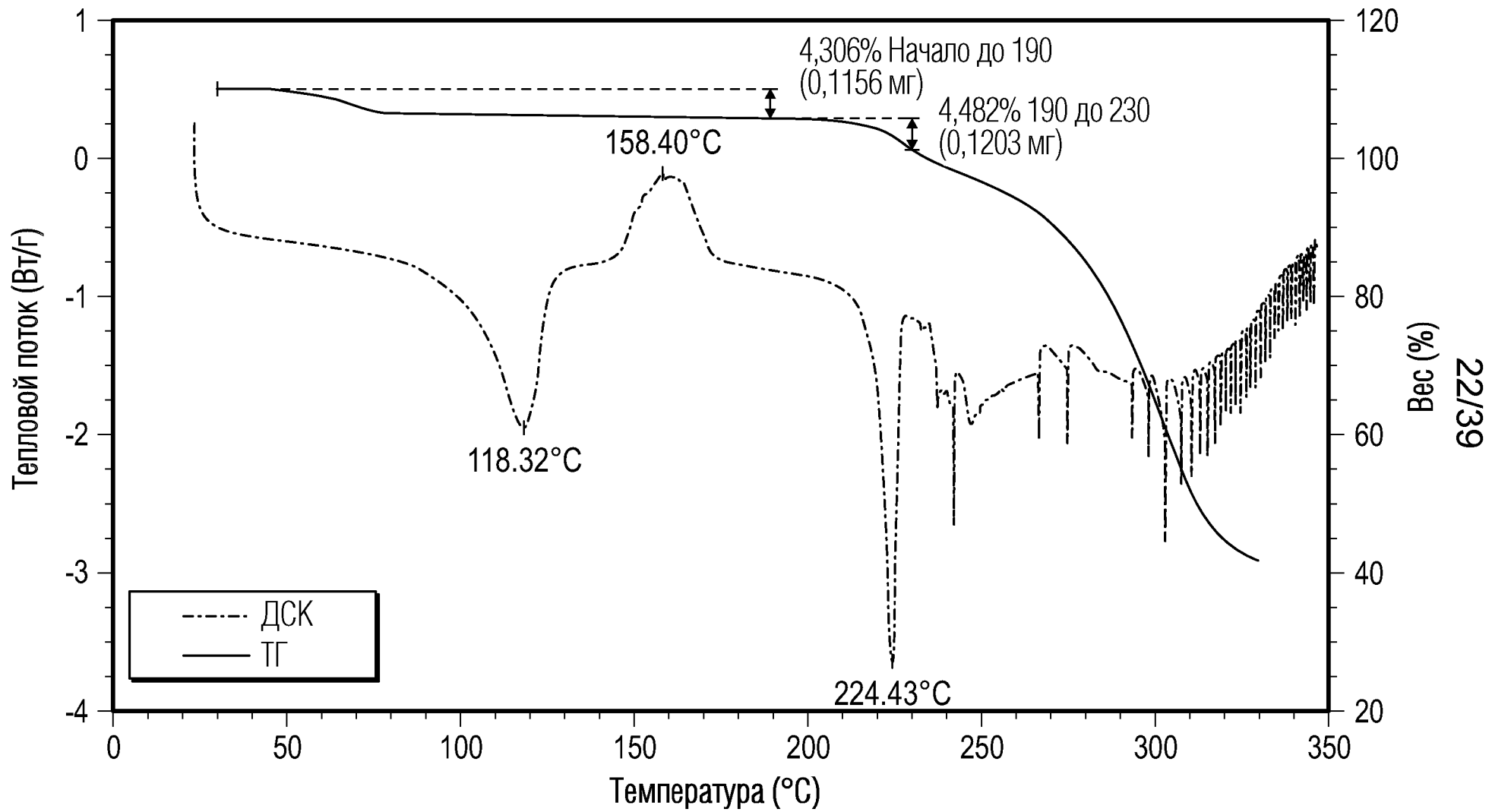
ФИГ. 19



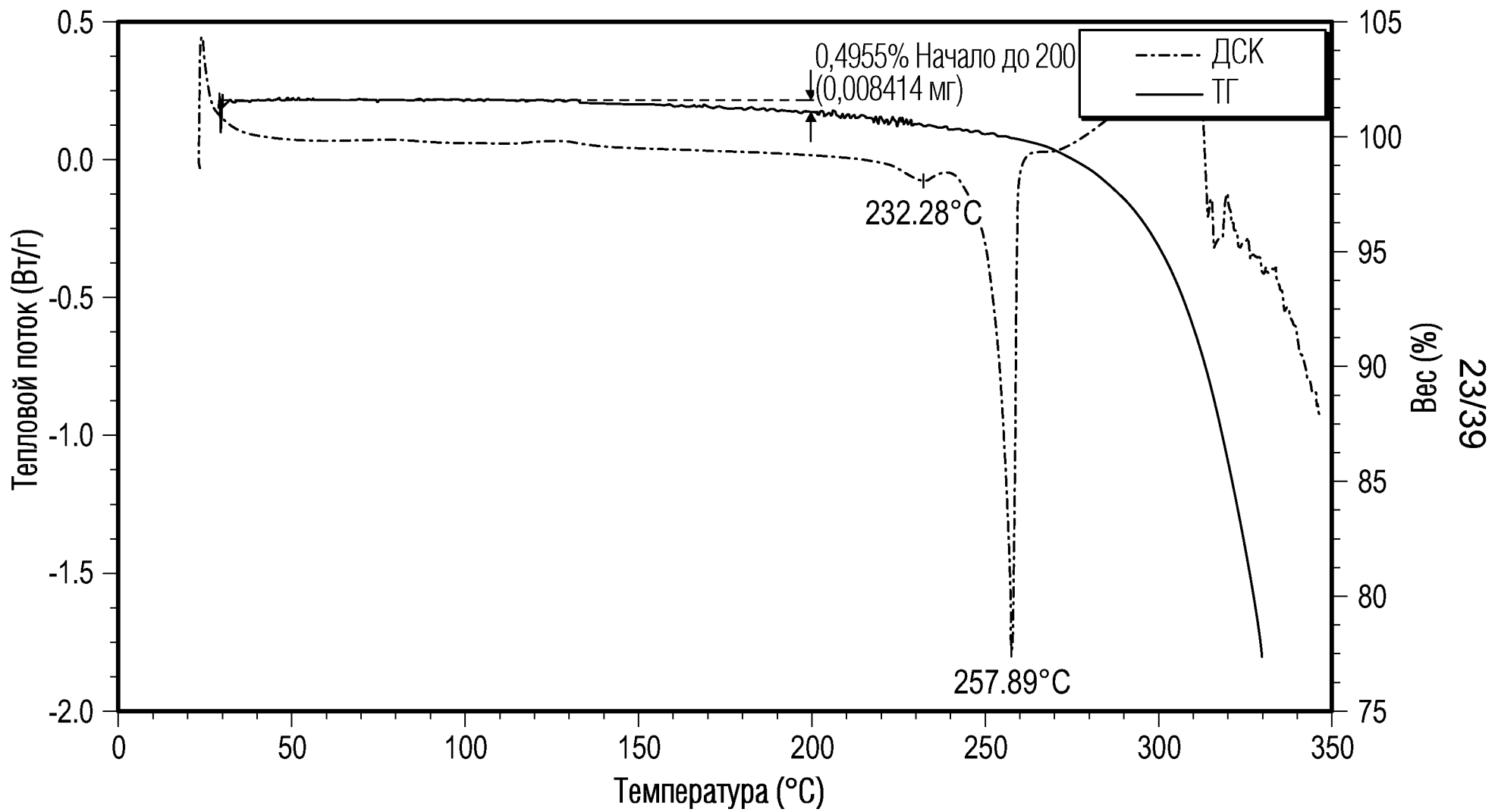
ФИГ. 20



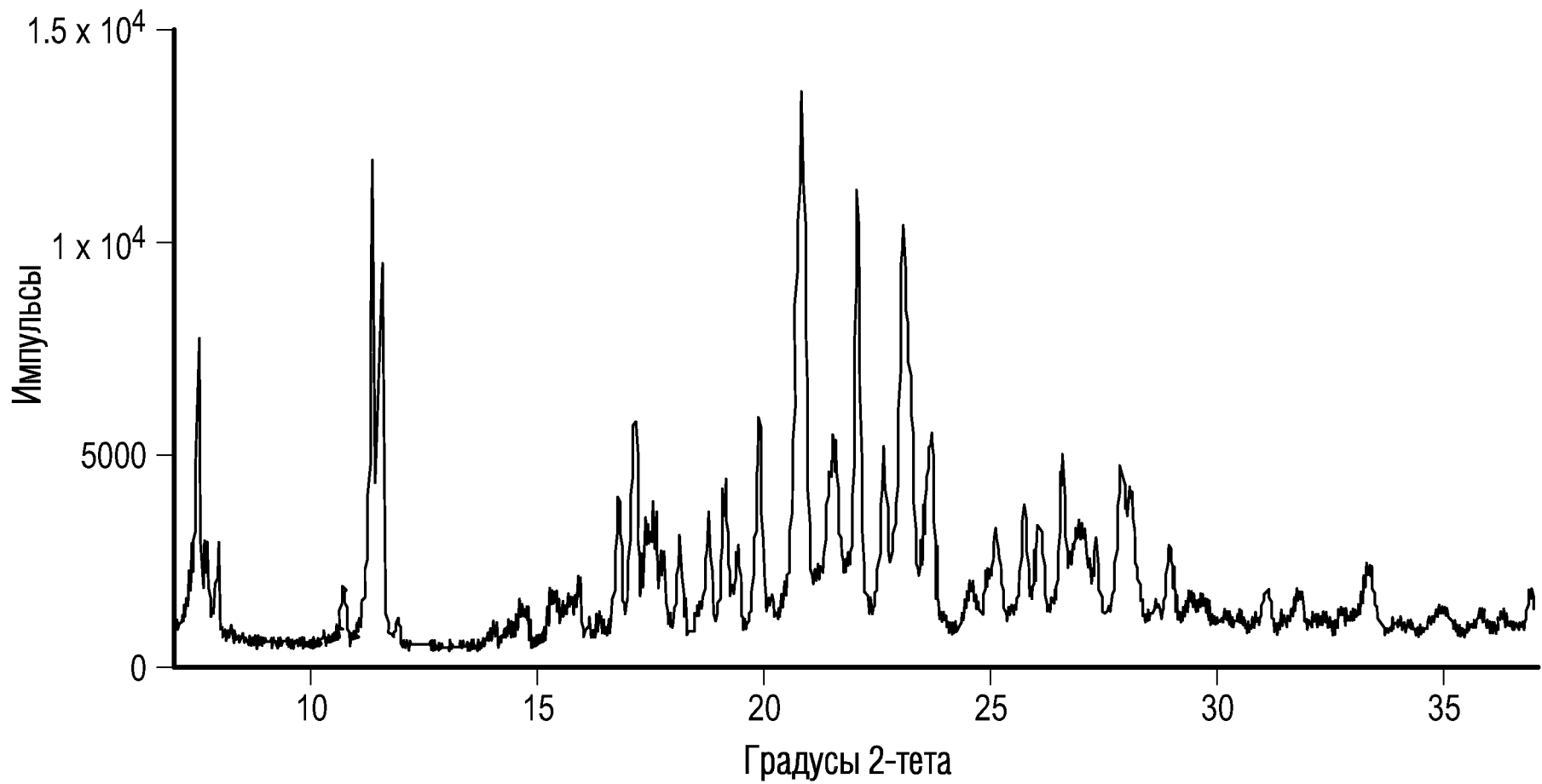
Градусы 2-тета
ФИГ. 21



ФИГ. 22

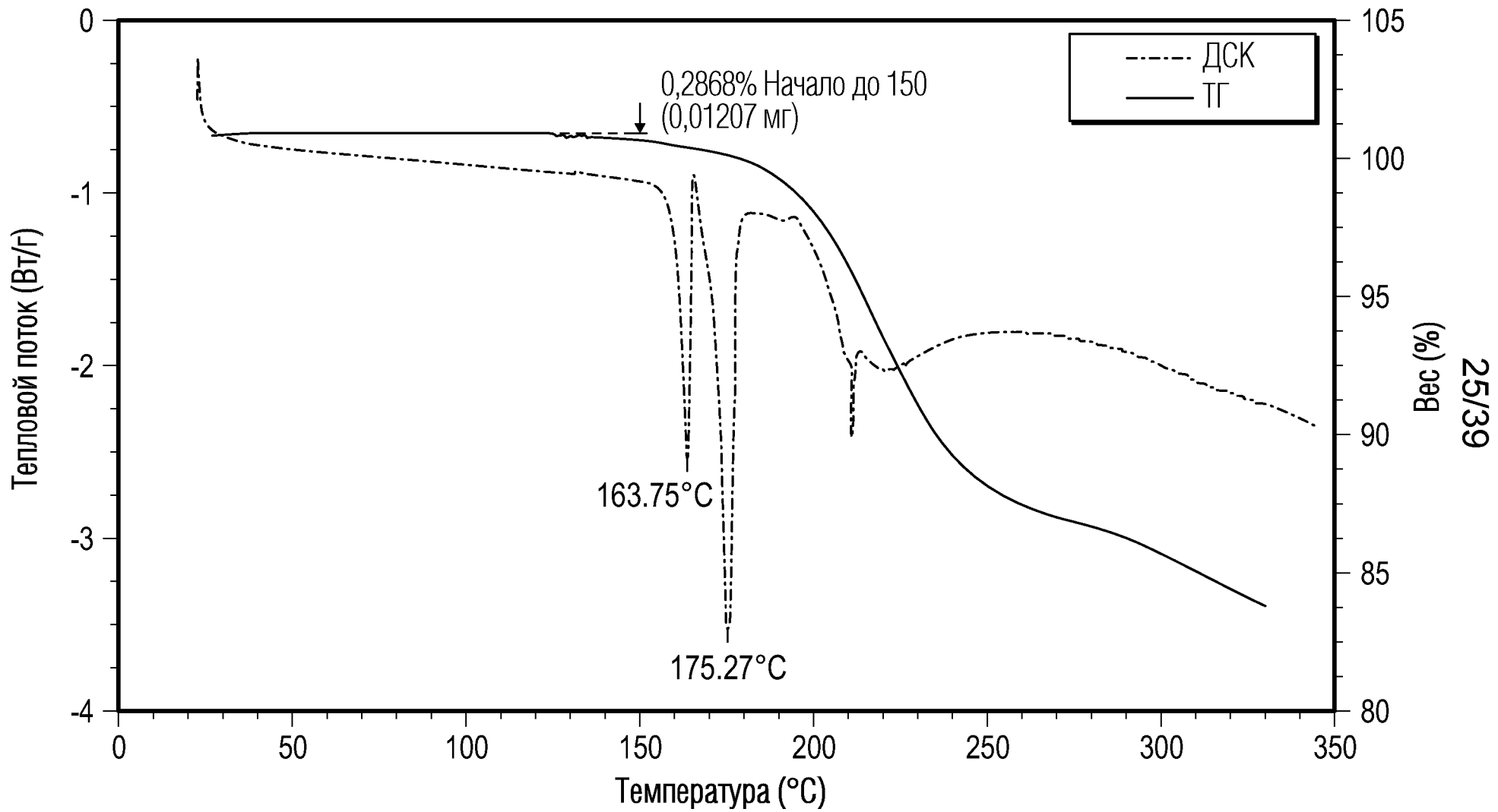


ФИГ. 23

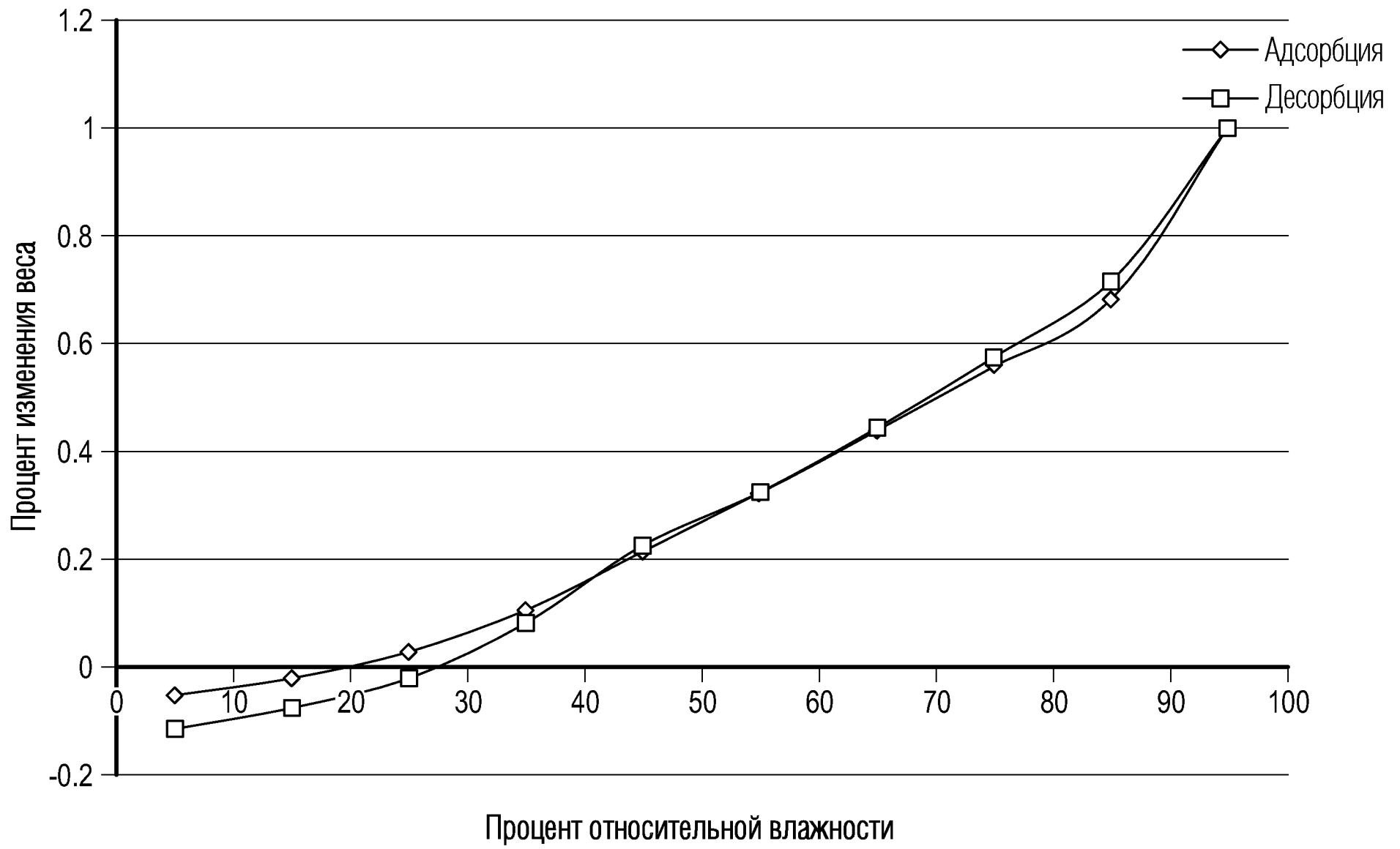


24/39

ФИГ. 24

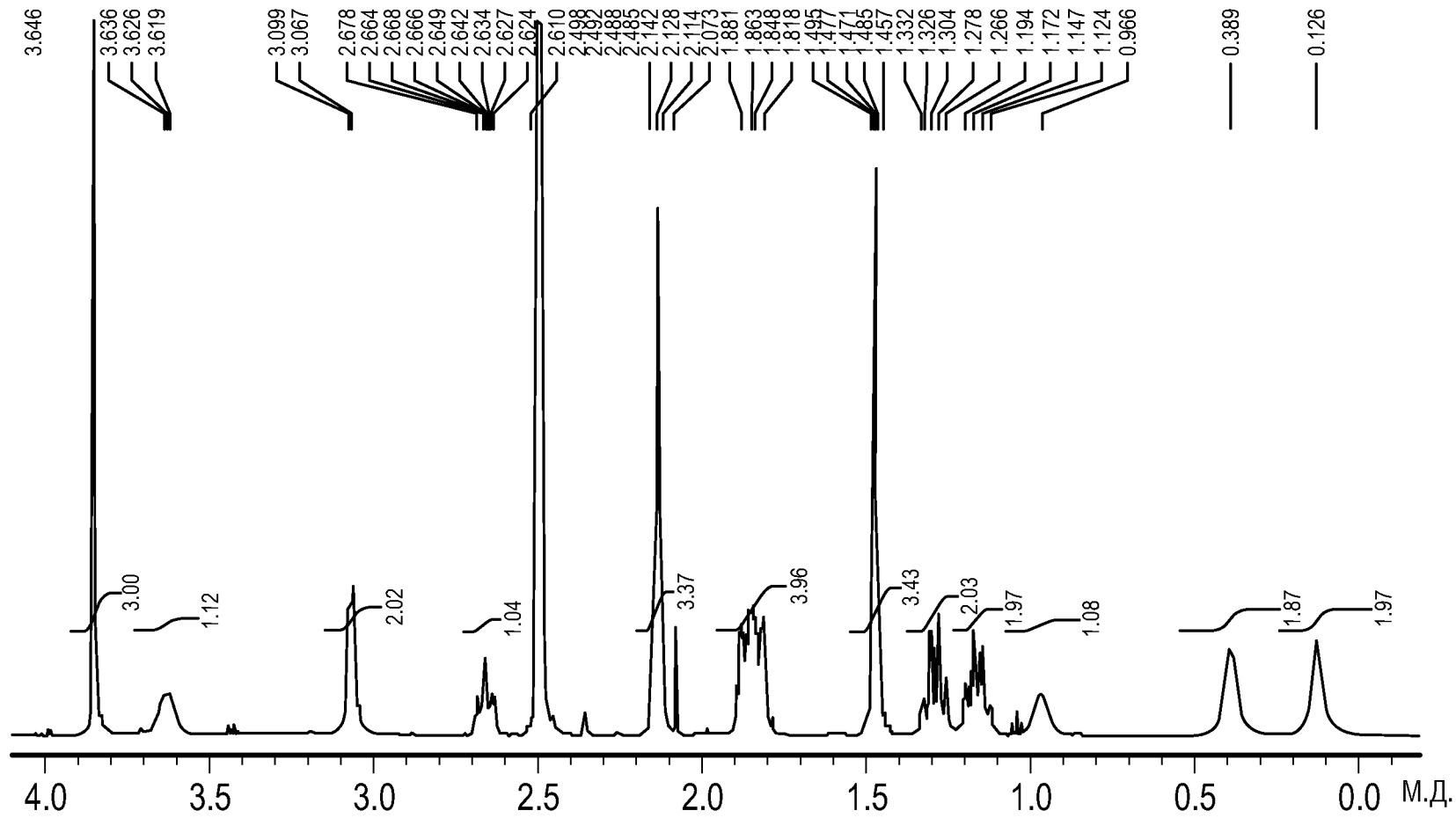


ФИГ. 25

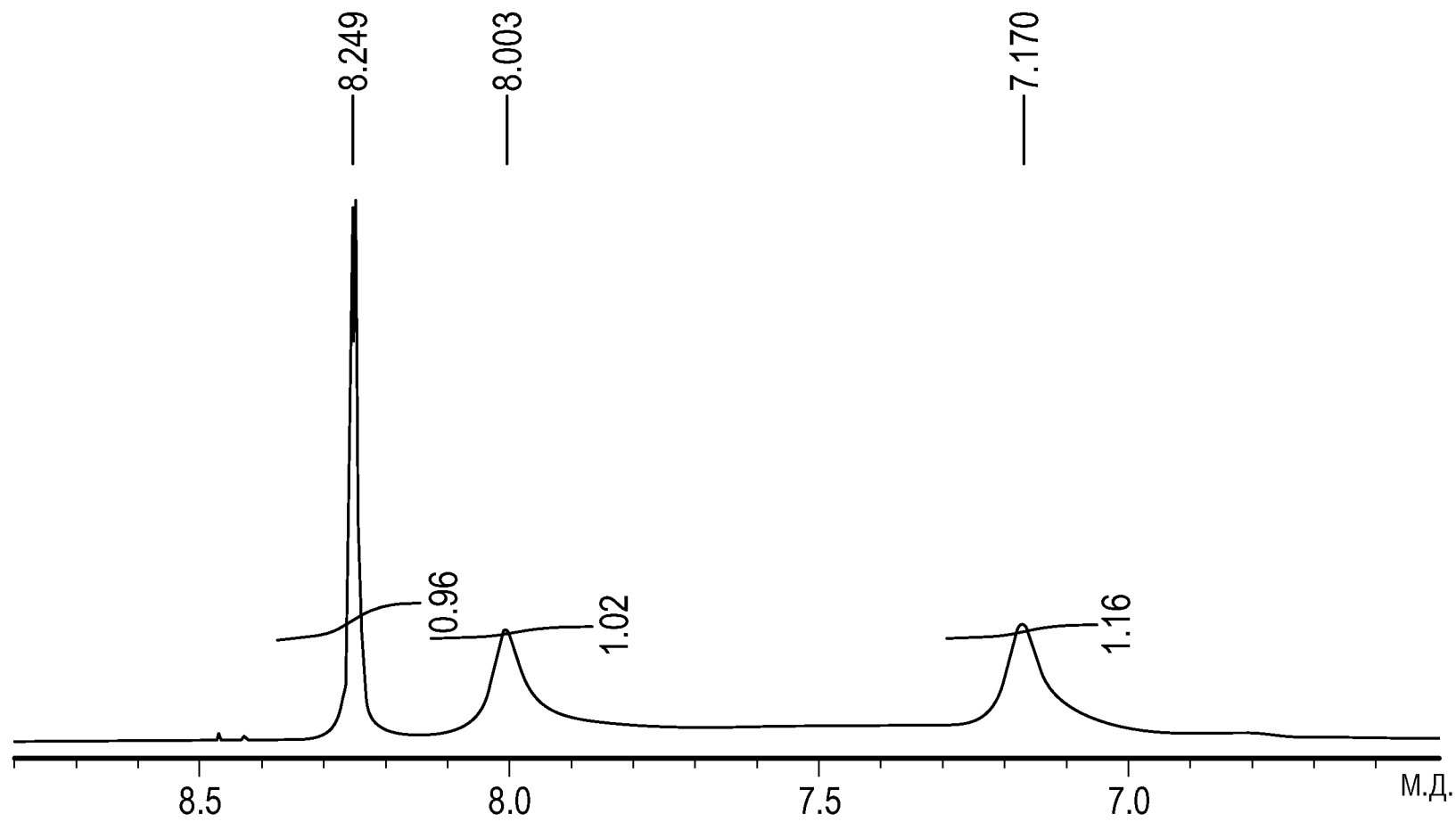


ФИГ. 26

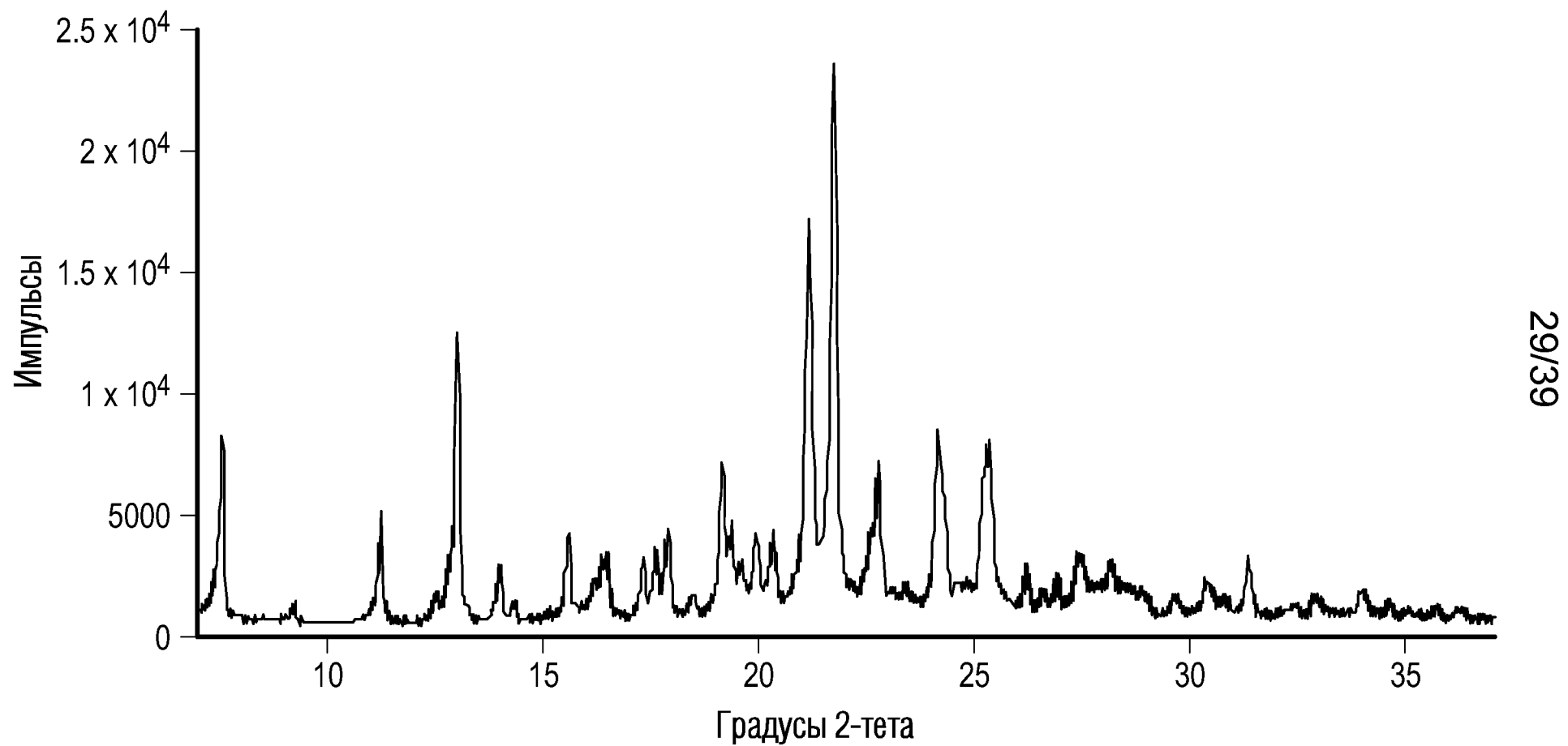
26/39



ФИГ. 27

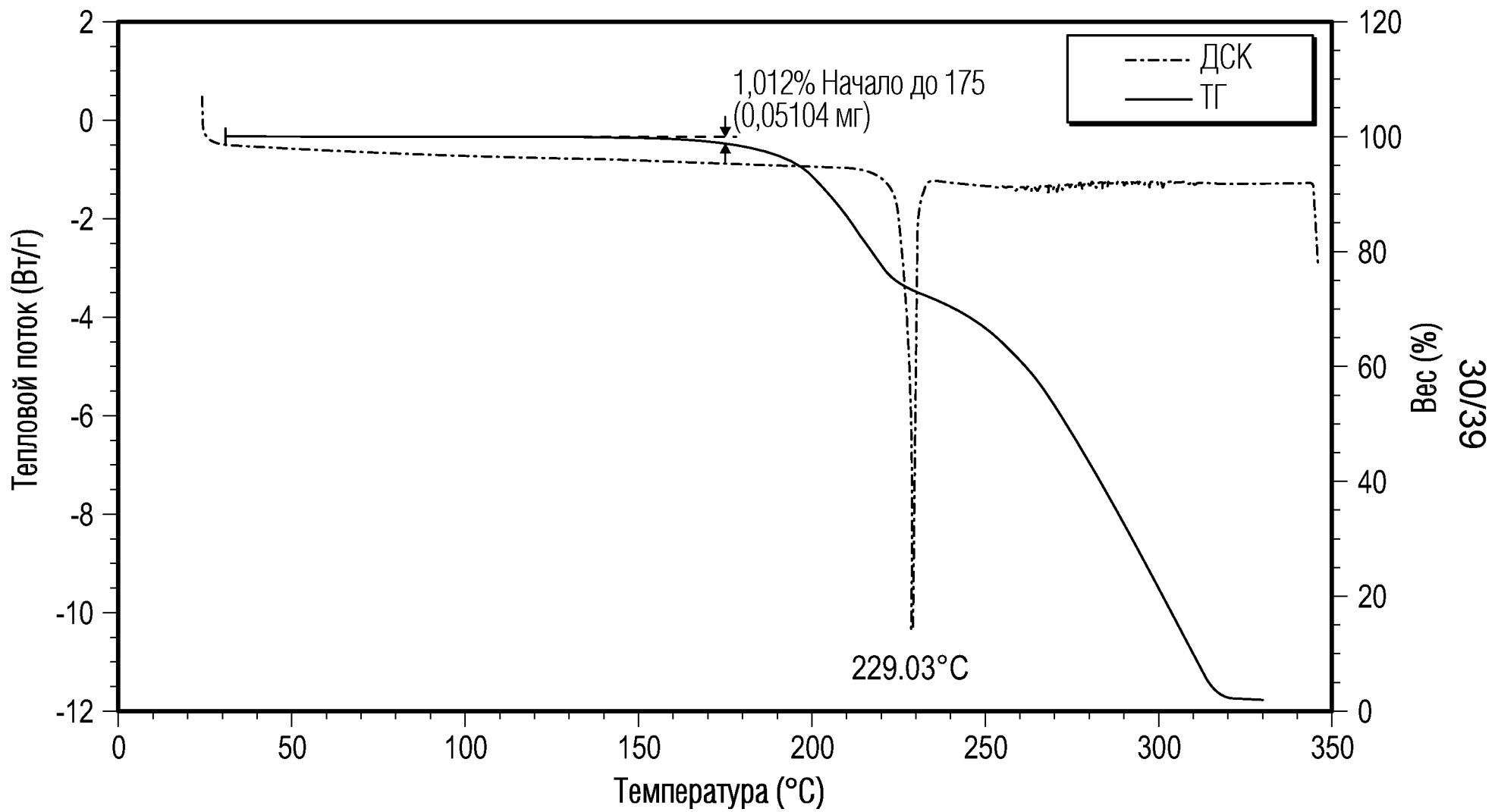


ФИГ. 28

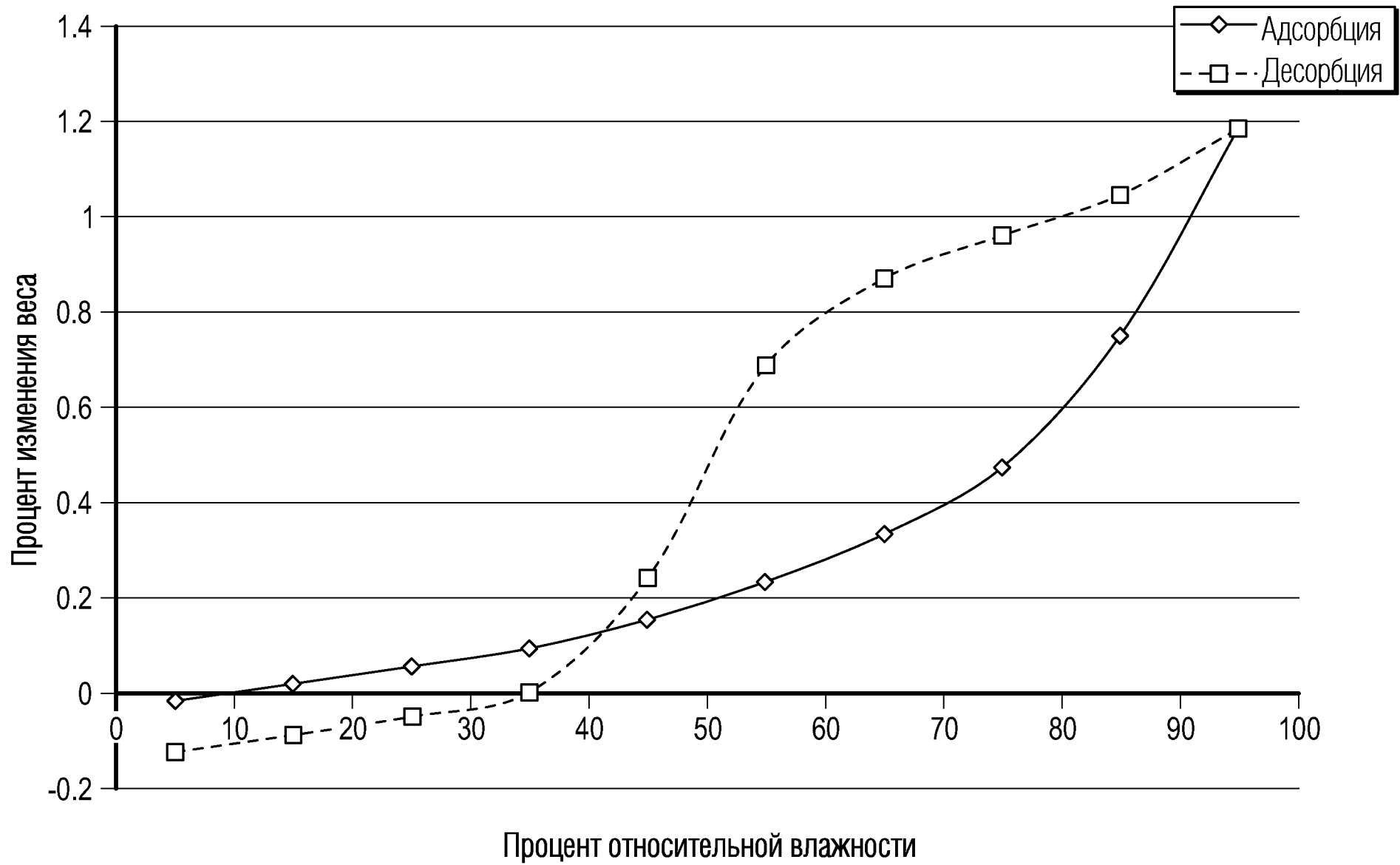


ФИГ. 29

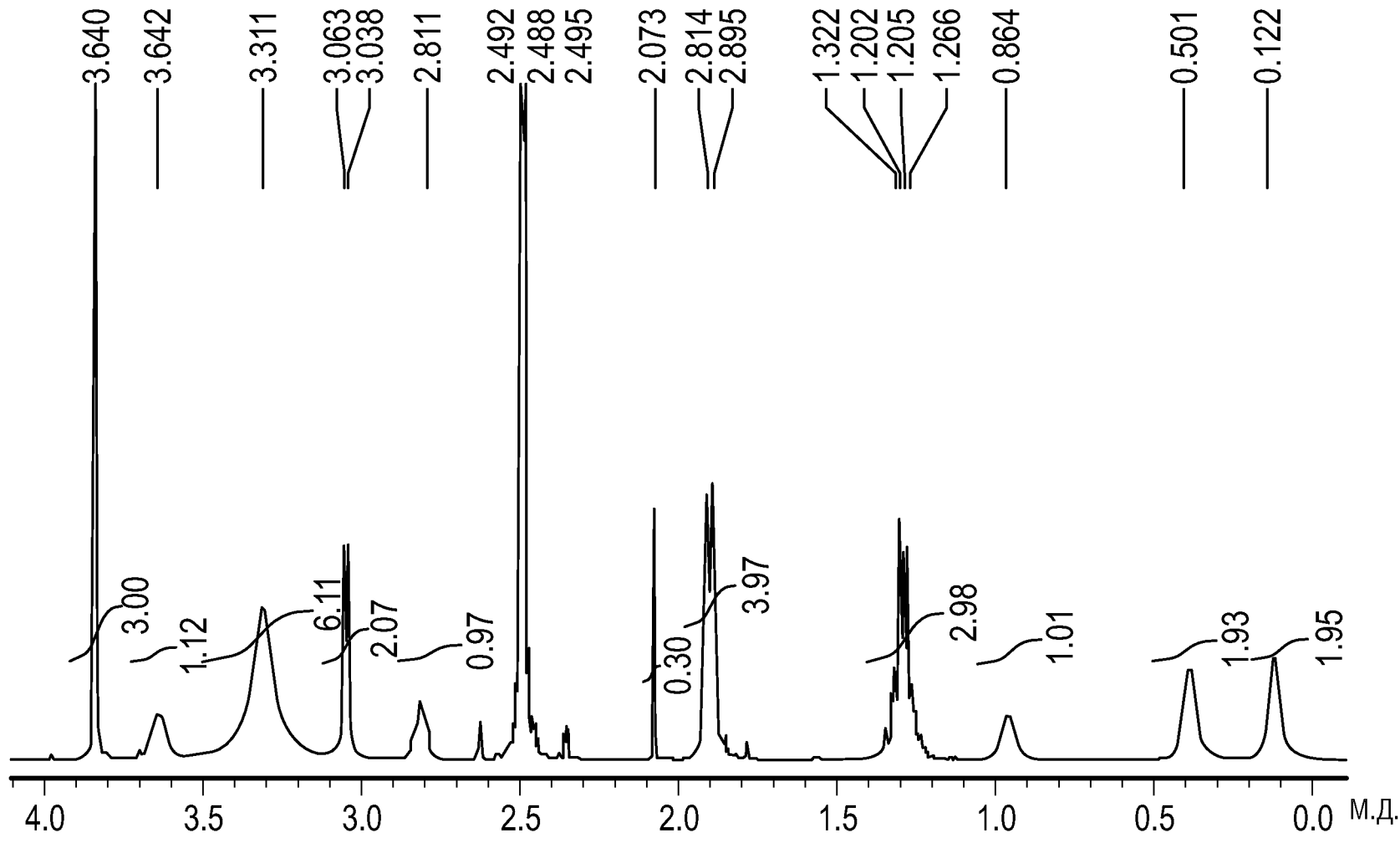
29/39



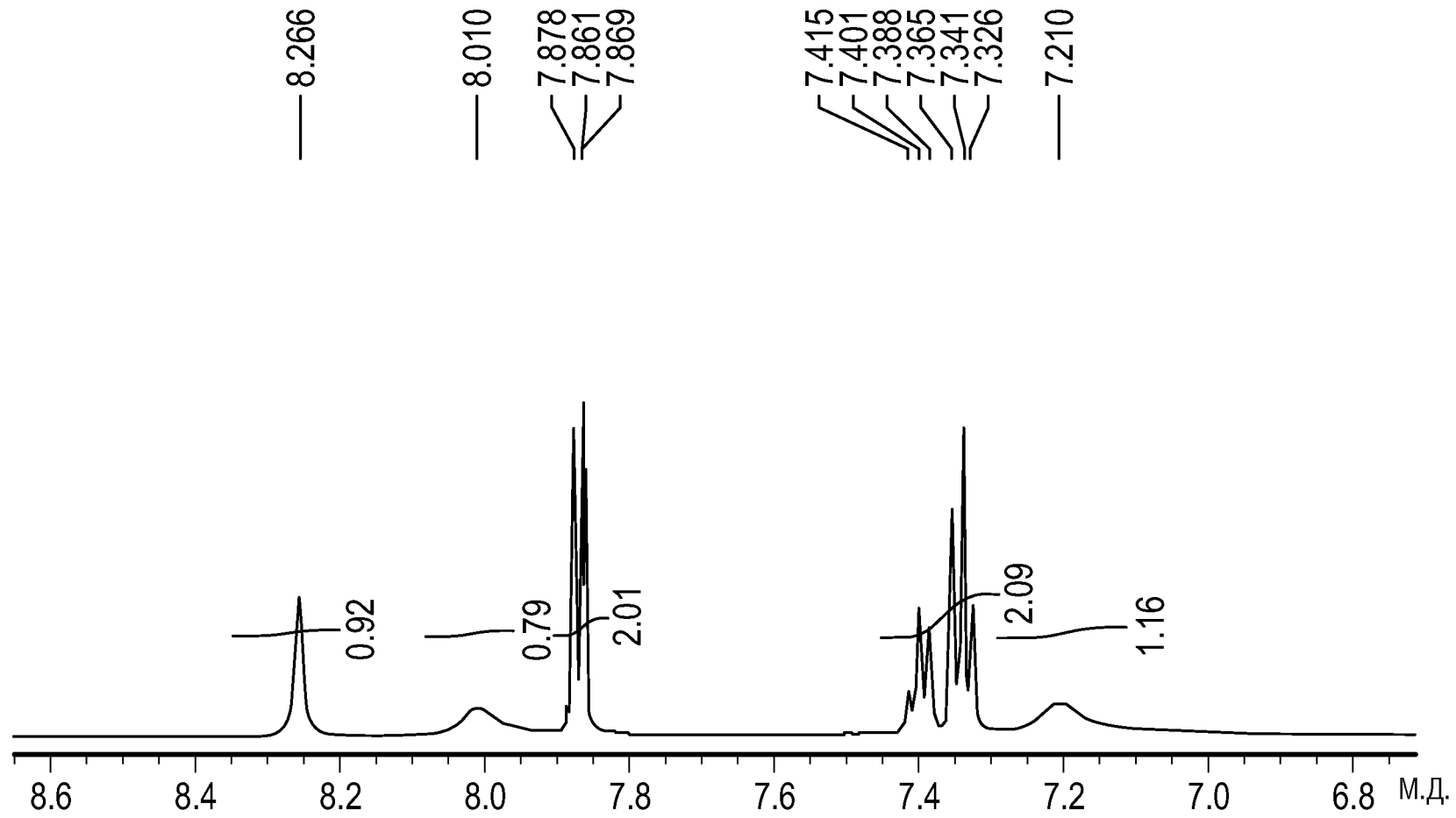
ФИГ. 30



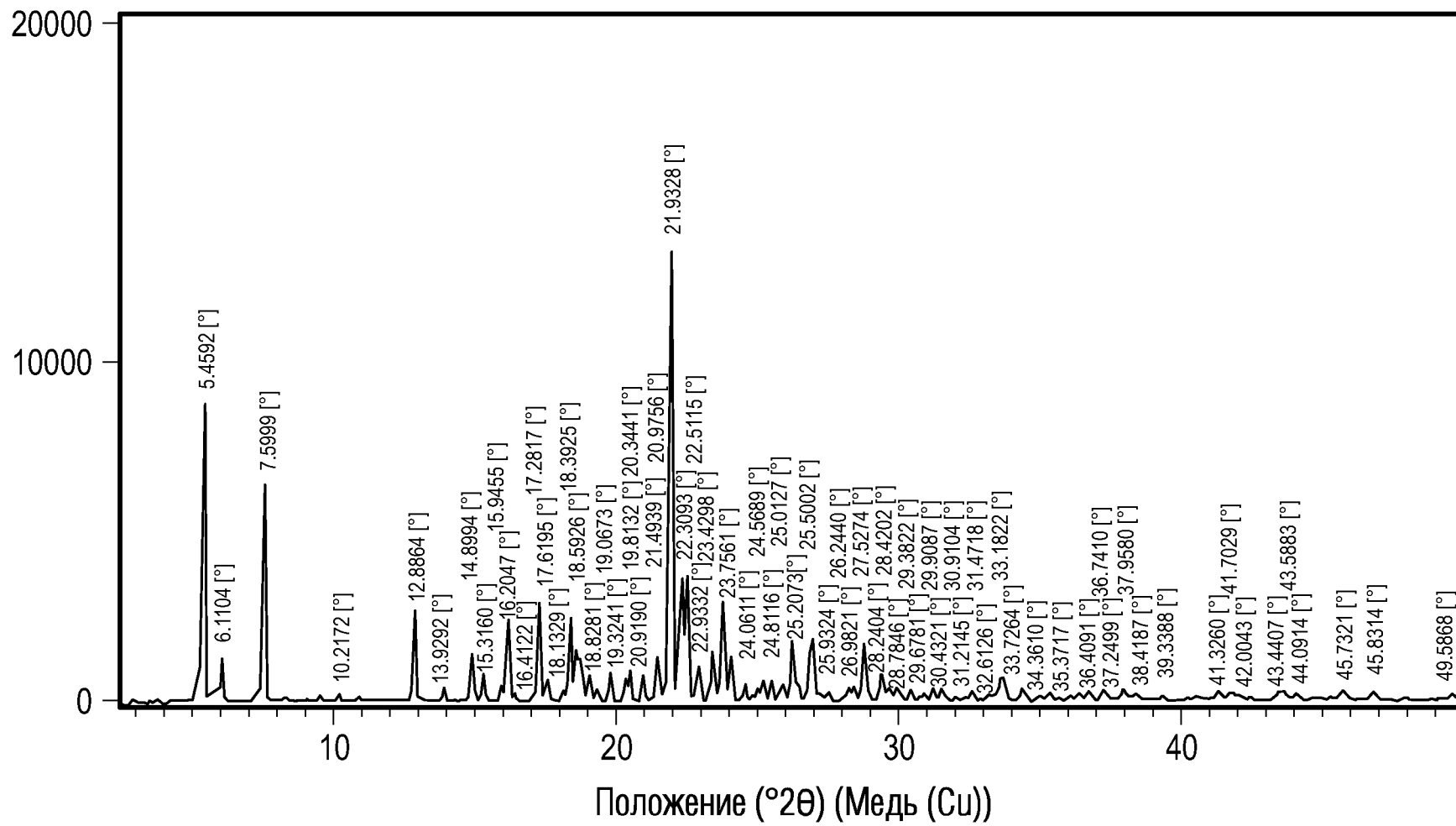
ФИГ. 31



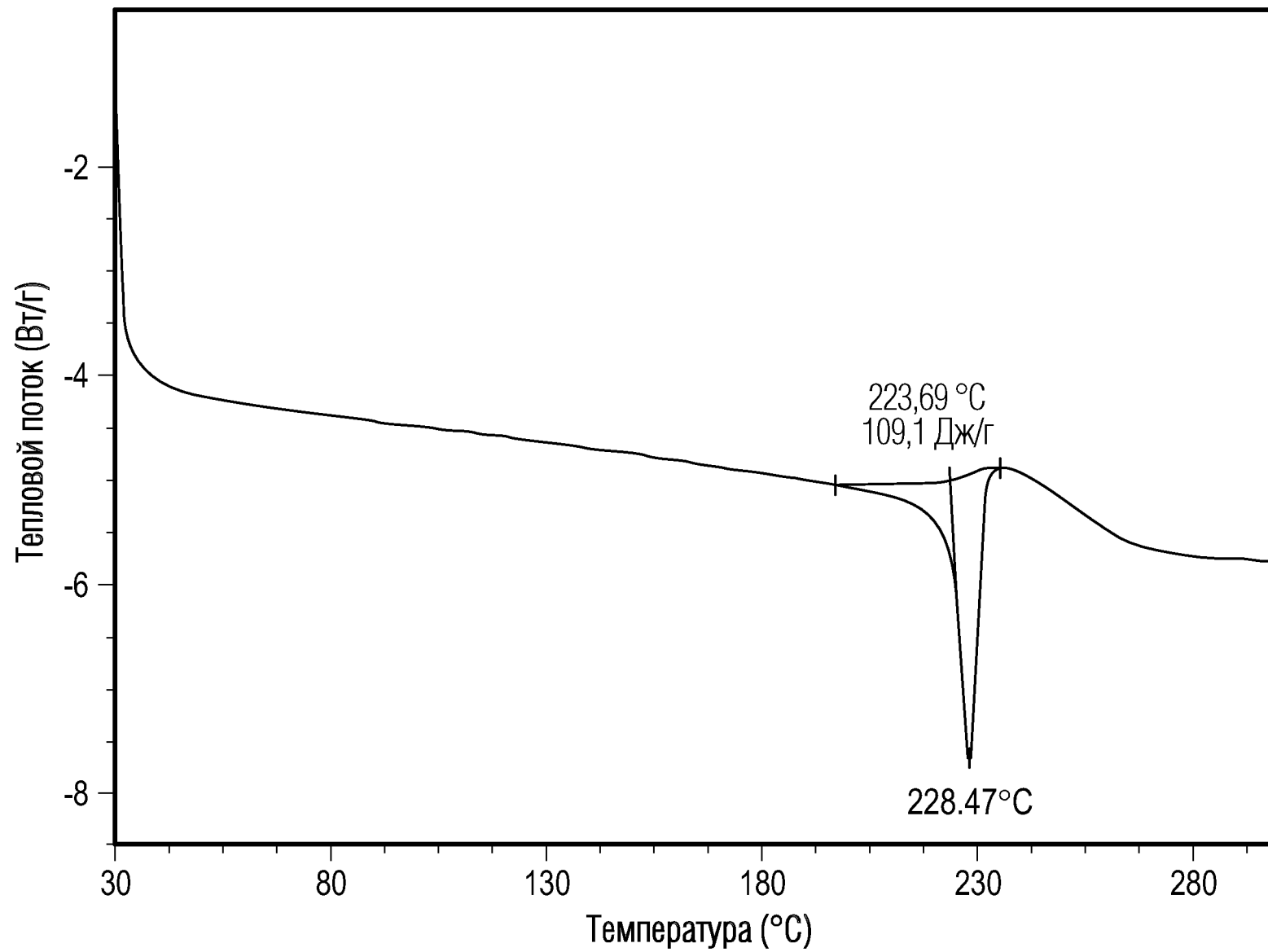
ФИГ. 32



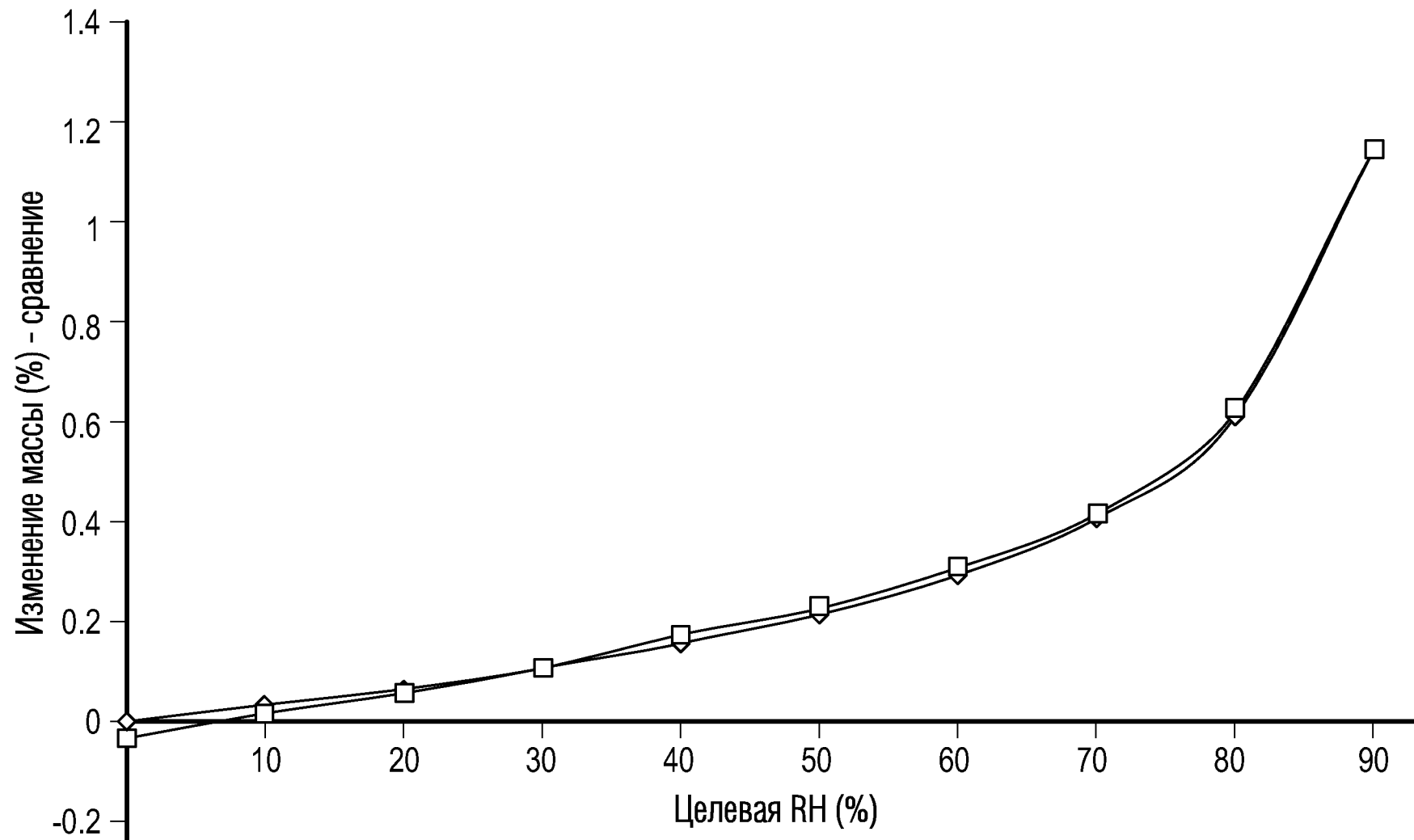
ФИГ. 33



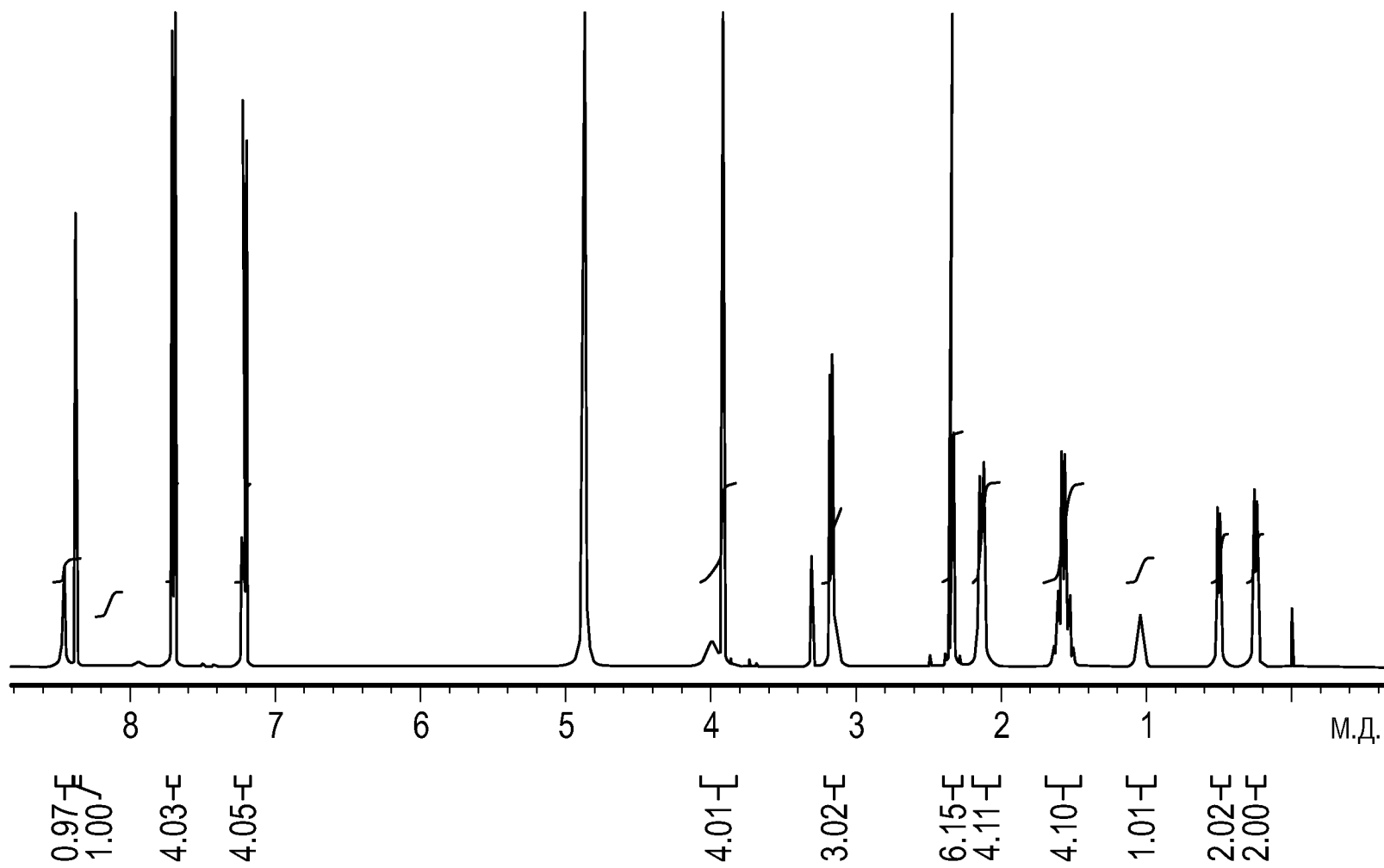
ФИГ. 34



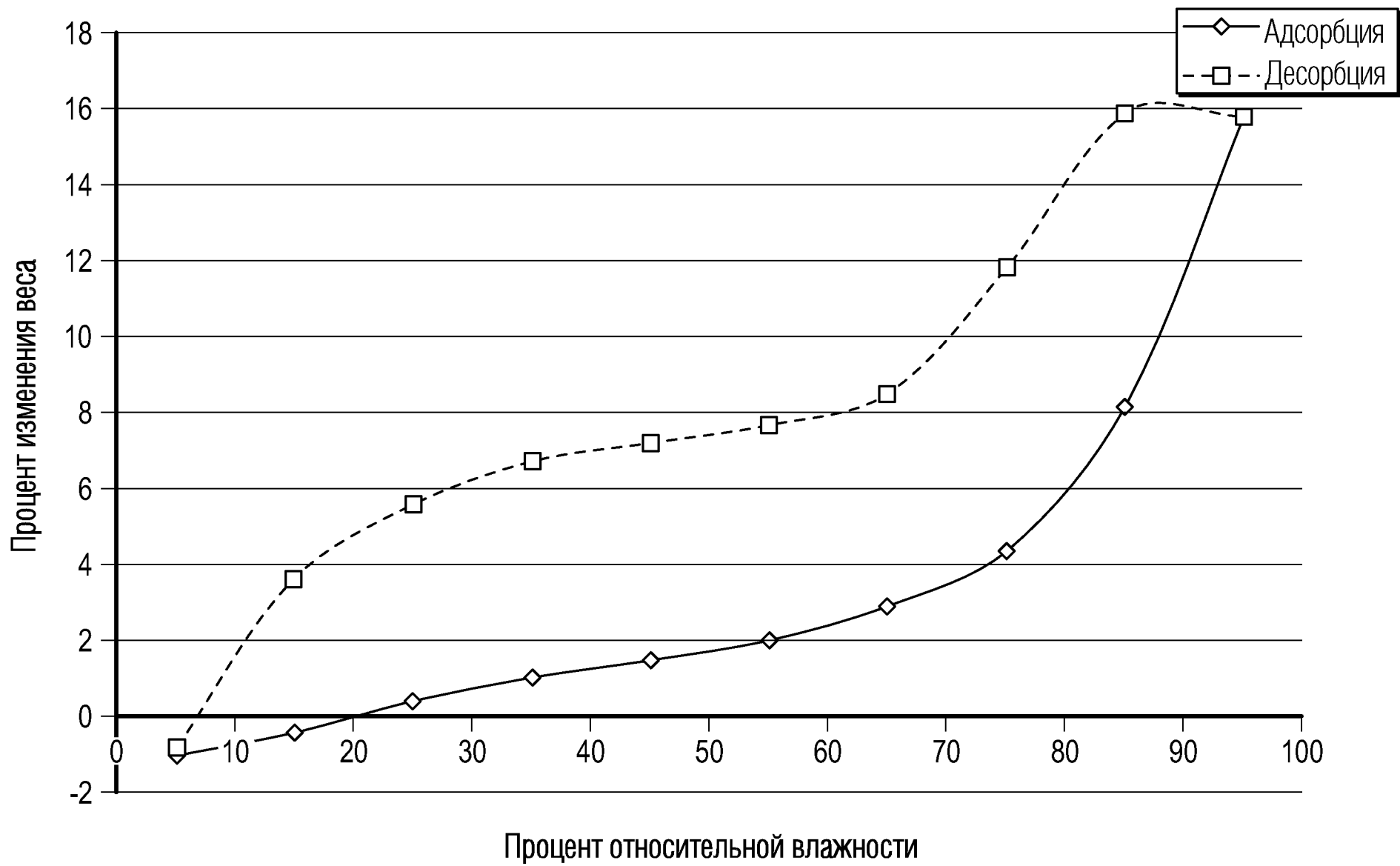
ФИГ. 35



ФИГ. 36

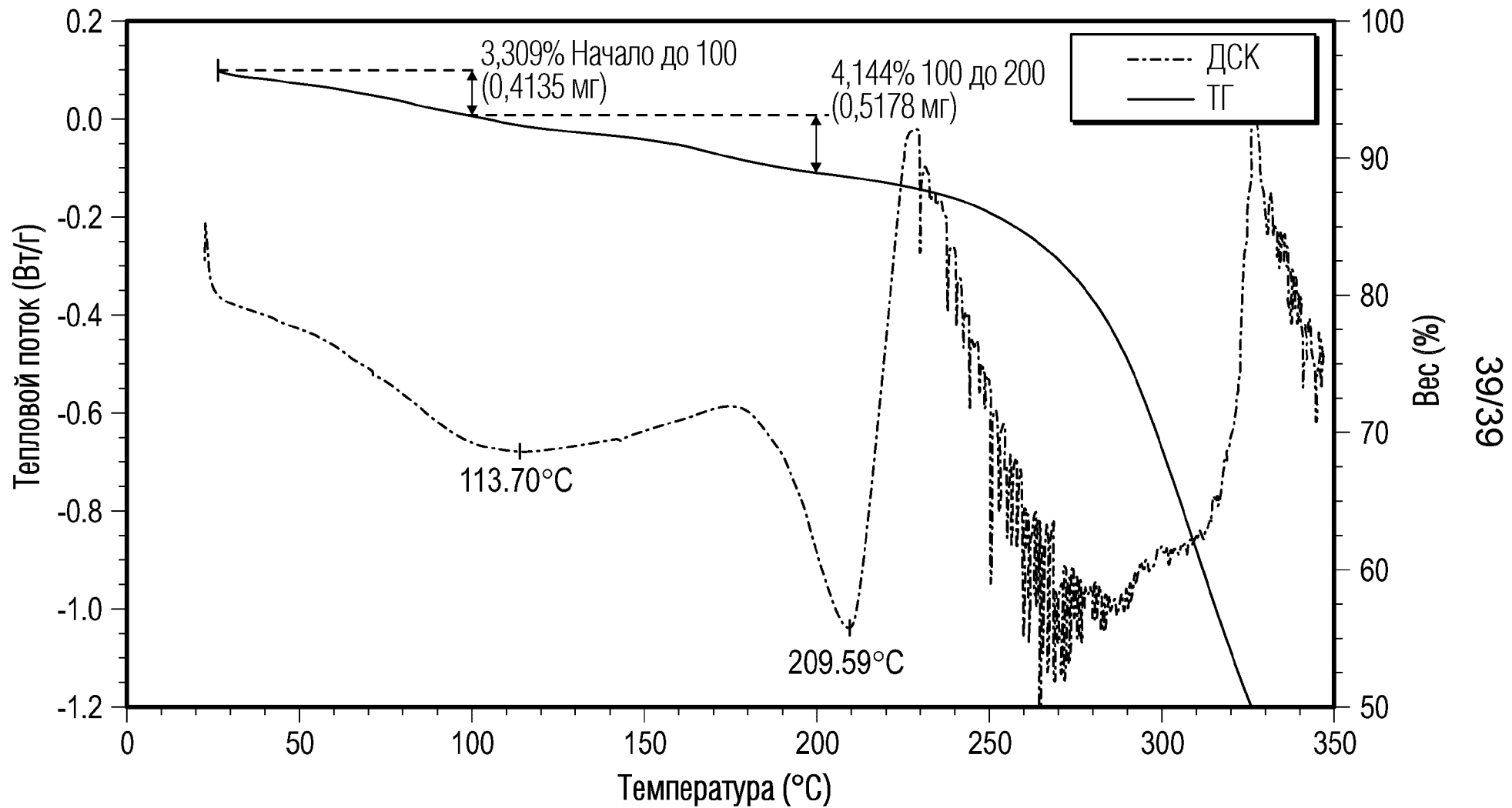


ФИГ. 37



38/39

ФИГ. 38



ФИГ. 39