

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **044424**

(13) **B1**

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

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.08.25

(21) Номер заявки
202191653

(22) Дата подачи заявки
2019.12.12

(51) Int. Cl. *A61P 35/00* (2006.01)
C07D 215/48 (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)

(54) **КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ И СОЛЕВЫЕ ФОРМЫ ИНГИБИТОРА КИНАЗЫ**

(31) **62/779,430; 62/856,469**

(32) **2018.12.13; 2019.06.03**

(33) **US**

(43) **2021.10.20**

(86) **PCT/US2019/065972**

(87) **WO 2020/123800 2020.06.18**

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

(72) Изобретатель:
**Диморин Френель, Шах Халид,
Шакья Сагар, Вон Питер, Джонсон
Кортни С., Бевилл Мелани Джейнелл,
Пэрент Стефан Д. (US)**

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

(56) **WO-A2-2005030140
WO-A1-2019148044**

(57) Изобретение относится к кристаллическим формам свободного основания ингибитора с-Мет, соединения 1. Изобретение также относится к кристаллическим формам солей соединения 1. Изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим твердые полиморфы свободного основания и соли соединения 1. Изобретение также относится к способам лечения заболевания, нарушения или синдрома, опосредованного, по меньшей мере частично, модулированием активности протеинкиназы *in vivo*.

B1

044424

044424

B1

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Настоящая заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке США с серийным номером 62/779430 и по предварительной заявке США с серийным номером 62/856469, полное содержание которых включено в настоящий документ посредством ссылки.

Область техники

Настоящее изобретение относится к кристаллическим формам свободного основания ингибитора c-Met, соединения 1. Настоящее изобретение также относится к кристаллическим формам солей соединения 1. Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим твердые полиморфы свободного основания и соли соединения 1. Настоящее изобретение также относится к способам лечения заболевания, нарушения или синдрома, опосредованного, по меньшей мере частично, путем модулирования активности протеинкиназы *in vivo*.

Уровень техники

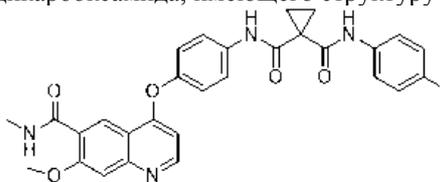
Axl человека принадлежит к подсемейству рецепторных тирозинкиназ Tyro3, Axl и Met (TAM), которое включает Met. Киназы TAM характеризуются внеклеточным лигандсвязывающим доменом, состоящим из двух иммуноглобулиноподобных доменов и двух доменов фибронектина III типа. Axl сверхэкспрессируется в ряде типов опухолевых клеток и первоначально был клонирован от пациентов с хроническим миелолейкозом. При сверхэкспрессии Axl проявляет трансформирующий потенциал. Считается, что передача сигналов с участием Axl вызывает опухолевый рост за счет активации пролиферативных и антиапоптотических сигнальных путей. Axl был ассоциирован с такими видами рака, как рак легких, миелоидный лейкоз, рак матки, рак яичников, глиомы, меланома, рак щитовидной железы, почечно-клеточная карцинома, остеосаркома, рак желудка, рак предстательной железы и рак молочной железы. Сверхэкспрессия Axl приводит к неблагоприятному прогнозу для пациентов с указанными видами рака.

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

Следовательно, существует потребность в соединениях, которые ингибируют тирозинкиназы рецептора TAM, такие как Axl и Met, для лечения выбранных видов рака.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение предлагает кристаллические формы свободного основания и выбранных солей соединения 1, N-(4-фторфенил)-N-((7-метокси-6-(метилкарбамоил)хинолин-4-ил)окси)фенил)циклопропан-1,1-дикарбоксиамида, имеющего структуру



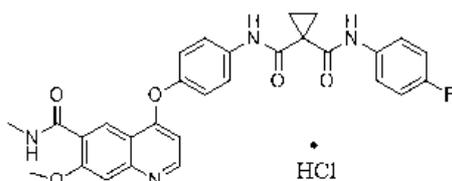
Соединение 1

Соединение 1 раскрыто в WO 2019/148044, содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме.

Конкретные кристаллические формы активного фармацевтического ингредиента (API), такие как соединение 1, могут иметь несколько преимуществ по сравнению с другими кристаллическими или аморфными формами, такие как повышенная стабильность во время хранения или обработки, более благоприятная растворимость и повышенная биодоступность. В настоящем документе сообщается о нескольких стабильных кристаллических формах соединения 1 и некоторых солей соединения 1.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к кристаллической твердой форме соединения 1 или его гидрату или сольвату.

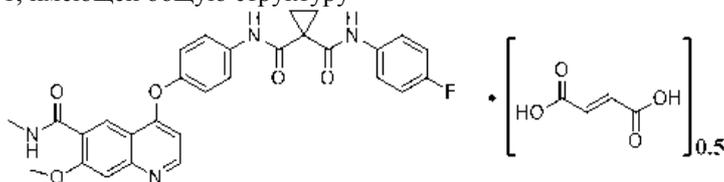
В другом аспекте настоящее изобретение относится к кристаллической солевой форме соединения 1 хлористоводородной кислоты соединения



HCl соль соединения 1

или его гидрат или сольват.

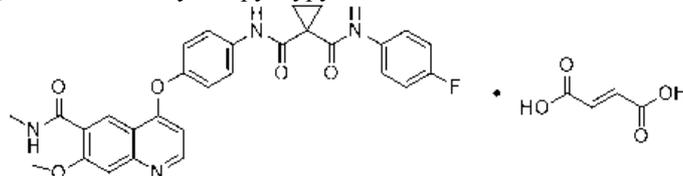
В одном аспекте настоящее изобретение относится к кристаллической солевой форме фумаровой кислоты соединения 1, имеющей общую структуру



Гемифумарат соединения 1

или его гидрат или сольват, где кристаллическая солевая форма представляет собой гемифумарат соединения 1·0,5 фумаровая кислота, характеризующаяся как форма В гемифумарата соединения 1.

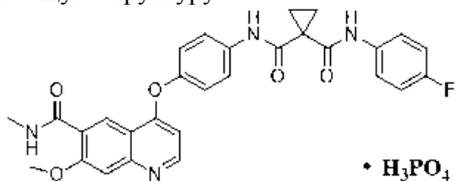
В другом аспекте настоящее изобретение относится к кристаллической солевой форме фумаровой кислоты соединения 1, имеющей общую структуру



Фумарат соединения 1

или его гидрат или сольват, где кристаллическая солевая форма представляет собой фумарат соединения 1·фумаровая кислота.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к кристаллической солевой форме фосфорной кислоты соединения 1, имеющей общую структуру



Форма А фосфата соединения 1

или его гидрат или сольват, характеризующийся как форма А фосфата соединения 1.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания, нарушения или синдрома, опосредованного, по меньшей мере частично, модулированием активности протеинкиназы *in vivo*, включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, кристаллической формы или кристаллической солевой формы, описанной в настоящем документе, или фармацевтической композиции, описанной в настоящем документе.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу ингибирования протеинкиназы, причем способ включает приведение протеинкиназы в контакт с кристаллической формой или кристаллической солевой формой, описанной в настоящем документе.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к способу получения формы В гемифумарата соединения 1, включающему приведение соединения 1 в контакт с фумаровой кислотой в органическом растворителе с образованием смеси и перемешиванием смеси.

Краткое описание графических материалов

На фиг. 1 изображен паттерн XRPD формы А соединения 1.

На фиг. 2 изображена термограмма DSC формы А соединения 1.

На фиг. 3 изображена термограмма TGA формы А соединения 1.

На фиг. 4 изображен график изотермы DVS формы А соединения 1 от относительной влажности 5% до относительной влажности 95%.

На фиг. 5A-5D изображены высокотемпературные микрофотографии, показывающие форму А соединения 1 при (А) 28,6°C без изменения кристаллической формы, (В) 210,0°C без изменения кристаллической формы, (С) 230,0°C с некоторым плавлением и разложением и (D) 231,3°C с полным плавлением и разложением.

- На фиг. 6 изображен паттерн XRPD формы В соединения 1.
На фиг. 7 изображена термограмма TGA формы В соединения 1.
На фиг. 8 изображен паттерн XRPD формы С соединения 1.
На фиг. 9 изображена термограмма TGA формы С соединения 1.
На фиг. 10 изображен паттерн XRPD формы D соединения 1.
На фиг. 11 изображена термограмма TGA формы D соединения 1.
На фиг. 12 изображен паттерн XRPD формы Е соединения 1.
На фиг. 13 изображена термограмма TGA формы Е соединения 1.
На фиг. 14 изображен паттерн XRPD формы F соединения 1.
На фиг. 15 изображена термограмма TGA формы F соединения 1.
На фиг. 16 изображен паттерн XRPD формы G соединения 1.
На фиг. 17 изображена термограмма TGA формы G соединения 1.
На фиг. 18 изображен паттерн XRPD формы H соединения 1.
На фиг. 19 изображен паттерн XRPD формы K соединения 1.
На фиг. 20 изображена термограмма DSC формы K соединения 1.
На фиг. 21 изображена термограмма TGA формы K соединения 1.
На фиг. 22 изображен паттерн XRPD формы O соединения 1.
На фиг. 23 изображен паттерн XRPD формы P соединения 1.
На фиг. 24 изображена термограмма DSC формы P соединения 1.
На фиг. 25 изображен паттерн XRPD формы Q соединения 1.
На фиг. 26 изображена термограмма DSC формы Q соединения 1.
На фиг. 27 изображена термограмма TGA формы Q соединения 1.
На фиг. 28 изображен паттерн XRPD формы А фумарата соединения 1+формы А соединения 1 (формы свободного основания).
На фиг. 29 изображен паттерн XRPD формы В гемифумарата соединения 1.
На фиг. 30 изображена термограмма DSC формы В гемифумарата соединения 1.
На фиг. 31 изображена термограмма TGA формы В гемифумарата соединения 1.
На фиг. 32 изображен график изотермы DVS формы В гемифумарата соединения 1.
На фиг. 33А-33D изображены высокотемпературные микрофотографии, показывающие форму В гемифумарата соединения 1 при (А) 26,4°C без изменения кристаллической формы, (В) 209,6°C без изменения кристаллической формы, (С) 222,1°C с некоторым плавлением и (D) 223,1°C с полным плавлением и при этом некоторое потемнение указывает на разложение.
На фиг. 34 изображен паттерн XRPD HCl-формы А соединения 1.
На фиг. 35 изображен паттерн XRPD HCl-формы В соединения 1.
На фиг. 36 изображен паттерн XRPD HCl-формы С соединения 1.
На фиг. 37 изображен паттерн XRPD HCl-формы D соединения 1.
На фиг. 38 изображены результаты индексации формы А соединения 1, включая табулированную пространственную группу, согласующуюся с заданным символом погасания, параметрами элементарной ячейки и производными величинами.
На фиг. 39 изображены результаты индексации формы В соединения 1, включая табулированную пространственную группу, согласующуюся с заданным символом погасания, параметрами элементарной ячейки и производными величинами.
На фиг. 40 изображены результаты индексации формы D соединения 1, включая табулированную пространственную группу, согласующуюся с заданным символом погасания, параметрами элементарной ячейки и производными величинами.
На фиг. 41 изображены результаты индексации формы H соединения 1, включая табулированную пространственную группу, согласующуюся с заданным символом погасания, параметрами элементарной ячейки и производными величинами.
На фиг. 42 изображены результаты индексации формы O соединения 1, включая табулированную пространственную группу, согласующуюся с заданным символом погасания, параметрами элементарной ячейки и производными величинами.
На фиг. 43 изображены результаты индексации формы P соединения 1, включая табулированную пространственную группу, согласующуюся с заданным символом погасания, параметрами элементарной ячейки и производными величинами.
На фиг. 44 изображены результаты индексации формы Q соединения 1, включая табулированную пространственную группу, согласующуюся с заданным символом погасания, параметрами элементарной ячейки и производными величинами.
На фиг. 45 изображены результаты индексации формы В гемифумарата соединения 1, включая табулированную пространственную группу, согласующуюся с заданным символом погасания, параметрами элементарной ячейки и производными величинами.

На фиг. 46 изображены результаты индексации HCl-формы А соединения 1, включая табулированную пространственную группу, согласующуюся с заданным символом погасания, параметрами элементарной ячейки и производными величинами.

На фиг. 47 изображены результаты индексации HCl-формы В соединения 1, включая табулированную пространственную группу, согласующуюся с заданным символом погасания, параметрами элементарной ячейки и производными величинами.

На фиг. 48 изображен паттерн XRPD формы А фосфата соединения 1.

На фиг. 49 изображен паттерн XRPD формы I соединения 1.

На фиг. 50 изображен паттерн XRPD формы J соединения 1.

На фиг. 51 изображен паттерн XRPD формы L соединения 1.

На фиг. 52 изображен паттерн XRPD формы M соединения 1.

На фиг. 53 изображен паттерн XRPD формы N соединения 1.

На фиг. 54 изображен спектр ^1H NMR формы В гемифумарата соединения 1 в DMSO- d_6 .

На фиг. 55 изображен спектр ^1H NMR формы А соединения 1 в DMSO- d_6 .

На фиг. 56 изображен спектр ^1H NMR формы К соединения 1 в DMSO- d_6 .

Подробное описание сущности изобретения

Определения, аббревиатуры и акронимы.

Аналитические методики

Аббревиатуры/акронимы	Полное название/описание
DSC	Дифференциальная сканирующая калориметрия
DVS	Динамическая (водная) сорбция паров
HSM	Высокотемпературная микроскопия
NMR	Спектроскопия ядерного магнитного резонанса
OM	Оптическая микроскопия
PLM	Микроскопия в поляризованном свете
TGA	Термогравиметрия или термогравиметрический анализ
XRPD	Рентгеновская порошковая дифрактометрия

Экспериментальные методики

Аббревиатуры/акронимы	Полное название/описание
CC	Экстренное охлаждение
CP	Экстренное осаждение
FC	Быстрое охлаждение
FE	Быстрое испарение
RC	Кристаллизация, вызванная реакцией
SC	Медленное охлаждение
SE	Медленное испарение
VD	Диффузия паров
VS	Напряжение паров

Прочая информация

Аббревиатуры/акронимы	Полное название/описание
~	Приблизительно или примерно
API	Активный фармацевтический ингредиент
В/Е	Двойное лучепреломление и угасание
Эндо/эндо	Эндотерма или эндотермический
экв.	Эквивалент
Экзо/экзо	Экзотерма или экзотермический
FB	Свободное основание
FF	Свободная форма
frz	Морозильная камера
LIMS	Система управления лабораторной информацией
Max/max	Максимум или максимумы
Набл.	Наблюдение
PO	Предпочтительная ориентация
ppt	Осадок или осаждение
ref	Холодильник
RH	Относительная влажность
RT	Комнатная температура
Раств./p-p	Раствор
вак.	Вакуум
мас. %	Массовый процент

Растворители

Аббревиатуры/акронимы	Полное название/описание
ACN	Ацетонитрил
AcOH	Уксусная кислота
DCM	Дихлорметан
DMSO	Диметилсульфоксид
EtOAc	Этилацетат
EtOH	Этанол
HFIPA	Гексафторизопропанол
IPA	Изопропиловый спирт, 2-пропанол
MEK	Метилэтилкетон
MeOH	Метанол
MTBE	Метил-трет-бутиловый эфир
TFE	2,2,2-Трифторэтанол
THF	Тетрагидрофуран

В контексте настоящего документа применяются следующие определения, если не указано иное.

Для целей настоящего изобретения химические элементы идентифицируются в соответствии с периодической таблицей элементов, версия CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 95th ed. Additionally, general principles of organic chemistry are described in "Organic Chemistry," 2nd ed., Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 2006, и "March's Advanced Organic Chemistry," 7th ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2013, полное содержание которых включено в настоящий документ посредством ссылки.

В контексте настоящего документа термин "низкая/ограниченная/значительная гигроскопичность" относится к веществу, который демонстрирует поглощение воды $<0,5/<2,0/\geq 2,0$ мас.% в указанном диапазоне RH.

В контексте настоящего документа термин "стехиометрический гидрат" относится к кристаллическому веществу с определенным содержанием воды в расширенном диапазоне RH. Типичными стехиометрическими гидратами являются гемигидраты, моногидраты, сесквигидраты, дигидраты и т.д.

В контексте настоящего документа термин "вариабельный гидрат" относится к кристаллическому веществу с вариабельным содержанием воды в расширенном диапазоне RH, но без фазового перехода.

В контексте настоящего документа химический термин, обозначенный как "форма", относится к химическому соединению или его соли, которое состоит из одной фазы.

В контексте настоящего документа термин "низкая/ограниченная/промежуточная/хорошая/высокая растворимость" относится к веществу, имеющему растворимость $<1/1-20/20-100/100-200/>200$ мг/мл.

В контексте настоящего документа термин "кристаллический" относится к веществу, которое приводит к образованию паттерна XRPD с острыми пиками (подобными ширине инструментальных пиков) и слабым диффузным рассеянием относительно пиков.

В контексте настоящего документа термин "неупорядоченный кристаллический" относится к веществу, который приводит к образованию диаграммы XRPD с широкими пиками (относительно ширины инструментальных пиков) и/или значительным диффузным рассеянием относительно пиков. Неупорядоченные вещества могут быть

- 1) микрокристаллическими;
- 2) кристаллическими с высокой плотностью дефектов;
- 3) смесями кристаллических и рентгеноаморфных фаз; или
- 4) комбинацией перечисленного выше.

В контексте настоящего документа термин "недостаточный сигнал" означает, что спектрографический анализ образца приводит к образованию спектра или паттерна (выхода), имеющих недостаточный сигнал выше ожидаемого фоновых шума.

В контексте настоящего документа термин "монокристаллическая фаза" относится к диаграмме XRPD, которая, как считается, содержит доказательство единственной кристаллической формы вследствие того, что пики Брэгга индексируются одной элементарной ячейкой. Индексирование представляет собой процесс присвоения меток индекса Миллера каждому пику дифракционного паттерна. Во время процесса индексации также определяется размер и форма кристаллической элементарной ячейки.

В контексте настоящего документа термин "суспензия" относится к суспензии, приготовленной путем добавления достаточного количества твердых веществ к определенному растворителю в условиях окружающей среды таким образом, чтобы присутствовали нерастворенные твердые вещества. Типичная суспензия включает перемешивание (обычно путем перемешивания или колебания), действие, которое также называется "суспендированием", в закупоренном флаконе при определенной температуре в

течение длительного периода времени. Обычно твердые вещества извлекаются через определенный период времени с использованием способа, описанного в настоящем документе.

В контексте настоящего документа термин "рентгеноаморфный" или "аморфный" относится к веществу, характеризующемуся диффузным рассеянием, но отсутствием доказательств пиков Брэгга на диаграмме XRPD.

В контексте настоящего документа термин "кристаллический" относится к соединениям в твердом состоянии, имеющим периодическое и повторяющееся трехмерное внутреннее расположение атомов, ионов или молекул, характерное, например, для кристаллов, расположенных в фиксированных геометрических паттернах или решетках, которые имеют жесткий дальний порядок. Термин "кристаллический" не обязательно означает, что соединение существует в виде кристаллов, но оно имеет кристаллоподобную внутреннюю структуру.

В контексте настоящего документа термин "по сути кристаллический" относится к твердому веществу, которое преимущественно упорядочено в виде фиксированных геометрических паттернов или решеток, которые имеют жесткий дальний порядок. Например, по сути кристаллические вещества имеют кристаллическую более приблизительно 85% (например, кристаллическая более приблизительно 90%, кристаллическая более приблизительно 95% или кристаллическая более приблизительно 99%). Также следует отметить, что термин "по сути кристаллический" включает признак "кристаллический", который определен в предыдущем абзаце.

Термин "пациент" для целей настоящего изобретения включает людей и любых других животных, в частности млекопитающих, и другие организмы. Таким образом, эти способы применимы как для лечения людей, так и для ветеринарных путей применения. В предпочтительном варианте осуществления пациент представляет собой млекопитающее, а в наиболее предпочтительном варианте осуществления пациент представляет собой человека. Примеры предпочтительных млекопитающих включают мышей, крыс, других грызунов, кроликов, собак, кошек, свиней, крупный рогатый скот, овец, лошадей и приматов.

"Киназозависимые заболевания или состояния" относятся к патологическим состояниям, которые зависят от активности одной или нескольких киназ. Киназы прямо или косвенно участвуют в путях передачи сигнала различных клеточных активностей, включая пролиферацию, адгезию, миграцию, дифференцировку и инвазию. Заболевания, ассоциированные с активностью киназ, включают опухолевый рост, патологическую неоваскуляризацию, которая поддерживает рост солидной опухоли, и ассоциированы с другими заболеваниями, при которых имеет место избыточная локальная васкуляризация, такими как заболевания глаз (диабетическая ретинопатия, возрастная дегенерация желтого пятна и т.п.) и воспаления (псориаз, ревматоидный артрит и т.п.).

"Терапевтически эффективное количество" представляет собой количество кристаллической формы или кристаллической солевой формы по настоящему изобретению, которое при введении пациенту облегчает симптом заболевания. Количество кристаллической формы или кристаллической солевой формы по настоящему изобретению, которое составляет "терапевтически эффективное количество", будет варьироваться в зависимости от соединения, патологического состояния и его тяжести, возраста пациента, подлежащего лечению и т.п. Терапевтически эффективное количество может быть определено обычным образом специалистом в данной области техники с учетом его собственных знаний и применительно к настоящему раскрытию.

Фраза "фармацевтически приемлемый" применяется в настоящем документе для обозначения таких соединений, веществ, композиций и/или лекарственных форм, которые в рамках рационального медицинского решения, являются подходящими для применения в контакте с тканями людей и животных без избыточной токсичности, раздражения, аллергической реакции, иммуногенности или другой проблемы или осложнения, соразмерно разумному соотношению пользы и риска.

В контексте настоящего документа фраза "фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество" относится к фармацевтически приемлемому веществу, композиции или носителю, такому как жидкое или твердое вспомогательное вещество, разбавитель, растворитель или инкапсулирующее вещество. Вспомогательные вещества, как правило, безопасны, не токсичны и не являются ни биологически, ни иным образом нежелательными и включают вспомогательные вещества, приемлемые для применения в ветеринарии, а также для фармацевтического применения у человека. В одном варианте осуществления каждый компонент является "фармацевтически приемлемым", как определено в настоящем документе. См., например, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, Pa., 2005; Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th ed.; Rowe et al, eds.; The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2009; Handbook of Pharmaceutical Additives, 3rd ed.; Ash and Ash eds.; Gower Publishing Company: 2007; Pharmaceutical Preparation and Formulation, 2nd ed.; Gibson ed.; CRC Press LLC: Boca Raton, Fla., 2009.

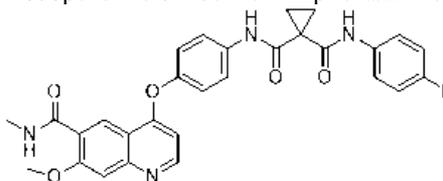
"Рак" относится к клеточно-пролиферативным патологическим состояниям, включая, но не ограничиваясь ими, со стороны сердца: саркому (ангиосаркому, фибросаркому, рабдомиосаркому, липосаркому), миксому, рабдомиому, фиброму, липому и тератому; со стороны головы и шеи: плоскоклеточные карциномы головы и шеи, рак гортани и гипофарингеальный рак, рак носовой полости

и придаточных пазух носа, рак носоглотки, рак слюнных желез, рак полости рта и ротоглотки; со стороны легких: бронхогенную карциному (плоскоклеточную, недифференцированную мелкоклеточную, недифференцированную крупноклеточную, аденокарциному, немелкоклеточный рак легкого), альвеолярную (бронхиолярную) карциному, альвеолярную саркому, альвеолярную саркому мягких тканей, аденому бронхов, саркому, лимфому, хондроматозную гамартому, мезотелиому; со стороны толстой кишки: колоректальный рак, аденокарциному, стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта, лимфому, карциноиды, синдром Турко; со стороны желудочно-кишечного тракта: рак желудка, аденокарциному гастроэзофагеального соединения, со стороны пищевода (плоскоклеточную карциному, аденокарциному, лейомиосаркому, лимфому), со стороны желудка (карциному, лимфому, лейомиосаркому), со стороны поджелудочной железы (протоковую аденокарциному, инсулиному, глюкагоному, гастриному, карциноидные опухоли, випому), со стороны тонкой кишки (аденокарциному, лимфому, карциноидные опухоли, саркому Капоши, лейомиому, гемангиому, липому, нейрофибромому, фибромому), со стороны толстой кишки (аденокарциному, тубулярную аденому, ворсинчатую аденому, гамартому, лейомиому); со стороны молочной железы: метастатический рак молочной железы, протоковую карциному, *in situ*, инвазивную протоковую карциному, канальцевую карциному, медулярную карциному, муцинозную карциному, лобулярную карциному *in situ*, трижды негативный рак молочной железы; со стороны мочеполовых путей: со стороны почки (аденокарциному, опухоль Вильмса [нефробластому], лимфому, лейкоз, почечно-клеточную карциному, метастатическую почечно-клеточную карциному), со стороны мочевого пузыря и уретры (плоскоклеточную карциному, переходноклеточную карциному, аденокарциному, уротелиальный рак), со стороны предстательной железы (аденокарциному, саркому, кастратрезистентный рак предстательной железы, метастазы в кости, метастазы в кости, ассоциированные с кастратрезистентным раком предстательной железы), со стороны яичек (семиному, тератому, эмбриональную карциному, тератокарциному, хориокарциному, саркому, интерстициальную клеточную карциному, фибромому, аденоматоидные опухоли, липому), светлоклеточную карциному, папиллярную карциному, рак полового члена, плоскоклеточную карциному полового члена; со стороны печени: гепатому (гепатоцеллюлярную карциному), холангиокарциному, гепатобластому, ангиосаркому, гепатоцеллюлярную аденому, гемангиому; со стороны костей: остеогенную саркому (остеосаркому), фибросаркому, злокачественную фиброзную гистиоцитому, хондросаркому, саркому Юинга, злокачественную лимфому (ретикулоклеточную саркому), множественную миелому, злокачественную гигантоклеточную хордому, остеохондрому (костно-хрящевые экзостозы), доброкачественную хондрому, хондробластому, хондромиксофибромому, остеоид-остеоому и гигантоклеточные опухоли; со стороны щитовидной железы: медулярный рак щитовидной железы, дифференцированный рак щитовидной железы, папиллярный рак щитовидной железы, фолликулярный рак щитовидной железы, Гюртле-клеточный рак и анапластический рак щитовидной железы; со стороны нервной системы: со стороны черепа (остеоому, гемангиому, гранулема, ксантому, деформирующий остит), со стороны мозговых оболочек (менингиому, менингиосаркому, глиоматоз), со стороны головного мозга (астроцитому, медуллобластому, глиому, эпендимому, герминому [пинеалому], мультиформную глиобластому, врожденные опухоли), нейрофибромому спинного мозга, менингиому, глиому, саркому), NF1, нейрофиброматоз, плексиформные нейрофибромы; гинекологические: со стороны матки (рак эндометрия), со стороны шейки матки (карциному шейки матки, предопухолевую дисплазию шейки матки), со стороны яичников (карциному яичников [серозная цистаденокарциному, муцинозную цистаденокарциному, неклассифицированную карциному], гранулезно-текуче-клеточные опухоли, опухоли из клеток Сертоли-Лейдига, дисгерминому, злокачественную тератому), со стороны вульвы (плоскоклеточную карциному, интраэпителиальную карциному, аденокарциному, фибросаркому, меланому), со стороны влагалища (светлоклеточную карциному, плоскоклеточную карциному, ботриоидную саркому [эмбриональную рабдомиосаркому], со стороны маточных труб (карциному); гематологические: со стороны крови (миелоидный лейкоз [острый и хронический], острый лимфобластный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, миелолипролиферативные заболевания, множественную миелому, миелодиспластический синдром), миелофиброз, истинную полицитемию, эссенциальную тромбоцитемию, болезнь Ходжкина [злокачественную лимфому]; со стороны кожи: злокачественную меланому, базальноклеточный рак, плоскоклеточный рак, саркому Капоши, диспластические невусы/родинки, липому, ангиому, дерматофибромому, келоиды, псориаз; и со стороны надпочечников: нейробластому. Таким образом, термин "раковая клетка" в контексте настоящего документа включает клетку, пораженную любым из указанных выше состояний. В некоторых вариантах осуществления соединение или комбинация, раскрываемые в настоящем документе, могут быть использованы для лечения заболеваний, включая HIV, серповидно-клеточную анемию, реакцию "трансплантат против хозяина", острую реакцию "трансплантат против хозяина", хроническую реакцию "трансплантат против хозяина" и серповидноклеточную анемию.

В целом, номенклатура, используемая в настоящей заявке, основана на соглашениях о названиях, принятых Международным союзом чистой и прикладной химии (IUPAC). Химические структуры, представленные в настоящем документе, были получены с использованием CHEMDRAW®. Любая открытая валентность, проявляющаяся у атома углерода, кислорода или азота в структурах, приведенных в настоящем документе, указывает на присутствие атома водорода.

Варианты осуществления.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к кристаллической твердой форме соединения 1

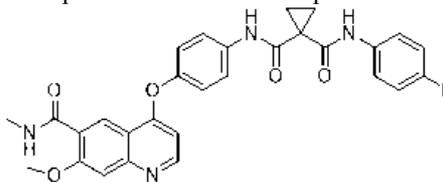


Соединение 1

которое представляет собой 1-N'-(4-фторфенил)-1-N-[4-[7-метокси-6-(метилкарбамоил)хинолин-4-ил]оксифенил]циклопропан-1,1-дикарбоксамид или N'-(4-фторфенил)-N-[4-[7-метокси-6-(метилкарбамоил)хинолин-4-ил]оксифенил]циклопропан-1,1-дикарбоксамид или его соль, сольват или гидрат.

В некоторых вариантах осуществления этого аспекта соль представляет собой неорганическую соль, органическую соль, фармацевтически приемлемую соль или хиральную соль.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к кристаллической твердой форме соединения 1



Соединение 1

которое представляет собой 1-N'-(4-фторфенил)-1-N-[4-[7-метокси-6-(метилкарбамоил)хинолин-4-ил]оксифенил]циклопропан-1,1-дикарбоксамид или N'-(4-фторфенил)-N-[4-[7-метокси-6-(метилкарбамоил)хинолин-4-ил]оксифенил]циклопропан-1,1-дикарбоксамид или его гидрат или сольват.

В одном варианте осуществления этого аспекта кристаллическая твердая форма соединения 1 характеризуется как форма А, форма В, форма С, форма D, форма Е, форма F, форма G, форма H, форма K, форма O или форма Q.

В одном варианте осуществления кристаллическая твердая форма характеризуется как форма А соединения 1.

В еще одном дополнительном варианте осуществления форма А соединения 1 характеризуется одним или несколькими из следующих пиков в паттерне XRPD по шкале 2-тета±0,20, где один или несколько пиков выбирают из 5,48, 9,93, 10,83, 10,98, 11,36, 11,79, 12,04, 12,25, 12,62, 14,33, 14,67, 15,33, 16,02, 16,51, 16,77, 18,07, 19,09, 19,34, 19,60, 20,00, 20,46, 20,85, 21,45, 21,55, 21,76, 22,16, 22,35, 22,58, 22,87, 23,79, 24,11, 24,29, 24,35, 24,87, 25,42, 25,81, 26,09, 26,72, 27,04, 27,44, 27,77, 27,98, 28,19 и 28,56.

В другом варианте осуществления форма А соединения 1 характеризуется одним или несколькими пиками в паттерне XRPD по шкале 2-тета±0,20, где один или несколько пиков выбирают из 5,48, 9,93, 11,36, 11,79, 12,04, 12,62, 14,33, 14,67, 15,33, 16,51, 18,07, 19,09, 20,00, 21,55, 22,35, 22,58, 24,29, 24,35, 24,87, 28,19 и 28,56.

В другом варианте осуществления форма А соединения 1 характеризуется одним или несколькими пиками в паттерне XRPD по шкале 2-тета±0,20, где один или несколько пиков выбирают из 10,83, 10,98, 11,36, 11,79, 12,04, 14,33, 18,07, 19,09, 20,00, 22,58, 24,87 и 28,19.

В дополнительном варианте осуществления форма А соединения 1 характеризуется всеми из следующих пиков в паттерне XRPD по шкале 2-тета±0,20, где пики представляют собой 10,83, 10,98, 11,36, 11,79, 12,04, 14,33, 18,07, 19,09, 20,00, 22,58, 24,87 и 28,19.

В еще одном дополнительном варианте осуществления форма А соединения 1 характеризуется всеми из следующих пиков в паттерне XRPD по шкале 2-тета±0,20, где пики представляют собой 5,48, 9,93, 11,36, 11,79, 12,04, 12,62, 14,33, 14,67, 15,33, 16,51, 18,07, 19,09, 20,00, 21,55, 22,35, 22,58, 24,29, 24,35, 24,87, 28,19 и 28,56.

В еще одном дополнительном варианте осуществления форма А соединения 1 характеризуется всеми из следующих пиков в паттерне XRPD по шкале 2-тета±0,20, где пики представляют собой 5,48, 9,93, 10,83, 10,98, 11,36, 11,79, 12,04, 12,25, 12,62, 14,33, 14,67, 15,33, 16,02, 16,51, 16,77, 18,07, 19,09, 19,34, 19,60, 20,00, 20,46, 20,85, 21,45, 21,55, 21,76, 22,16, 22,35, 22,58, 22,87, 23,79, 24,11, 24,29, 24,35, 24,87, 25,42, 25,81, 26,09, 26,72, 27,04, 27,44, 27,77, 27,98, 28,19 и 28,56.

В еще одном дополнительном варианте осуществления форма А соединения 1 характеризуется паттерном XRPD, по сути идентичным фиг. 1.

В одном варианте осуществления форма А соединения 1 характеризуется эндотермой при температуре выше 200°C на термограмме DSC. В одном варианте осуществления форма А соединения 1 характеризуется эндотермой с температурой начала разложения при более 200°C на термограмме DSC.

В другом варианте осуществления форма А соединения 1 характеризуется потерей массы при температуре выше 200°C на термограмме TGA.

В другом варианте осуществления форма А соединения 1 характеризуется увеличением массы на от приблизительно 0,8 до приблизительно 1,0 мас.%, определенной с помощью анализа DVS, при извлечении из среды с 5% относительной влажностью и помещении в среду с 95%-ной относительной влажностью.

В одном варианте осуществления кристаллическая твердая форма характеризуется как форма В соединения 1.

В одном варианте осуществления форма В соединения 1 характеризуется одним или несколькими пиками в паттерне XRPD по шкале 2-тета±0,2, где один или несколько пиков выбирают из 4,76, 9,58, 10,49, 10,97, 11,27, 12,10, 13,26, 13,52, 14,52, 15,15, 15,42, 16,69, 17,29, 17,92, 18,34, 19,05, 19,25, 19,48, 20,04, 20,59, 20,90, 21,39, 21,84, 22,25, 22,68, 22,84, 23,12, 23,32, 23,60, 24,03, 24,79, 25,32, 25,65, 25,88, 26,50, 26,79, 27,25, 28,55 и 29,49.

В одном варианте осуществления форма В соединения 1 характеризуется одним или несколькими пиками в паттерне XRPD по шкале 2-тета±0,2, где один или несколько пиков выбирают из 9,58, 10,49, 11,27, 12,10, 13,26, 13,52, 15,15 и 16,69.

В другом варианте осуществления форма В соединения 1 характеризуется одним или несколькими пиками в паттерне XRPD по шкале 2-тета±0,2, где один или несколько пиков выбирают из 10,49, 12,10, 13,26 и 13,52.

В другом варианте осуществления форма В соединения 1 характеризуется всеми из следующих пиков в паттерне XRPD по шкале 2-тета±0,2, где пики представляют собой 10,49, 12,10, 13,26 и 13,52.

В еще одном дополнительном варианте осуществления форма В соединения 1 характеризуется всеми из следующих пиков в паттерне XRPD по шкале 2-тета±0,2, где пики представляют собой 9,58, 10,49, 11,27, 12,10, 13,26, 13,52, 15,15 и 16,69.

В еще одном варианте осуществления форма В соединения 1 характеризуется всеми из следующих пиков в паттерне XRPD по шкале 2-тета±0,2, где пики представляют собой 4,76, 9,58, 10,49, 10,97, 11,27, 12,10, 13,26, 13,52, 14,52, 15,15, 15,42, 16,69, 17,29, 17,92, 18,34, 19,05, 19,25, 19,48, 20,04, 20,59, 20,90, 21,39, 21,84, 22,25, 22,68, 22,84, 23,12, 23,32, 23,60, 24,03, 24,79, 25,32, 25,65, 25,88, 26,50, 26,79, 27,25, 28,55 и 29,49.

В еще одном дополнительном варианте осуществления форма В соединения 1 характеризуется паттерном XRPD, по сути идентичным фиг. 6.

В одном варианте осуществления форма В соединения 1 характеризуется первой потерей массы ~0,3 мас.% между температурами 38 и 92°C и второй потерей массы ~11,2 мас.% между температурами 92 и 188°C на термограмме TGA.

В одном варианте осуществления кристаллическая твердая форма характеризуется как форма С соединения 1.

В одном варианте осуществления форма С соединения 1 характеризуется одним или несколькими пиками в паттерне XRPD по шкале 2-тета±0,2, где один или несколько пиков выбирают из 3,89, 4,63, 7,95, 9,31, 10,54, 10,87, 11,14, 11,31, 11,49, 11,75, 12,22, 12,96, 13,59, 13,84, 14,01, 14,62, 14,79, 15,46, 15,86, 16,07, 16,61, 16,73, 16,88, 17,64, 18,13, 18,73, 19,10, 19,42, 19,75, 20,09, 20,47, 21,00, 21,65, 21,95, 22,47, 23,11, 23,46, 23,77, 24,84, 25,17, 26,14, 26,48, 26,88, 27,72, 28,35, 28,70 и 28,96.

В одном варианте осуществления форма С соединения 1 характеризуется одним или несколькими пиками в паттерне XRPD по шкале 2-тета±0,2, где один или несколько пиков выбирают из 3,89, 7,95, 9,31, 10,54, 12,96, 16,61, 17,64 и 20,47.

В другом варианте осуществления форма С соединения 1 характеризуется одним или несколькими пиками в паттерне XRPD по шкале 2-тета±0,2, где один или несколько пиков выбирают из 3,89, 7,95, 9,31 и 17,64.

В другом варианте осуществления форма С соединения 1 характеризуется всеми из следующих пиков в паттерне XRPD по шкале 2-тета±0,2, где пики представляют собой 3,89, 7,95, 9,31 и 17,64.

В еще одном дополнительном варианте осуществления форма С соединения 1 характеризуется всеми из следующих пиков в паттерне XRPD по шкале 2-тета±0,2, где пики представляют собой 3,89, 7,95, 9,31, 10,54, 12,96, 16,61, 17,64 и 20,47.

В еще одном варианте осуществления форма С соединения 1 характеризуется всеми из следующих пиков в паттерне XRPD по шкале 2-тета±0,2, где пики представляют собой 3,89, 4,63, 7,95, 9,31, 10,54, 10,87, 11,14, 11,31, 11,49, 11,75, 12,22, 12,96, 13,59, 13,84, 14,01, 14,62, 14,79, 15,46, 15,86, 16,07, 16,61, 16,73, 16,88, 17,64, 18,13, 18,73, 19,10, 19,42, 19,75, 20,09, 20,47, 21,00, 21,65, 21,95, 22,47, 23,11, 23,46, 23,77, 24,84, 25,17, 26,14, 26,48, 26,88, 27,72, 28,35, 28,70 и 28,96.

В еще одном дополнительном варианте осуществления форма С соединения 1 характеризуется паттерном XRPD, по сути идентичным фиг. 8.

В одном варианте осуществления форма С соединения 1 характеризуется первой потерей массы ~0,4 мас.% между температурами 40 и 75°C, второй потерей массы ~13,8 мас.% между температурами 75 и 154°C и третьей потерей массы ~1,9% между температурами 190 и 220°C на термограмме TGA.

В одном варианте осуществления кристаллическая твердая форма характеризуется как форма D соединения 1.

В одном варианте осуществления форма D соединения 1 характеризуется одним или несколькими пиками в паттерне XRPD по шкале $2\text{-}\theta \pm 0,2$, где один или несколько пиков выбирают из 5,08, 5,43, 7,00, 9,62, 10,21, 10,90, 12,31, 13,66, 14,06, 14,70, 15,35, 16,06, 16,39, 17,89, 18,17, 18,35, 18,53, 18,80, 18,96, 19,15, 19,50, 20,09, 20,37, 20,58, 20,93, 21,31, 21,79, 21,97, 22,30, 22,91, 23,12, 23,26, 23,62, 23,93, 24,37, 24,77, 24,99, 25,39, 25,96, 26,62, 27,10, 27,53, 28,05, 28,38, 28,78, 29,09, 29,38 и 29,64.

В одном варианте осуществления форма D соединения 1 характеризуется одним или несколькими пиками в паттерне XRPD по шкале $2\text{-}\theta \pm 0,2$, где один или несколько пиков выбирают из 5,43, 7,00, 10,21, 18,96, 23,62, 24,99, 26,62, 27,10 и 29,64.

В другом варианте осуществления форма D соединения 1 характеризуется одним или несколькими пиками в паттерне XRPD по шкале $2\text{-}\theta \pm 0,2$, где один или несколько пиков выбирают из 5,43, 7,00, 10,21 и 29,64.

В другом варианте осуществления форма D соединения 1 характеризуется всеми из следующих пиков в паттерне XRPD по шкале $2\text{-}\theta \pm 0,2$, где пики представляют собой 5,43, 7,00, 10,21 и 29,64.

В еще одном дополнительном варианте осуществления форма D соединения 1 характеризуется всеми из следующих пиков в паттерне XRPD по шкале $2\text{-}\theta \pm 0,2$, где пики представляют собой 5,43, 7,00, 10,21, 18,96, 23,62, 24,99, 26,62, 27,10 и 29,64.

В еще одном варианте осуществления форма D соединения 1 характеризуется всеми из следующих пиков в паттерне XRPD по шкале $2\text{-}\theta \pm 0,2$, где пики представляют собой 5,08, 5,43, 7,00, 9,62, 10,21, 10,90, 12,31, 13,66, 14,06, 14,70, 15,35, 16,06, 16,39, 17,89, 18,17, 18,35, 18,53, 18,80, 18,96, 19,15, 19,50, 20,09, 20,37, 20,58, 20,93, 21,31, 21,79, 21,97, 22,30, 22,91, 23,12, 23,26, 23,62, 23,93, 24,37, 24,77, 24,99, 25,39, 25,96, 26,62, 27,10, 27,53, 28,05, 28,38, 28,78, 29,09, 29,38 и 29,64.

В еще одном дополнительном варианте осуществления форма D соединения 1 характеризуется паттерном XRPD, по сути идентичным фиг. 10.

В другом варианте осуществления форма D соединения 1 характеризуется потерей массы $\sim 13,5$ мас.% между температурами 38 и 130°C на термограмме TGA.

В одном варианте осуществления кристаллическая твердая форма характеризуется как форма E соединения 1.

В одном варианте осуществления форма E соединения 1 характеризуется одним или несколькими пиками в паттерне XRPD по шкале $2\text{-}\theta \pm 0,2$, где один или несколько пиков выбирают из 5,16, 6,13, 9,77, 10,37, 10,82, 11,69, 13,73, 14,34, 14,79, 15,47, 15,79, 16,33, 16,64, 16,82, 17,60, 17,89, 18,16, 18,72, 19,09, 19,59, 20,65, 21,73, 22,10, 22,72, 23,23, 23,54, 23,79, 24,78, 25,13, 26,37, 26,91, 29,12 и 29,95.

В одном варианте осуществления форма E соединения 1 характеризуется одним или несколькими пиками в паттерне XRPD по шкале $2\text{-}\theta \pm 0,2$, где один или несколько пиков выбирают из 6,13, 9,77, 10,37, 13,73, 14,79, 26,37, 29,12 и 29,95.

В другом варианте осуществления форма E соединения 1 характеризуется одним или несколькими пиками в паттерне XRPD по шкале $2\text{-}\theta \pm 0,2$, где один или несколько пиков выбирают из 10,37, 14,79, 26,37 и 29,95.

В дополнительном варианте осуществления форма E соединения 1 характеризуется всеми из следующих пиков в паттерне XRPD по шкале $2\text{-}\theta \pm 0,2$, где пики представляют собой 10,37, 14,79, 26,37 и 29,95.

В еще одном дополнительном варианте осуществления форма E соединения 1 характеризуется всеми из следующих пиков в паттерне XRPD по шкале $2\text{-}\theta \pm 0,2$, где пики представляют собой 6,13, 9,77, 10,37, 13,73, 14,79, 26,37, 29,12 и 29,95.

В еще одном дополнительном варианте осуществления форма E соединения 1 характеризуется всеми из следующих пиков в паттерне XRPD по шкале $2\text{-}\theta \pm 0,2$, где пики представляют собой 5,16, 6,13, 9,77, 10,37, 10,82, 11,69, 13,73, 14,34, 14,79, 15,47, 15,79, 16,33, 16,64, 16,82, 17,60, 17,89, 18,16, 18,72, 19,09, 19,59, 20,65, 21,73, 22,10, 22,72, 23,23, 23,54, 23,79, 24,78, 25,13, 26,37, 26,91, 29,12 и 29,95.

В еще одном дополнительном варианте осуществления форма E соединения 1 характеризуется паттерном XRPD, по сути идентичным фиг. 12.

В другом варианте осуществления форма E соединения 1 характеризуется потерей массы $\sim 8,2$ мас.% между температурами 60 и 130°C на термограмме TGA.

В одном варианте осуществления кристаллическая твердая форма характеризуется как форма F соединения 1.

В одном варианте осуществления форма F соединения 1 характеризуется одним или несколькими пиками в паттерне XRPD по шкале $2\text{-}\theta \pm 0,2$, где один или несколько пиков выбирают из 5,85, 7,44, 8,56, 10,95, 11,75, 12,28, 13,65, 14,48, 14,94, 15,61, 16,27, 16,68, 17,84, 18,39, 19,25, 19,52, 20,30, 21,62, 22,07, 22,83, 23,58, 24,33, 25,93, 26,20, 26,48, 27,79, 29,2 и 29,9.

В одном варианте осуществления форма F соединения 1 характеризуется одним или несколькими пиками в паттерне XRPD по шкале $2\text{-}\theta \pm 0,2$, где один или несколько пиков выбирают из 7,44, 8,56, 13,65, 16,27, 19,25, 25,93, 29,2 и 29,9.

В другом варианте осуществления форма F соединения 1 характеризуется одним или несколькими пиками в паттерне XRPD по шкале $2\text{-}\theta \pm 0,2$, где один или несколько пиков выбирают из 7,44, 8,56, 13,65 и 29,9.

В дополнительном варианте осуществления форма F соединения 1 характеризуется всеми из следующих пиков в паттерне XRPD по шкале $2\text{-}\theta \pm 0,2$, где пики представляют собой 7,44, 8,56, 13,65 и 29,9.

В еще одном дополнительном варианте осуществления форма F соединения 1 характеризуется всеми из следующих пиков в паттерне XRPD по шкале $2\text{-}\theta \pm 0,2$, где пики представляют собой 7,44, 8,56, 13,65, 16,27, 19,25, 25,93, 29,2 и 29,9.

В еще одном дополнительном варианте осуществления форма F соединения 1 характеризуется всеми из следующих пиков в паттерне XRPD по шкале $2\text{-}\theta \pm 0,2$, где пики представляют собой 5,85, 7,44, 8,56, 10,95, 11,75, 12,28, 13,65, 14,48, 14,94, 15,61, 16,27, 16,68, 17,84, 18,39, 19,25, 19,52, 20,30, 21,62, 22,07, 22,83, 23,58, 24,33, 25,93, 26,20, 26,48, 27,79, 29,2 и 29,9.

В одном варианте осуществления форма F соединения 1 характеризуется одним или несколькими пиками в паттерне XRPD по шкале $2\text{-}\theta \pm 0,2$, где один или несколько пиков выбирают из 5,85, 7,44, 8,56, 10,95, 11,75, 12,28, 13,65, 14,48, 14,94, 15,61, 16,27, 16,68, 17,84, 18,39, 19,25, 19,52, 20,30, 21,62, 22,07, 22,83, 23,58, 24,33, 25,93, 26,20, 26,48 и 27,79.

В одном варианте осуществления форма F соединения 1 характеризуется одним или несколькими пиками в паттерне XRPD по шкале $2\text{-}\theta \pm 0,2$, где один или несколько пиков выбирают из 7,44, 8,56, 13,65, 16,27, 19,25 и 25,93.

В другом варианте осуществления форма F соединения 1 характеризуется одним или несколькими пиками в паттерне XRPD по шкале $2\text{-}\theta \pm 0,2$, где один или несколько пиков выбирают из 7,44, 8,56 и 13,65.

В дополнительном варианте осуществления форма F соединения 1 характеризуется всеми из следующих пиков в паттерне XRPD по шкале $2\text{-}\theta \pm 0,2$, где пики представляют собой 7,44, 8,56 и 13,65.

В еще одном дополнительном варианте осуществления форма F соединения 1 характеризуется всеми из следующих пиков в паттерне XRPD по шкале $2\text{-}\theta \pm 0,2$, где пики представляют собой 7,44, 8,56, 13,65, 16,27, 19,25 и 25,93.

В еще одном дополнительном варианте осуществления форма F соединения 1 характеризуется всеми из следующих пиков в паттерне XRPD по шкале $2\text{-}\theta \pm 0,2$, где пики представляют собой 5,85, 7,44, 8,56, 10,95, 11,75, 12,28, 13,65, 14,48, 14,94, 15,61, 16,27, 16,68, 17,84, 18,39, 19,25, 19,52, 20,30, 21,62, 22,07, 22,83, 23,58, 24,33, 25,93, 26,20, 26,48 и 27,79.

В еще одном дополнительном варианте осуществления форма F соединения 1 характеризуется паттерном XRPD, по сути идентичным фиг. 14.

В другом варианте осуществления форма F 1 характеризуется первой потерей массы $\sim 0,1$ мас.% между температурами 38 и 77°C и второй потерей массы $\sim 14,4$ мас.% между температурами 77 и 178°C на термограмме TGA.

В одном варианте осуществления кристаллическая твердая форма характеризуется как форма G соединения 1.

В одном варианте осуществления форма G соединения 1 характеризуется одним или несколькими пиками в паттерне XRPD по шкале $2\text{-}\theta \pm 0,2$, где один или несколько пиков выбирают из 4,72, 6,71, 9,47, 11,51, 11,84, 13,04, 14,40, 15,12, 16,03, 16,28, 16,51, 17,04, 17,85, 18,04, 18,73, 19,29, 19,49, 19,73, 20,72, 21,10, 22,61, 23,16, 24,10, 25,49, 26,47, 27,25, 27,84, 30,3 и 30,7.

В одном варианте осуществления форма G соединения 1 характеризуется одним или несколькими пиками в паттерне XRPD по шкале $2\text{-}\theta \pm 0,2$, где один или несколько пиков выбирают из 6,71, 9,47, 14,40, 17,04, 17,85, 21,10, 30,3 и 30,7.

В другом варианте осуществления форма G соединения 1 характеризуется одним или несколькими пиками в паттерне XRPD по шкале $2\text{-}\theta \pm 0,2$, где один или несколько пиков выбирают из 6,71, 9,47, 30,3 и 30,7.

В дополнительном варианте осуществления форма G соединения 1 характеризуется всеми из следующих пиков в паттерне XRPD по шкале $2\text{-}\theta \pm 0,2$, где пики представляют собой 6,71, 9,47, 30,3 и 30,7.

В еще одном дополнительном варианте осуществления форма G соединения 1 характеризуется всеми из следующих пиков в паттерне XRPD по шкале $2\text{-}\theta \pm 0,2$, где пики представляют собой 6,71, 9,47, 14,40, 17,04, 17,85, 21,10, 30,3 и 30,7.

В еще одном дополнительном варианте осуществления форма G соединения 1 характеризуется всеми из следующих пиков в паттерне XRPD по шкале $2\text{-}\theta \pm 0,2$, где пики представляют собой 4,72, 6,71, 9,47, 11,51, 11,84, 13,04, 14,40, 15,12, 16,03, 16,28, 16,51, 17,04, 17,85, 18,04, 18,73, 19,29, 19,49, 19,73, 20,72, 21,10, 22,61, 23,16, 24,10, 25,49, 26,47, 27,25, 27,84, 30,3 и 30,7.

В одном варианте осуществления форма G соединения 1 характеризуется одним или несколькими пиками в паттерне XRPD по шкале $2\text{-}\theta \pm 0,2$, где один или несколько пиков выбирают из 4,72, 6,71,

9,47, 11,51, 11,84, 13,04, 14,40, 15,12, 16,03, 16,28, 16,51, 17,04, 17,85, 18,04, 18,73, 19,29, 19,49, 19,73, 20,72, 21,10, 22,61, 23,16, 24,10, 25,49, 26,47, 27,25 и 27,84.

В одном варианте осуществления форма G соединения 1 характеризуется одним или несколькими пиками в паттерне XRPD по шкале $2\text{-}\theta \pm 0,2$, где один или несколько пиков выбирают из 6,71, 9,47, 14,40, 17,04, 17,85 и 21,10.

В другом варианте осуществления форма G соединения 1 характеризуется одним или несколькими пиками в паттерне XRPD по шкале $2\text{-}\theta \pm 0,2$, где один или несколько пиков выбирают из 6,71 и 9,47.

В дополнительном варианте осуществления форма G соединения 1 характеризуется всеми из следующих пиков в паттерне XRPD по шкале $2\text{-}\theta \pm 0,2$, где пики представляют собой 6,71 и 9,47.

В еще одном дополнительном варианте осуществления форма G соединения 1 характеризуется всеми из следующих пиков в паттерне XRPD по шкале $2\text{-}\theta \pm 0,2$, где пики представляют собой 6,71, 9,47, 14,40, 17,04, 17,85 и 21,10.

В еще одном дополнительном варианте осуществления форма G соединения 1 характеризуется всеми из следующих пиков в паттерне XRPD по шкале $2\text{-}\theta \pm 0,2$, где пики представляют собой 4,72, 6,71, 9,47, 11,51, 11,84, 13,04, 14,40, 15,12, 16,03, 16,28, 16,51, 17,04, 17,85, 18,04, 18,73, 19,29, 19,49, 19,73, 20,72, 21,10, 22,61, 23,16, 24,10, 25,49, 26,47, 27,25 и 27,84.

В еще одном дополнительном варианте осуществления форма G соединения 1 характеризуется паттерном XRPD, по сути идентичным фиг. 16.

В одном варианте осуществления форма G соединения 1 характеризуется потерей массы $\sim 20,8$ мас.% между температурами 40 и 165°C на термограмме TGA.

В одном варианте осуществления кристаллическая твердая форма характеризуется как форма H соединения 1.

В другом варианте осуществления форма H соединения 1 характеризуется одним или несколькими пиками в паттерне XRPD по шкале $2\text{-}\theta \pm 0,2$, где один или несколько пиков выбирают из 6,30, 10,79, 11,42, 11,73, 12,63, 14,01, 14,29, 14,67, 15,74, 16,41, 17,23, 17,52, 18,01, 18,31, 18,56, 19,04, 19,67, 19,80, 20,32, 20,72, 21,53, 21,69, 21,95, 22,47, 23,14, 23,53, 24,33, 24,84, 25,13, 25,38, 25,69, 26,75, 27,48, 28,19, 28,70, 29,09 и 29,60.

В другом варианте осуществления форма H соединения 1 характеризуется одним или несколькими пиками в паттерне XRPD по шкале $2\text{-}\theta \pm 0,2$, где один или несколько пиков выбирают из 6,30, 11,42, 11,73, 17,52, 18,01, 18,56, 21,95 и 25,69.

В другом варианте осуществления форма H соединения 1 характеризуется одним или несколькими пиками в паттерне XRPD по шкале $2\text{-}\theta \pm 0,2$, где один или несколько пиков выбирают из 6,30, 17,52, 18,56 и 25,69.

В дополнительном варианте осуществления форма H соединения 1 характеризуется всеми из следующих пиков в паттерне XRPD по шкале $2\text{-}\theta \pm 0,2$, где пики представляют собой 6,30, 17,52, 18,56 и 25,69.

В еще одном дополнительном варианте осуществления форма H соединения 1 характеризуется всеми из следующих пиков в паттерне XRPD по шкале $2\text{-}\theta \pm 0,2$, где пики представляют собой 6,30, 11,42, 11,73, 17,52, 18,01, 18,56, 21,95 и 25,69.

В еще одном варианте осуществления форма H соединения 1 характеризуется всеми из следующих пиков в паттерне XRPD по шкале $2\text{-}\theta \pm 0,2$, где пики представляют собой 6,30, 10,79, 11,42, 11,73, 12,63, 14,01, 14,29, 14,67, 15,74, 16,41, 17,23, 17,52, 18,01, 18,31, 18,56, 19,04, 19,67, 19,80, 20,32, 20,72, 21,53, 21,69, 21,95, 22,47, 23,14, 23,53, 24,33, 24,84, 25,13, 25,38, 25,69, 26,75, 27,48, 28,19, 28,70, 29,09 и 29,60.

В еще одном дополнительном варианте осуществления форма H соединения 1 характеризуется паттерном XRPD, по сути идентичным фиг. 18.

В одном варианте осуществления кристаллическая твердая форма характеризуется как форма I соединения 1.

В дополнительном варианте осуществления форма I соединения 1 характеризуется паттерном XRPD, по сути идентичным фиг. 49.

В одном варианте осуществления кристаллическая твердая форма характеризуется как форма J соединения 1.

В дополнительном варианте осуществления форма J соединения 1 характеризуется паттерном XRPD, по сути идентичным фиг. 50.

В одном варианте осуществления кристаллическая твердая форма характеризуется как форма K соединения 1.

В одном варианте осуществления форма K соединения 1 характеризуется одним или несколькими пиками в паттерне XRPD по шкале $2\text{-}\theta \pm 0,2$, где один или несколько пиков выбирают из 5,73, 6,39, 8,10, 11,53, 11,78, 12,83, 14,36, 15,56, 16,25, 17,42, 18,17, 19,07, 19,70, 19,89, 20,53, 21,11, 21,55, 22,34, 22,50, 23,24, 23,76, 24,50, 25,94, 26,42, 27,76 и 28,28.

В одном варианте осуществления форма К соединения 1 характеризуется одним или несколькими пиками в паттерне XRPD по шкале $2\text{-}\theta \pm 0,2$, где один или несколько пиков выбирают из 6,39, 8,10, 11,53, 19,89, 21,11, 22,34, 24,50 и 26,42.

В другом варианте осуществления форма К соединения 1 характеризуется одним или несколькими пиками в паттерне XRPD по шкале $2\text{-}\theta \pm 0,2$, где один или несколько пиков выбирают из 6,39, 8,10, 22,34 и 24,50.

В дополнительном варианте осуществления форма К соединения 1 характеризуется всеми из следующих пиков в паттерне XRPD по шкале $2\text{-}\theta \pm 0,2$, где пики представляют собой 6,39, 8,10, 22,34 и 24,50.

В еще одном дополнительном варианте осуществления форма К соединения 1 характеризуется всеми из следующих пиков в паттерне XRPD по шкале $2\text{-}\theta \pm 0,2$, где пики представляют собой 6,39, 8,10, 11,53, 19,89, 21,11, 22,34, 24,50 и 26,42.

В еще одном дополнительном варианте осуществления форма К соединения 1 характеризуется всеми из следующих пиков в паттерне XRPD по шкале $2\text{-}\theta \pm 0,2$, где пики представляют собой 5,73, 6,39, 8,10, 11,53, 11,78, 12,83, 14,36, 15,56, 16,25, 17,42, 18,17, 19,07, 19,70, 19,89, 20,53, 21,11, 21,55, 22,34, 22,50, 23,24, 23,76, 24,50, 25,94, 26,42, 27,76 и 28,28.

В еще одном дополнительном варианте осуществления форма К соединения 1 характеризуется паттерном XRPD, по сути идентичным фиг. 19.

В другом варианте осуществления форма К соединения 1 характеризуется эндотермой при температуре приблизительно 226°C на термограмме DSC.

В другом варианте осуществления форма К соединения 1 характеризуется потерей массы $\sim 0,2$ мас.% между температурами 40 и 180°C на термограмме TGA.

В одном варианте осуществления кристаллическая твердая форма характеризуется как форма L соединения 1.

В дополнительном варианте осуществления форма L соединения 1 характеризуется паттерном XRPD, по сути идентичным фиг. 51.

В одном варианте осуществления кристаллическая твердая форма характеризуется как форма M соединения 1.

В дополнительном варианте осуществления форма M соединения 1 характеризуется паттерном XRPD, по сути идентичным фиг. 52.

В одном варианте осуществления кристаллическая твердая форма характеризуется как форма N соединения 1.

В дополнительном варианте осуществления форма N соединения 1 характеризуется паттерном XRPD, по сути идентичным фиг. 53.

В одном варианте осуществления кристаллическая твердая форма характеризуется как форма O соединения 1.

В одном варианте осуществления форма O соединения 1 характеризуется одним или несколькими пиками в паттерне XRPD по шкале $2\text{-}\theta \pm 0,2$, где один или несколько пиков выбирают из 6,10, 9,01, 9,83, 10,68, 11,12, 11,33, 12,25, 12,99, 13,93, 14,51, 14,92, 15,55, 15,79, 17,14, 17,43, 17,58, 18,15, 18,42, 19,35, 19,77, 20,24, 20,71, 20,90, 21,49, 21,68, 22,04, 22,36, 22,78, 23,37, 23,96, 24,39, 24,92, 25,62, 26,20, 26,64, 26,93, 27,32, 27,68, 27,96, 28,26, 28,60 и 28,81.

В одном варианте осуществления форма O соединения 1 характеризуется одним или несколькими пиками в паттерне XRPD по шкале $2\text{-}\theta \pm 0,2$, где один или несколько пиков выбирают из 6,10, 9,01, 14,92, 17,14, 17,58, 23,96, 25,62 и 27,96.

В другом варианте осуществления форма O соединения 1 характеризуется одним или несколькими пиками в паттерне XRPD по шкале $2\text{-}\theta \pm 0,2$, где один или несколько пиков выбирают из 6,10, 14,92, 17,14 и 23,96.

В дополнительном варианте осуществления форма O соединения 1 характеризуется всеми из следующих пиков в паттерне XRPD по шкале $2\text{-}\theta \pm 0,2$, где пики представляют собой 6,10, 14,92, 17,14 и 23,96.

В еще одном дополнительном варианте осуществления форма O соединения 1 характеризуется всеми из следующих пиков в паттерне XRPD по шкале $2\text{-}\theta \pm 0,2$, где пики представляют собой 6,10, 9,01, 14,92, 17,14, 17,58, 23,96, 25,62 и 27,96.

В еще одном дополнительном варианте осуществления форма O соединения 1 характеризуется всеми из следующих пиков в паттерне XRPD по шкале $2\text{-}\theta \pm 0,2$, где пики представляют собой 6,10, 9,01, 9,83, 10,68, 11,12, 11,33, 12,25, 12,99, 13,93, 14,51, 14,92, 15,55, 15,79, 17,14, 17,43, 17,58, 18,15, 18,42, 19,35, 19,77, 20,24, 20,71, 20,90, 21,49, 21,68, 22,04, 22,36, 22,78, 23,37, 23,96, 24,39, 24,92, 25,62, 26,20, 26,64, 26,93, 27,32, 27,68, 27,96, 28,26, 28,60 и 28,81.

В еще одном дополнительном варианте осуществления форма O соединения 1 характеризуется паттерном XRPD, по сути идентичным фиг. 22.

В одном варианте осуществления кристаллическая твердая форма характеризуется как форма P соединения 1.

В одном варианте осуществления форма Р соединения 1 характеризуется одним или несколькими пиками в паттерне XRPD по шкале $2\text{-}\theta \pm 0,2$, где один или несколько пиков выбирают из 5,99, 8,78, 9,40, 10,12, 11,99, 14,61, 14,87, 15,61, 15,98, 16,32, 16,62, 17,56, 17,62, 17,84, 18,05, 18,43, 18,88, 19,22, 19,72, 19,85, 20,32, 20,91, 21,67, 22,04, 22,39, 22,93, 23,46, 23,71, 23,98, 24,11, 24,43, 24,84, 25,74, 26,39, 26,64, 26,85, 27,77, 28,74, 29,26, 29,55 и 30,07.

В одном варианте осуществления форма Р соединения 1 характеризуется одним или несколькими пиками в паттерне XRPD по шкале $2\text{-}\theta \pm 0,2$, где один или несколько пиков выбирают из 11,99, 14,61, 14,87, 20,91, 21,67, 22,04, 22,93 и 26,85.

В еще одном дополнительном варианте осуществления форма Р соединения 1 характеризуется всеми из следующих пиков в паттерне XRPD по шкале $2\text{-}\theta \pm 0,2$, где пики представляют собой 11,99, 14,61, 14,87, 20,91, 21,67, 22,04, 22,93 и 26,85.

В еще одном дополнительном варианте осуществления форма Р соединения 1 характеризуется всеми из следующих пиков в паттерне XRPD по шкале $2\text{-}\theta \pm 0,2$, где пики представляют собой 5,99, 8,78, 9,40, 10,12, 11,99, 14,61, 14,87, 15,61, 15,98, 16,32, 16,62, 17,56, 17,62, 17,84, 18,05, 18,43, 18,88, 19,22, 19,72, 19,85, 20,32, 20,91, 21,67, 22,04, 22,39, 22,93, 23,46, 23,71, 23,98, 24,11, 24,43, 24,84, 25,74, 26,39, 26,64, 26,85, 27,77, 28,74, 29,26, 29,55 и 30,07.

В дополнительном варианте осуществления форма Р соединения 1 характеризуется паттерном XRPD, по сути идентичным фиг. 23.

В одном варианте осуществления кристаллическая твердая форма характеризуется как форма Q соединения 1.

В одном варианте осуществления форма Q соединения 1 характеризуется одним или несколькими пиками в паттерне XRPD по шкале $2\text{-}\theta \pm 0,2$, где один или несколько пиков выбирают из 6,11, 8,61, 9,06, 9,74, 10,64, 10,89, 11,24, 11,33, 12,06, 12,24, 12,91, 13,82, 14,46, 14,83, 15,69, 15,76, 16,07, 17,05, 17,31, 17,40, 17,78, 18,16, 18,42, 18,88, 19,08, 19,28, 19,56, 19,84, 20,07, 20,70, 21,04, 21,38, 21,59, 21,91, 22,18, 22,30, 22,58, 22,78, 23,04, 23,23, 23,50, 23,81, 24,01, 24,32, 24,86, 25,43, 25,80, 26,05, 26,20, 26,69, 27,02, 27,44, 27,63, 27,99, 28,48, 28,75, 29,17 и 29,36.

В одном варианте осуществления форма Q соединения 1 характеризуется одним или несколькими пиками в паттерне XRPD по шкале $2\text{-}\theta \pm 0,2$, где один или несколько пиков выбирают из 6,11, 8,61, 9,06, 9,74, 15,69, 16,07, 20,04 и 24,01.

В другом варианте осуществления форма Q соединения 1 характеризуется одним или несколькими пиками в паттерне XRPD по шкале $2\text{-}\theta \pm 0,2$, где один или несколько пиков выбирают из 8,61, 9,74, 16,07 и 20,04.

В дополнительном варианте осуществления форма Q соединения 1 характеризуется всеми из следующих пиков в паттерне XRPD по шкале $2\text{-}\theta \pm 0,2$, где пики представляют собой 8,61, 9,74, 16,07 и 20,04.

В еще одном дополнительном варианте осуществления форма Q соединения 1 характеризуется всеми из следующих пиков в паттерне XRPD по шкале $2\text{-}\theta \pm 0,2$, где пики представляют собой 6,11, 8,61, 9,06, 9,74, 15,69, 16,07, 20,04 и 24,01.

В еще одном дополнительном варианте осуществления форма Q соединения 1 характеризуется всеми из следующих пиков в паттерне XRPD по шкале $2\text{-}\theta \pm 0,2$, где пики представляют собой 6,11, 8,61, 9,06, 9,74, 10,64, 10,89, 11,24, 11,33, 12,06, 12,24, 12,91, 13,82, 14,46, 14,83, 15,69, 15,76, 16,07, 17,05, 17,31, 17,40, 17,78, 18,16, 18,42, 18,88, 19,08, 19,28, 19,56, 19,84, 20,07, 20,70, 21,04, 21,38, 21,59, 21,91, 22,18, 22,30, 22,58, 22,78, 23,04, 23,23, 23,50, 23,81, 24,01, 24,32, 24,86, 25,43, 25,80, 26,05, 26,20, 26,69, 27,02, 27,44, 27,63, 27,99, 28,48, 28,75, 29,17 и 29,36.

В еще одном дополнительном варианте осуществления форма Q соединения 1 характеризуется паттерном XRPD, по сути идентичным фиг. 25.

В другом варианте осуществления форма Q соединения 1 характеризуется эндотермой при температуре приблизительно 194-195°C на термограмме DSC. В другом варианте осуществления форма Q соединения 1 характеризуется эндотермой с температурой начала разложения при приблизительно 194-195°C на термограмме DSC.

В другом варианте осуществления форма Q соединения 1 характеризуется потерей массы ~11-12 мас.% между температурами 120 и 160°C на термограмме TGA.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к кристаллической солевой форме соединения 1 хлористоводородной кислоты соединения



или его гидрат или сольват.

В одном варианте осуществления кристаллическая твердая форма характеризующаяся как HCl-форма А соединения 1, HCl-форма В соединения 1, HCl-форма С соединения 1 или HCl-форма D соединения 1. В одном варианте осуществления кристаллическая твердая форма характеризуется как HCl-форма А соединения 1.

В одном варианте осуществления HCl-форма А соединения 1 характеризуется одним или несколькими пиками в паттерне XRPD по шкале $2\text{-}\theta \pm 0,2$, где один или несколько пиков выбирают из 5,19, 8,17, 9,84, 10,10, 10,42, 11,07, 12,52, 12,76, 12,98, 13,49, 13,69, 13,89, 14,31, 14,84, 15,12, 15,68, 16,34, 16,68, 17,08, 17,47, 17,96, 18,49, 19,23, 19,78, 20,31, 20,91, 21,16, 21,42, 22,10, 22,81, 23,18, 23,89, 24,39, 25,20, 25,87, 26,34, 27,06, 27,59, 28,07, 28,4 и 30,0.

В одном варианте осуществления HCl-форма А соединения 1 характеризуется одним или несколькими пиками в паттерне XRPD по шкале $2\text{-}\theta \pm 0,2$, где один или несколько пиков выбирают из 5,19, 13,49, 13,69, 13,89, 14,84, 15,12, 16,34, 16,68, 17,47, 18,49, 20,31, 23,18, 24,39, 25,87, 26,34, 27,06, 28,07, 28,4 и 30,0.

В другом варианте осуществления HCl-форма А соединения 1 характеризуется одним или несколькими пиками в паттерне XRPD по шкале $2\text{-}\theta \pm 0,2$, где один или несколько пиков выбирают из 13,49, 17,47, 18,49 и 30,0.

В дополнительном варианте осуществления HCl-форма А соединения 1 характеризуется всеми из следующих пиков в паттерне XRPD по шкале $2\text{-}\theta \pm 0,2$, где пики представляют собой 13,49, 17,47, 18,49 и 30,0.

В еще одном дополнительном варианте осуществления HCl-форма А соединения 1 характеризуется всеми из следующих пиков в паттерне XRPD по шкале $2\text{-}\theta \pm 0,2$, где пики представляют собой 5,19, 13,49, 13,69, 13,89, 14,84, 15,12, 16,34, 16,68, 17,47, 18,49, 20,31, 23,18, 24,39, 25,87, 26,34, 27,06, 28,07, 28,4 и 30,0.

В еще одном дополнительном варианте осуществления HCl-форма А соединения 1 характеризуется всеми из следующих пиков в паттерне XRPD по шкале $2\text{-}\theta \pm 0,2$, где пики представляют собой 5,19, 8,17, 9,84, 10,10, 10,42, 11,07, 12,52, 12,76, 12,98, 13,49, 13,69, 13,89, 14,31, 14,84, 15,12, 15,68, 16,34, 16,68, 17,08, 17,47, 17,96, 18,49, 19,23, 19,78, 20,31, 20,91, 21,16, 21,42, 22,10, 22,81, 23,18, 23,89, 24,39, 25,20, 25,87, 26,34, 27,06, 27,59, 28,07, 28,4 и 30,0.

В одном варианте осуществления HCl-форма А соединения 1 характеризуется одним или несколькими пиками в паттерне XRPD по шкале $2\text{-}\theta \pm 0,2$, где один или несколько пиков выбирают из 5,19, 8,17, 9,84, 10,10, 10,42, 11,07, 12,52, 12,76, 12,98, 13,49, 13,69, 13,89, 14,31, 14,84, 15,12, 15,68, 16,34, 16,68, 17,08, 17,47, 17,96, 18,49, 19,23, 19,78, 20,31, 20,91, 21,16, 21,42, 22,10, 22,81, 23,18, 23,89, 24,39, 25,20, 25,87, 26,34, 27,06, 27,59 и 28,07.

В одном варианте осуществления HCl-форма А соединения 1 характеризуется одним или несколькими пиками в паттерне XRPD по шкале $2\text{-}\theta \pm 0,2$, где один или несколько пиков выбирают из 5,19, 13,49, 13,69, 13,89, 14,84, 15,12, 16,34, 16,68, 17,47, 18,49, 20,31, 23,18, 24,39, 25,87, 26,34, 27,06 и 28,07.

В другом варианте осуществления HCl-форма А соединения 1 характеризуется одним или несколькими пиками в паттерне XRPD по шкале $2\text{-}\theta \pm 0,2$, где один или несколько пиков выбирают из 13,49, 17,47 и 18,49.

В дополнительном варианте осуществления HCl-форма А соединения 1 характеризуется всеми из следующих пиков в паттерне XRPD по шкале $2\text{-}\theta \pm 0,2$, где пики представляют собой 13,49, 17,47 и 18,49.

В еще одном дополнительном варианте осуществления HCl-форма А соединения 1 характеризуется всеми из следующих пиков в паттерне XRPD по шкале $2\text{-}\theta \pm 0,2$, где пики представляют собой 5,19, 13,49, 13,69, 13,89, 14,84, 15,12, 16,34, 16,68, 17,47, 18,49, 20,31, 23,18, 24,39, 25,87, 26,34, 27,06 и 28,07.

В еще одном дополнительном варианте осуществления HCl-форма А соединения 1 характеризуется всеми из следующих пиков в паттерне XRPD по шкале $2\text{-}\theta \pm 0,2$, где пики представляют собой 5,19, 8,17, 9,84, 10,10, 10,42, 11,07, 12,52, 12,76, 12,98, 13,49, 13,69, 13,89, 14,31, 14,84, 15,12, 15,68, 16,34, 16,68, 17,08, 17,47, 17,96, 18,49, 19,23, 19,78, 20,31, 20,91, 21,16, 21,42, 22,10, 22,81, 23,18, 23,89, 24,39, 25,20, 25,87, 26,34, 27,06, 27,59 и 28,07.

В еще одном дополнительном варианте осуществления HCl-форма А соединения 1 характеризуется паттерном XRPD, по сути идентичным фиг. 34.

В одном варианте осуществления кристаллическая твердая форма характеризуется как HCl-форма В соединения 1.

В одном варианте осуществления HCl-форма В соединения 1 характеризуется одним или несколькими пиками в паттерне XRPD по шкале $2\text{-}\theta \pm 0,2$, где один или несколько пиков выбирают из 8,20, 9,72, 9,81, 10,04, 10,56, 12,52, 12,97, 13,32, 13,48, 13,81, 14,35, 14,95, 15,89, 16,63, 17,37, 17,83, 17,99, 18,32, 19,15, 19,31, 19,51, 19,72, 20,17, 20,84, 21,04, 21,15, 21,30, 21,81, 22,02, 22,65, 23,11, 23,40, 23,75, 24,76, 25,34, 25,74, 26,20, 26,90, 27,71, 27,98, 28,34 и 28,98.

В одном варианте осуществления HCl-форма В соединения 1 характеризуется одним или несколькими пиками в паттерне XRPD по шкале $2\text{-}\theta \pm 0,2$, где один или несколько пиков выбирают из 9,72, 15,89, 16,63, 17,37, 18,32, 19,51, 21,04, 21,30, 21,81, 23,40, 24,76, 26,20 и 27,71.

В другом варианте осуществления HCl-форма В соединения 1 характеризуется одним или несколькими пиками в паттерне XRPD по шкале $2\text{-}\theta \pm 0,2$, где один или несколько пиков выбирают из 9,72, 17,37, 18,32 и 19,51.

В дополнительном варианте осуществления HCl-форма В соединения 1 характеризуется всеми из следующих пиков в паттерне XRPD по шкале $2\text{-}\theta \pm 0,2$, где пики представляют собой 9,72, 17,37, 18,32 и 19,51.

В еще одном дополнительном варианте осуществления HCl-форма В соединения 1 характеризуется всеми из следующих пиков в паттерне XRPD по шкале $2\text{-}\theta \pm 0,2$, где пики представляют собой 9,72, 15,89, 16,63, 17,37, 18,32, 19,51, 21,04, 21,30, 21,81, 23,40, 24,76, 26,20 и 27,71.

В еще одном дополнительном варианте осуществления HCl-форма В соединения 1 характеризуется всеми из следующих пиков в паттерне XRPD по шкале $2\text{-}\theta \pm 0,2$, где пики представляют собой 8,20, 9,72, 9,81, 10,04, 10,56, 12,52, 12,97, 13,32, 13,48, 13,81, 14,35, 14,95, 15,89, 16,63, 17,37, 17,83, 17,99, 18,32, 19,15, 19,31, 19,51, 19,72, 20,17, 20,84, 21,04, 21,15, 21,30, 21,81, 22,02, 22,65, 23,11, 23,40, 23,75, 24,76, 25,34, 25,74, 26,20, 26,90, 27,71, 27,98, 28,34 и 28,98.

В еще одном дополнительном варианте осуществления HCl-форма В соединения 1 характеризуется паттерном XRPD, по сути идентичным фиг. 35.

В одном варианте осуществления кристаллическая твердая форма характеризуется как HCl-форма С соединения 1.

В еще одном дополнительном варианте осуществления HCl-форма С соединения 1 характеризуется одним или несколькими из следующих пиков в паттерне XRPD по шкале $2\text{-}\theta \pm 0,2$, где пики представляют собой 2,5, 3,0, 4,3, 5,1, 6,2, 6,8, 7,3, 7,8, 8,8, 10,6, 11,6, 12,5, 13,3, 13,8, 15,3, 15,7, 17,1, 17,8, 19,0, 19,4, 20,0, 20,5, 20,8, 21,5, 22,2, 22,6, 23,0, 23,5, 23,9, 25,2, 26,2, 26,8, 27,2, 28,0, 28,9 и 29,5.

В одном варианте осуществления HCl-форма С соединения 1 характеризуется одним или несколькими пиками в паттерне XRPD по шкале $2\text{-}\theta \pm 0,2$, где один или несколько пиков выбирают из 2,5, 3,0, 4,3, 6,2, 7,3, 7,8 и 29,5.

В другом варианте осуществления HCl-форма С соединения 1 характеризуется одним или несколькими пиками в паттерне XRPD по шкале $2\text{-}\theta \pm 0,2$, где один или несколько пиков выбирают из 2,5, 3,0, 4,3, 11,6, 17,1, 19,0, 20,5, 26,8 и 29,5.

В одном варианте осуществления HCl-форма С соединения 1 характеризуется всеми из следующих пиков в паттерне XRPD по шкале $2\text{-}\theta \pm 0,2$, где пики представляют собой 2,5, 3,0, 4,3, 6,2, 7,3, 7,8 и 29,5.

В еще одном дополнительном варианте осуществления HCl-форма С соединения 1 характеризуется всеми из следующих пиков в паттерне XRPD по шкале $2\text{-}\theta \pm 0,2$, где пики представляют собой 2,5, 3,0, 4,3, 6,2, 7,3, 7,8, 8,8, 11,6, 17,1, 19,0, 20,5, 26,8 и 29,5.

В еще одном дополнительном варианте осуществления HCl-форма С соединения 1 характеризуется всеми из следующих пиков в паттерне XRPD по шкале $2\text{-}\theta \pm 0,2$, где пики представляют собой 2,5, 3,0, 4,3, 5,1, 6,2, 6,8, 7,3, 7,8, 8,8, 10,6, 11,6, 12,5, 13,3, 13,8, 15,3, 15,7, 17,1, 17,8, 19,0, 19,4, 20,0, 20,5, 20,8, 21,5, 22,2, 22,6, 23,0, 23,5, 23,9, 25,2, 26,2, 26,8, 27,2, 28,0, 28,9 и 29,5.

В еще одном дополнительном варианте осуществления HCl-форма С соединения 1 характеризуется паттерном XRPD, по сути идентичным фиг. 36.

В одном варианте осуществления кристаллическая твердая форма характеризуется как HCl-форма D соединения 1.

В еще одном дополнительном варианте осуществления HCl-форма D соединения 1 характеризуется одним или несколькими из следующих пиков в паттерне XRPD по шкале $2\text{-}\theta \pm 0,2$, где пики представляют собой 3,47, 5,27, 6,93, 8,21, 8,97, 9,86, 10,16, 10,44, 10,69, 11,28, 12,26, 12,75, 13,27, 13,92, 14,23, 14,54, 14,95, 15,44, 15,58, 15,80, 16,08, 16,25, 17,84, 18,44, 18,65, 19,34, 19,75, 20,13, 20,93, 21,29, 22,05, 22,69, 22,90, 23,69, 24,15, 24,39, 24,60, 24,91, 25,16, 26,27, 27,03, 27,61 и 28,37.

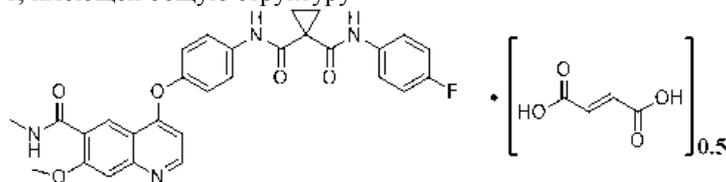
В одном варианте осуществления HCl-форма D соединения 1 характеризуется одним или несколькими пиками в паттерне XRPD по шкале $2\text{-}\theta \pm 0,2$, где один или несколько пиков выбирают из 3,47, 5,27, 10,16, 10,69, 12,26, 14,54, 14,95, 17,84, 20,93, 21,29, 22,05, 22,69, 22,90, 23,69, 24,91 и 25,16.

В дополнительном варианте осуществления HCl-форма D соединения 1 характеризуется всеми из следующих пиков в паттерне XRPD по шкале $2\text{-}\theta \pm 0,2$, где пики представляют собой 3,47, 5,27, 10,16, 10,69, 12,26, 14,54, 14,95, 17,84, 20,93, 21,29, 22,05, 22,69, 22,90, 23,69, 24,91 и 25,16.

В еще одном дополнительном варианте осуществления HCl-форма D соединения 1 характеризуется всеми из следующих пиков в паттерне XRPD по шкале $2\text{-}\theta \pm 0,2$, где пики представляют собой 3,47, 5,27, 6,93, 8,21, 8,97, 9,86, 10,16, 10,44, 10,69, 11,28, 12,26, 12,75, 13,27, 13,92, 14,23, 14,54, 14,95, 15,44, 15,58, 15,80, 16,08, 16,25, 17,84, 18,44, 18,65, 19,34, 19,75, 20,13, 20,93, 21,29, 22,05, 22,69, 22,90, 23,69, 24,15, 24,39, 24,60, 24,91, 25,16, 26,27, 27,03, 27,61 и 28,37.

В дополнительном варианте осуществления HCl-форма D соединения 1 характеризуется паттерном XRPD, по сути идентичным фиг. 37.

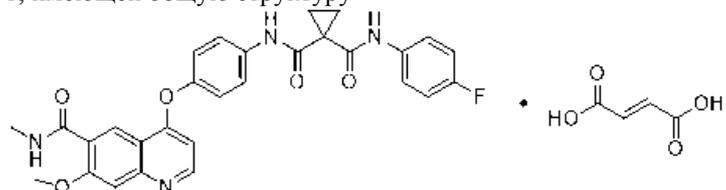
В одном аспекте настоящее изобретение относится к кристаллической солевой форме фумаровой кислоты соединения 1, имеющей общую структуру



Гемифумарат соединения 1

или его гидрат или сольват, где кристаллическая солевая форма представляет собой гемифумарат соединения 1·0,5 фумаровая кислота.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к кристаллической солевой форме фумаровой кислоты соединения 1, имеющей общую структуру



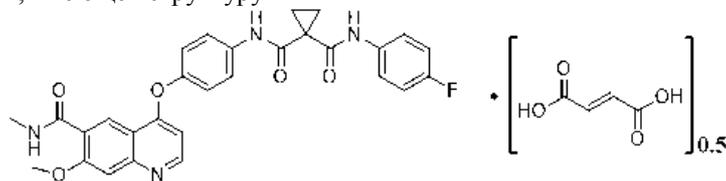
Фумарат соединения 1

или его гидрат или сольват, где кристаллическая солевая форма представляет собой фумарат соединения 1·фумаровая кислота.

В одном варианте осуществления кристаллическая твердая форма характеризуется как форма А фумарата соединения 1.

В дополнительном варианте осуществления форма А фумарата соединения 1 характеризуется паттерном XRPD, по сути идентичным фиг. 28.

В одном аспекте настоящее изобретение включает кристаллическую солевую форму фумаровой кислоты соединения 1, имеющей структуру



Гемифумарат соединения 1

или его гидрат или сольват.

В одном варианте осуществления этого аспекта кристаллическая форма соли фумаровой кислоты характеризуется как форма В гемифумарата соединения 1.

В одном варианте осуществления кристаллическая твердая форма характеризуется как форма В гемифумарата соединения 1.

В одном варианте осуществления форма В гемифумарата соединения 1 характеризуется одним или несколькими из следующих пиков в паттерне XRPD по шкале 2-тета±0,2, где один или несколько пиков выбирают из 7,55, 7,92, 9,08, 9,40, 10,81, 11,18, 13,24, 13,35, 14,47, 14,90, 15,14, 15,89, 16,64, 16,95, 17,14, 17,29, 17,44, 17,79, 18,24, 18,34, 19,16, 19,91, 20,19, 20,42, 20,70, 21,16, 21,74, 22,29, 22,48, 22,75, 23,82, 24,37, 24,97, 25,17, 25,69, 26,34, 26,75, 27,05, 27,35, 27,50 и 27,88.

В одном варианте осуществления форма В гемифумарата соединения 1 характеризуется одним или несколькими пиками в паттерне XRPD по шкале 2-тета±0,2, где один или несколько пиков выбирают из 7,55, 9,08, 10,81, 13,24, 15,89, 16,95, 17,14, 17,29, 17,44, 18,24, 19,16, 19,91, 20,19, 20,42, 20,70, 21,16, 21,74, 22,29, 22,48, 22,75, 23,82, 24,37, 26,34, 27,05 и 27,88.

В одном варианте осуществления форма В гемифумарата соединения 1 характеризуется одним или несколькими пиками в паттерне XRPD по шкале 2-тета±0,2, где один или несколько пиков выбирают из 9,08, 10,81, 16,95, 17,44, 22,29, 22,48, 23,82, 24,37, 26,34 и 27,05.

В одном варианте осуществления форма В гемифумарата соединения 1 характеризуется всеми из следующих пиков в паттерне XRPD по шкале 2-тета±0,2, где пики представляют собой 9,08, 10,81, 16,95, 17,44, 22,29, 22,48, 23,82, 24,37, 26,34 и 27,05.

В одном варианте осуществления форма В гемифумарата соединения 1 характеризуется всеми из следующих пиков в паттерне XRPD по шкале 2-тета±0,2, где пики представляют собой 7,55, 9,08, 10,81, 13,24, 15,89, 16,95, 17,14, 17,29, 17,44, 18,24, 19,16, 19,91, 20,19, 20,42, 20,70, 21,16, 21,74, 22,29, 22,48, 22,75, 23,82, 24,37, 26,34, 27,05 и 27,88.

В одном варианте осуществления форма В гемифумарата соединения 1 характеризуется всеми из следующих пиков в паттерне XRPD по шкале $2\text{-}\theta \pm 0,2$, где пики представляют собой 7,55, 7,92, 9,08, 9,40, 10,81, 11,18, 13,24, 13,35, 14,47, 14,90, 15,14, 15,89, 16,64, 16,95, 17,14, 17,29, 17,44, 17,79, 18,24, 18,34, 19,16, 19,91, 20,19, 20,42, 20,70, 21,16, 21,74, 22,29, 22,48, 22,75, 23,82, 24,37, 24,97, 25,17, 25,69, 26,34, 26,75, 27,05, 27,35, 27,50 и 27,88.

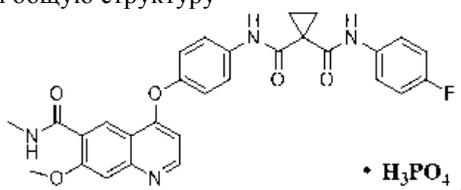
В еще одном дополнительном варианте осуществления форма В гемифумарата соединения 1 характеризуется паттерном XRPD, по сути идентичным фиг. 29.

В одном варианте осуществления форма В гемифумарата соединения 1 характеризуется эндотермой при приблизительно 226°C на термограмме DSC. В одном варианте осуществления форма В гемифумарата соединения 1 характеризуется эндотермой с температурой начала разложения при приблизительно 226°C на термограмме DSC.

В одном варианте осуществления форма В гемифумарата соединения 1 характеризуется ничтожно малой потерей массы при температуре приблизительно 220°C на термограмме TGA.

В одном варианте осуществления форма В гемифумарата соединения 1 характеризуется увеличением массы на приблизительно 0,2 мас.%, измеряемой с помощью DVS, в окружающей среде при извлечении из 5%-ной относительной влажности и помещении в 95%-ную относительную влажность.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к кристаллической солевой форме фосфорной кислоты соединения 1, имеющей общую структуру



Форма А фосфата соединения 1

или его гидрат или сольват, характеризующийся как форма А фосфата соединения 1.

В одном варианте осуществления форма А фосфата соединения 1 характеризуется одним или несколькими из следующих пиков в паттерне XRPD по шкале $2\text{-}\theta \pm 0,2$, где один или несколько пиков выбирают из 6,3, 6,8, 10,3, 10,5, 11,4, 12,7, 13,8, 14,7, 15,7, 16,1, 17,3, 17,5, 18,1, 18,8, 19,4, 20,3, 20,9, 21,2, 22,1, 22,7, 23,2, 23,6, 24,7, 25,5, 27,4, 27,8, 28,5, 29,1 и 29,3.

В одном варианте осуществления форма А фосфата соединения 1 характеризуется одним или несколькими пиками в паттерне XRPD по шкале $2\text{-}\theta \pm 0,2$, где один или несколько пиков выбирают из 6,3, 6,8, 10,5, 12,7, 13,8, 16,1, 17,3, 18,1, 18,8, 19,4, 20,3, 20,9, 21,2, 22,1, 23,2, 24,7, 27,4, 27,8 и 28,5.

В другом варианте осуществления форма А фосфата соединения 1 характеризуется одним или несколькими пиками в паттерне XRPD по шкале $2\text{-}\theta \pm 0,2$, где один или несколько пиков выбирают из 6,3, 6,8, 13,8, 16,1, 19,4, 20,3, 23,2 и 24,7.

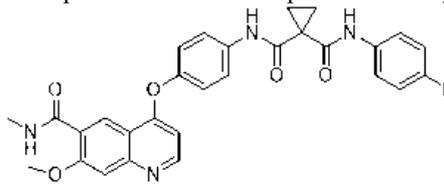
В дополнительном варианте осуществления форма А фосфата соединения 1 характеризуется всеми из следующих пиков в паттерне XRPD по шкале $2\text{-}\theta \pm 0,2$, где пики представляют собой 6,3, 6,8, 13,8, 16,1, 19,4, 20,3, 23,2 и 24,7.

В еще одном дополнительном варианте осуществления форма А фосфата соединения 1 характеризуется всеми из следующих пиков в паттерне XRPD по шкале $2\text{-}\theta \pm 0,2$, где пики представляют собой 6,3, 6,8, 10,5, 12,7, 13,8, 16,1, 17,3, 18,1, 18,8, 19,4, 20,3, 20,9, 21,2, 22,1, 23,2, 24,7, 27,4, 27,8 и 28,5.

В еще одном дополнительном варианте осуществления форма А фосфата соединения 1 характеризуется всеми из следующих пиков в паттерне XRPD по шкале $2\text{-}\theta \pm 0,2$, где пики представляют собой 6,3, 6,8, 10,3, 10,5, 11,4, 12,7, 13,8, 14,7, 15,7, 16,1, 17,3, 17,5, 18,1, 18,8, 19,4, 20,3, 20,9, 21,2, 22,1, 22,7, 23,2, 23,6, 24,7, 25,5, 27,4, 27,8, 28,5, 29,1 и 29,3.

В еще одном дополнительном варианте осуществления форма А фосфата соединения 1 характеризуется паттерном XRPD, по сути идентичным фиг. 48.

В одном аспекте настоящее изобретение включает кристаллическую твердую форму соединения 1



Соединение 1

или его гидрат или сольват, характеризующиеся как форма А соединения 1 по меньшей мере одним из следующего:

(i) одним или несколькими пиками в паттерне XRPD по шкале $2\text{-}\theta \pm 0,20$, где один или несколько пиков выбирают из 5,48, 9,93, 10,83, 10,98, 11,36, 11,79, 12,04, 12,25, 12,62, 14,33, 14,67, 15,33, 16,02,

16,51, 16,77, 18,07, 19,09, 19,34, 19,60, 20,00, 20,46, 20,85, 21,45, 21,55, 21,76, 22,16, 22,35, 22,58, 22,87, 23,79, 24,11, 24,29, 24,35, 24,87, 25,42, 25,81, 26,09, 26,72, 27,04, 27,44, 27,77, 27,98, 28,19 и 28,56;

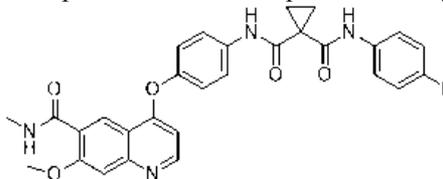
(ii) эндотермой с начальной температурой разложения более 200°C на термограмме DSC;

(iii) потерей массы при температуре более 200°C на термограмме TGA;

(iv) увеличением массы на от приблизительно 0,8 мас.% до приблизительно 1,0 мас.%, определенной с помощью анализа DVS, при извлечении из среды с 5% относительной влажностью и помещении в среду с 95%-ной относительной влажностью; и

(v) спектром $^1\text{H NMR}$, по сути идентичным фиг. 55.

В одном аспекте настоящее изобретение включает кристаллическую твердую форму соединения 1



Соединение 1

или его гидрат или сольват, характеризующиеся по меньшей мере одним из следующего:

(i) одним или несколькими пиками в паттерне XRPD по шкале 2-тета \pm 0,20, где один или несколько пиков выбирают из 5,48, 9,93, 10,83, 10,98, 11,36, 11,79, 12,04, 12,25, 12,62, 14,33, 14,67, 15,33, 16,02, 16,51, 16,77, 18,07, 19,09, 19,34, 19,60, 20,00, 20,46, 20,85, 21,45, 21,55, 21,76, 22,16, 22,35, 22,58, 22,87, 23,79, 24,11, 24,29, 24,35, 24,87, 25,42, 25,81, 26,09, 26,72, 27,04, 27,44, 27,77, 27,98, 28,19 и 28,56;

(ii) эндотермой с начальной температурой разложения более 200°C на термограмме DSC;

(iii) потерей массы при температуре более 200°C на термограмме TGA;

(iv) увеличением массы на от приблизительно 0,8 мас.% до приблизительно 1,0 мас.%, определенной с помощью анализа DVS, при извлечении из среды с 5% относительной влажностью и помещении в среду с 95%-ной относительной влажностью; и

(v) спектром $^1\text{H NMR}$, по сути идентичным фиг. 55.

В одном варианте этого аспекта кристаллическая твердая форма соединения 1 характеризуется как форма А.

В одном варианте осуществления форма А соединения 1 характеризуется одним или несколькими пиками в паттерне XRPD по шкале 2-тета \pm 0,20, где один или несколько пиков выбирают из 10,83, 10,98, 11,36, 11,79, 12,04, 14,33, 18,07, 19,09, 20,00, 22,58, 24,87 и 28,19.

В другом варианте осуществления форма А соединения 1 характеризуется всеми из следующих пиков в паттерне XRPD по шкале 2-тета \pm 0,20, где пики представляют собой 10,83, 10,98, 11,36, 11,79, 12,04, 14,33, 18,07, 19,09, 20,00, 22,58, 24,87 и 28,19.

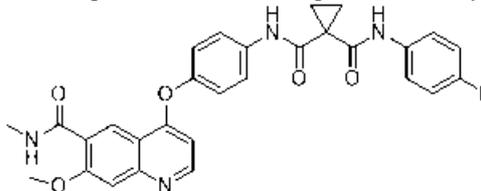
В одном варианте осуществления форма А соединения 1 характеризуется всеми из следующих пиков в паттерне XRPD по шкале 2-тета \pm 0,20, где пики представляют собой 5,48, 9,93, 10,83, 10,98, 11,36, 11,79, 12,04, 12,25, 12,62, 14,33, 14,67, 15,33, 16,02, 16,51, 16,77, 18,07, 19,09, 19,34, 19,60, 20,00, 20,46, 20,85, 21,45, 21,55, 21,76, 22,16, 22,35, 22,58, 22,87, 23,79, 24,11, 24,29, 24,35, 24,87, 25,42, 25,81, 26,09, 26,72, 27,04, 27,44, 27,77, 27,98, 28,19 и 28,56.

В одном варианте осуществления форма А соединения 1 характеризуется как форма А соединения 1 по меньшей мере двумя из (i), (ii), (iii) и (iv).

В дополнительном варианте осуществления форма А соединения 1 характеризуется как форма А соединения 1 по меньшей мере тремя из (i), (ii), (iii) и (iv).

В еще одном дополнительном варианте осуществления форма А соединения 1 характеризуется как форма А соединения 1 всеми из (i), (ii), (iii) и (iv).

В другом аспекте настоящее изобретение включает кристаллическую твердую форму соединения 1



Соединение 1

или его гидрат или сольват, характеризующиеся как форма К соединения 1 по меньшей мере одним из следующего:

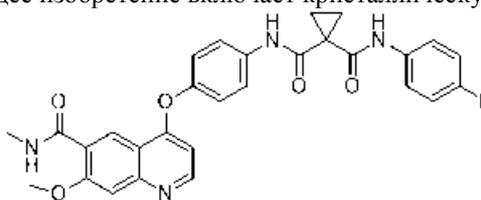
(i) одним или несколькими пиками в паттерне XRPD по шкале 2-тета \pm 0,20, где один или несколько пиков выбирают из 6,39, 8,10, 11,53, 19,89, 21,11, 22,34, 24,50 и 26,42;

(ii) эндотермой с начальной температурой разложения при температуре приблизительно 226°C на термограмме DSC;

(iii) потерей массы \sim 0,2 мас.% между температурами от 40 до 180°C на термограмме TGA; и

(v) спектром ^1H NMR, по сути идентичным фиг. 56.

В другом аспекте настоящее изобретение включает кристаллическую твердую форму соединения 1



Соединение 1

или его гидрат или сольват, характеризующиеся по меньшей мере одним из следующего:

(i) одним или несколькими пиками в паттерне XRPD по шкале $2\text{-тета}\pm 0,20$, где один или несколько пиков выбирают из 6,39, 8,10, 11,53, 19,89, 21,11, 22,34, 24,50 и 26,42;

(ii) эндотермой с начальной температурой разложения при температуре приблизительно 226°C на термограмме DSC;

(iii) потерей массы $\sim 0,2$ мас.% между температурами от 40 до 180°C на термограмме TGA; и

(v) спектром ^1H NMR, по сути идентичным фиг. 56.

В одном варианте этого аспекта кристаллическая твердая форма соединения 1 характеризуется как форма К.

В одном варианте осуществления форма К соединения 1 характеризуется одним или несколькими пиками в паттерне XRPD по шкале $2\text{-тета}\pm 0,2$, где один или несколько пиков выбирают из 6,39, 8,10, 22,34 и 24,50.

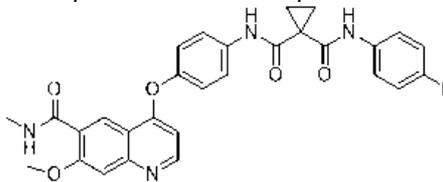
В другом варианте осуществления форма К соединения 1 характеризуется всеми из следующих пиков в паттерне XRPD по шкале $2\text{-тета}\pm 0,2$, где пики представляют собой 6,39, 8,10, 22,34 и 24,50.

В другом варианте осуществления форма К соединения 1 характеризуется всеми из следующих пиков в паттерне XRPD по шкале $2\text{-тета}\pm 0,2$, где пики представляют собой 6,39, 8,10, 11,53, 19,89, 21,11, 22,34, 24,50 и 26,42.

В другом варианте осуществления форма К соединения 1 характеризуется как форма К соединения 1 по меньшей мере двумя из (i), (ii) и (iii).

В дополнительном варианте осуществления форма К соединения 1 характеризуется как форма К соединения 1 всеми из (i), (ii) и (iii).

В другом аспекте настоящее изобретение включает кристаллическую твердую форму соединения 1



Соединение 1

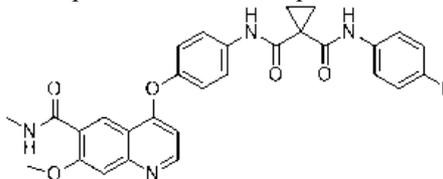
или его гидрат или сольват, характеризующиеся как форма Q соединения 1 по меньшей мере одним из следующего:

(i) одним или несколькими пиками в паттерне XRPD по шкале $2\text{-тета}\pm 0,20$, где один или несколько пиков выбирают из 6,11, 8,61, 9,06, 9,74, 15,69, 16,07, 20,04 и 24,01;

(ii) эндотермой с начальной температурой разложения при температуре приблизительно $194\text{-}195^\circ\text{C}$ на термограмме DSC; и

(iii) потерей массы $\sim 11\text{-}12$ мас.% между температурами от 120 до 160°C на термограмме TGA.

В другом аспекте настоящее изобретение включает кристаллическую твердую форму соединения 1



Соединение 1

или его гидрат или сольват, характеризующиеся по меньшей мере одним из следующего:

(i) одним или несколькими пиками в паттерне XRPD по шкале $2\text{-тета}\pm 0,20$, где один или несколько пиков выбирают из 6,11, 8,61, 9,06, 9,74, 15,69, 16,07, 20,04 и 24,01;

(ii) эндотермой с начальной температурой разложения при температуре приблизительно $194\text{-}195^\circ\text{C}$ на термограмме DSC; и

(iii) потерей массы $\sim 11\text{-}12$ мас.% между температурами от 120 до 160°C на термограмме TGA.

В одном варианте этого аспекта кристаллическая твердая форма соединения 1 характеризуется как форма К.

В одном варианте осуществления форма Q соединения 1 характеризуется одним или несколькими пиками в паттерне XRPD по шкале $2\text{-}\theta \pm 0,2$, где один или несколько пиков выбирают из 8,61, 9,74, 16,07 и 20,04.

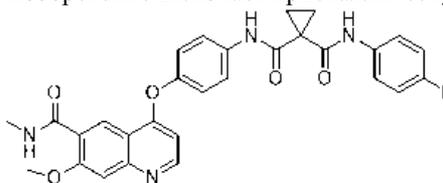
В другом варианте осуществления форма Q соединения 1 характеризуется всеми из следующих пиков в паттерне XRPD по шкале $2\text{-}\theta \pm 0,2$, где пики представляют собой 8,61, 9,74, 16,07 и 20,04.

В другом варианте осуществления форма Q соединения 1 характеризуется всеми из следующих пиков в паттерне XRPD по шкале $2\text{-}\theta \pm 0,2$, где пики представляют собой 6,11, 8,61, 9,06, 9,74, 15,69, 16,07, 20,04 и 24,01.

В одном варианте осуществления форма Q соединения 1 характеризуется как форма Q соединения 1 по меньшей мере двумя из (i), (ii) и (iii).

В дополнительном варианте осуществления форма Q соединения 1 характеризуется как форма Q соединения 1 всеми из (i), (ii) и (iii).

В одном аспекте настоящее изобретение включает кристаллическую твердую форму соединения 1



Соединение 1

или его гидрат или сольват, характеризующиеся как форма В гемифумарата соединения 1 по меньшей мере одним из следующего:

(i) одним или несколькими пиками в паттерне XRPD по шкале $2\text{-}\theta \pm 0,2$, где один или несколько пиков выбирают из 7,55, 9,08, 10,81, 13,24, 15,89, 16,95, 17,14, 17,29, 17,44, 18,24, 19,16, 19,91, 20,19, 20,42, 20,70, 21,16, 21,74, 22,29, 22,48, 22,75, 23,82, 24,37, 26,34, 27,05 и 27,88;

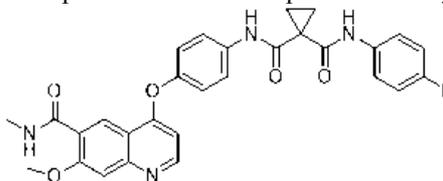
(ii) эндотермой с начальной температурой разложения при температуре приблизительно 226°C на термограмме DSC;

(iii) ничтожно малой потерей массы при температуре приблизительно 220°C на термограмме TGA;

(iv) увеличением массы на приблизительно 0,2 мас.%, измеряемой с помощью DVS, в окружающей среде при извлечении из 5%-ной относительной влажности и помещении в 95%-ную относительную влажность; и

(v) спектром $^1\text{H NMR}$, по сути идентичным фиг. 54.

В одном аспекте настоящее изобретение включает кристаллическую твердую форму соединения 1



Соединение 1 или его гидрат или сольват, характеризующиеся по меньшей мере одним из следующего:

(i) одним или несколькими пиками в паттерне XRPD по шкале $2\text{-}\theta \pm 0,2$, где один или несколько пиков выбирают из 7,55, 9,08, 10,81, 13,24, 15,89, 16,95, 17,14, 17,29, 17,44, 18,24, 19,16, 19,91, 20,19, 20,42, 20,70, 21,16, 21,74, 22,29, 22,48, 22,75, 23,82, 24,37, 26,34, 27,05 и 27,88;

(ii) эндотермой с начальной температурой разложения при температуре приблизительно 226°C на термограмме DSC;

(iii) ничтожно малой потерей массы при температуре приблизительно 220°C на термограмме TGA;

(iv) увеличением массы на приблизительно 0,2 мас.%, измеряемой с помощью DVS, в окружающей среде при извлечении из 5%-ной относительной влажности и помещении в 95%-ную относительную влажность; и

(v) спектром $^1\text{H NMR}$, по сути идентичным фиг. 54.

В одном варианте этого аспекта кристаллическая твердая форма соединения 1 характеризуется как форма В гемифумарата.

В одном варианте осуществления форма В гемифумарата соединения 1 характеризуется одним или несколькими пиками в паттерне XRPD по шкале $2\text{-}\theta \pm 0,2$, где один или несколько пиков выбирают из 9,08, 10,81, 16,95, 17,44, 22,29, 22,48, 23,82, 24,37, 26,34 и 27,05.

В одном варианте осуществления форма В гемифумарата соединения 1 характеризуется всеми из следующих пиков в паттерне XRPD по шкале $2\text{-}\theta \pm 0,2$, где пики представляют собой 9,08, 10,81, 16,95, 17,44, 22,29, 22,48, 23,82, 24,37, 26,34 и 27,05.

В другом варианте осуществления форма В гемифумарата соединения 1 характеризуется всеми из следующих пиков в паттерне XRPD по шкале $2\text{-}\theta \pm 0,2$, где пики представляют собой 7,55, 9,08, 10,81,

13,24, 15,89, 16,95, 17,14, 17,29, 17,44, 18,24, 19,16, 19,91, 20,19, 20,42, 20,70, 21,16, 21,74, 22,29, 22,48, 22,75, 23,82, 24,37, 26,34, 27,05 и 27,88.

В одном варианте осуществления форма В гемифумарата соединения 1 характеризуется как форма В гемифумарата соединения 1 по меньшей мере двумя из (i), (ii), (iii) и (iv).

В дополнительном варианте осуществления форма В гемифумарата соединения 1 характеризуется как форма В гемифумарата соединения 1 по меньшей мере тремя из (i), (ii), (iii) и (iv).

В еще одном дополнительном варианте осуществления форма В гемифумарата соединения 1 характеризуется как форма В гемифумарата соединения 1 всеми из (i), (ii), (iii) и (iv).

В другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей кристаллическую форму или кристаллическую солевую форму, описанные в настоящем документе, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания, нарушения или синдрома, опосредованного, по меньшей мере частично, путем модуляции активности протеинкиназы *in vivo*, включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, кристаллической формы или кристаллической солевой формы, описанной в настоящем документе, или фармацевтической композиции, описанной в настоящем документе.

В одном варианте осуществления этого аспекта заболевание, нарушение или синдром, опосредованные, по меньшей мере частично, модулированием активности протеинкиназы *in vivo*, представляет собой рак.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу ингибирования протеинкиназы, причем способ включает приведение протеинкиназы в контакт с кристаллической формой или кристаллической солевой формой, описанной в настоящем документе.

В одном варианте осуществления этого аспекта протеинкиназа представляет собой Ax1, Mer, c-Met, KDR или их комбинацию.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к способу получения формы В гемифумарата соединения 1, включающему приведение соединения 1 в контакт с фумаровой кислотой в органическом растворителе с образованием смеси и перемешиванием смеси.

В одном варианте осуществления этого аспекта органический растворитель представляет собой ацетон.

В другом варианте осуществления смесь перемешивают при температуре приблизительно 50°C.

В другом варианте осуществления смесь перемешивают в течение приблизительно 6 дней.

Кристаллические формы по настоящему изобретению.

Форма А соединения 1.

Форма А соединения 1 представляет собой, вероятно, термодинамически стабильную безводную/несольватированную форму соединения 1 при RT. Характеристика формы А соединения 1 представлена в настоящем документе с помощью XRPD, DSC, TGA, DVS и высокотемпературной микроскопии.

Паттерн XRPD для формы А соединения 1 представлен на фиг. 1, а перечень пиков этого паттерна представлен в табл. 1 ниже.

Таблица 1

Пики XRPD формы А соединения 1

2θ (°)	Межатомное расстояние (Å)	Интенсивность (%)
5,48±0,20	16,106±0,587	7
9,93±0,20	8,901±0,179	4
10,83±0,20	8,165±0,150	22
10,98±0,20	8,052±0,146	31
11,36±0,20	7,785±0,137	85
11,79±0,20	7,502±0,127	30
12,04±0,20	7,346±0,122	33
12,25±0,20	7,222±0,118	4
12,62±0,20	7,009±0,111	17
14,33±0,20	6,175±0,086	29
14,67±0,20	6,035±0,082	18
15,33±0,20	5,777±0,075	20
16,02±0,20	5,529±0,069	5
16,51±0,20	5,365±0,065	13
16,77±0,20	5,283±0,063	9
18,07±0,20	4,904±0,054	25
19,09±0,20	4,645±0,048	29
19,34±0,20	4,586±0,047	16

19,60±0,20	4,525±0,046	3
20,00±0,20	4,436±0,044	62
20,46±0,20	4,338±0,042	8
20,85±0,20	4,257±0,040	8
21,45±0,20	4,139±0,038	12
21,55±0,20	4,120±0,038	17
21,76±0,20	4,080±0,037	10
22,16±0,20	4,008±0,036	9
22,35±0,20	3,974±0,035	13
22,58±0,20	3,935±0,034	25
22,87±0,20	3,885±0,034	3
23,79±0,20	3,737±0,031	4
24,11±0,20	3,689±0,030	14
24,29±0,20	3,662±0,030	14
24,35±0,20	3,653±0,030	14
24,87±0,20	3,577±0,028	100
25,42±0,20	3,501±0,027	6
25,81±0,20	3,449±0,026	5
26,09±0,20	3,413±0,026	2
26,72±0,20	3,334±0,024	3
27,04±0,20	3,294±0,024	5
27,44±0,20	3,248±0,023	5
27,77±0,20	3,210±0,023	3
27,98±0,20	3,187±0,022	7
28,19±0,20	3,163±0,022	42
28,56±0,20	3,123±0,021	16

Паттерн XRPD для формы А соединения 1 был успешно проиндексирован, предполагая, что вещество состоит в основном или исключительно из одной кристаллической фазы. Объем элементарной ячейки соответствует безводному/несольватированному соединению 1.

Данные элементарной ячейки для формы А соединения 1

Тип Браве	С-центрический моноклинический
a [Å]	35.918
b [Å]	9.256
c [Å]	17.368
α [град.]	90
β [град.]	116.38
γ [град.]	90
Объем [Å ³ /ячейка]	5172.6
Хиральное содержание?	Не определено
Символ угасания	C 1 c 1
Пространственная(ые) группа(ы)	Cc (9). C2/c (15)

Термограммы DSC и TGA для формы А соединения 1 представлены на фиг. 2 и 3 соответственно. Ничтожно малую потерю массы отмечали с помощью TGA до вплоть 220°C, соответствующую безводному/несольватированному веществу. Резкая эндотерма при ~230°C (начало разложения) на термограмме DSC, вероятно, соответствует одновременному плавлению и разложению. Термограммы DSC для различных образцов формы А соединения 1 демонстрируют несогласованность в начальной температуре эндотермы. Изменчивость температур начала разложения эндотермы, вероятно, связана с сопутствующим разложением. Вследствие влияния разложения эти температуры начала разложения эндотермы не соответствуют фактическим точкам плавления.

Форму А соединения 1 дополнительно анализировали с помощью высокотемпературной микроскопии (фиг. 5A-5D). Наблюдения при нагревании согласуются с данными DSC и TGA, описанными в настоящем документе. Начало плавления с сопутствующим разложением отмечали при ~230°C, а изменение цвета наблюдали при ~231°C.

Ограниченную гигроскопичность формы А соединения 1 наблюдали с помощью DVS (фиг. 4). Вещество стабильно поглощало ~0,91 мас.% водяного пара при относительной влажности от 5 до 95%. Вся эта масса была потеряна при десорбции с очень небольшим гистерезисом. XRPD образца после DVS указывает на отсутствие изменений кристаллической формы.

Определение значений рКа и logP для формы А соединения 1 проводили с помощью Pion Inc./Sirius Analytical Instruments Ltd. Соответственно было определено, что форма А соединения 1 имеет рКа 5,43±0,4, нейтральный logP 4,50±0,5 и катионный logP 1,79±0,8.

Форма В соединения 1.

Форма В соединения 1 представляет собой сольват уксусной кислоты, полученный в результате эксперимента по диффузии пара в уксусной кислоте с диэтиловым эфиром.

Паттерн XRPD для формы В соединения 1 представлен на фиг. 6, а перечень пиков этого паттерна представлен в табл. 2 ниже.

Таблица 2

Пики XRPD формы В соединения 1

2θ (°)	Межатомное расстояние (Å)	Интенсивность (%)
4,76±0,20	18,536±0,778	52
9,58±0,20	9,227±0,192	51
10,49±0,20	8,430±0,160	21
10,97±0,20	8,060±0,147	13
11,27±0,20	7,847±0,139	94
12,10±0,20	7,308±0,120	63
13,26±0,20	6,671±0,100	27
13,52±0,20	6,546±0,096	21
14,52±0,20	6,096±0,084	61
15,15±0,20	5,845±0,077	37
15,42±0,20	5,743±0,074	13
16,69±0,20	5,306±0,063	28
17,29±0,20	5,124±0,059	23
17,92±0,20	4,946±0,055	13
18,34±0,20	4,834±0,052	15
19,05±0,20	4,654±0,048	76
19,25±0,20	4,608±0,047	32
19,48±0,20	4,554±0,046	25
20,04±0,20	4,426±0,044	49
20,59±0,20	4,309±0,041	18
20,90±0,20	4,247±0,040	17
21,39±0,20	4,151±0,038	31
21,84±0,20	4,066±0,037	18
22,25±0,20	3,991±0,035	8
22,68±0,20	3,917±0,034	17
22,84±0,20	3,890±0,034	25
23,12±0,20	3,844±0,033	22
23,32±0,20	3,811±0,032	46
23,60±0,20	3,767±0,031	24
24,03±0,20	3,701±0,030	17
24,79±0,20	3,589±0,029	11
25,32±0,20	3,515±0,027	100
25,65±0,20	3,471±0,027	13
25,88±0,20	3,441±0,026	10
26,50±0,20	3,361±0,025	7
26,79±0,20	3,326±0,024	10
27,25±0,20	3,270±0,024	14
28,55±0,20	3,124±0,021	52
29,49±0,20	3,026±0,020	22

Паттерн XRPD был успешно проиндексирован, и объем элементарной ячейки является достаточно большим для размещения сольватированного соединения 1.

Данные элементарной ячейки для формы В соединения 1

Тип Браве	Примитивный моноклинический
a [Å]	19,400
b [Å]	9,289
c [Å]	16,992
α [град.]	90
β [град.]	108,17
γ [град.]	90
Объем [Å ³ /ячейка]	2909,4
Хиральное содержание?	Ахиральный
Символ угасания	P 1 2 ₁ /c 1
Пространственная группа(ы)	P2 ₁ /c (14)

Спектр протонного NMR для формы В соединения 1 соответствует химической структуре соединения 1 с 1 молем уксусной кислоты на моль присутствующего API.

Термограмма TGA для формы В соединения 1 указывает на потерю массы ~11,2% между 92°C и 188°C (фиг. 7). Если предположить, что потеря массы соответствует исключительно потере уксусной кислоты, она составит примерно 1,1 моль/моль.

На основании данных TGA был проведен эксперимент по сушке формы В соединения 1 с помощью нагревания вещества при ~200°C в течение ~5 мин. Наблюдалось, что твердые вещества стали черными, что указывает на разложение при этих условиях.

Форма С соединения 1.

Форма С соединения 1 представляет собой сольват HFIPA, полученный в результате осаждения антирастворителем из HFIPA с помощью МТВЕ.

Паттерн XRPD для формы С соединения 1 представлен на фиг. 8, а перечень пиков этого паттерна представлен в табл. 3 ниже.

Таблица 3

Пики XRPD формы С соединения 1

2 θ (°)	Межатомное расстояние (Å)	Интенсивность (%)
3,89±0,20	22,667±1,164	32
4,63±0,20	19,085±0,825	47
7,95±0,20	11,115±0,279	51
9,31±0,20	9,495±0,204	20
10,54±0,20	8,386±0,159	23
10,87±0,20	8,131±0,149	36
11,14±0,20	7,934±0,142	35
11,31±0,20	7,820±0,138	39
11,49±0,20	7,698±0,134	45
11,75±0,20	7,528±0,128	28
12,22±0,20	7,239±0,118	84
12,96±0,20	6,826±0,105	35
13,59±0,20	6,512±0,095	25
13,84±0,20	6,392±0,092	35
14,01±0,20	6,315±0,090	28
14,62±0,20	6,054±0,082	65
14,79±0,20	5,984±0,080	32
15,46±0,20	5,727±0,074	27
15,86±0,20	5,583±0,070	21
16,07±0,20	5,512±0,068	24
16,61±0,20	5,333±0,064	49
16,73±0,20	5,294±0,063	52
16,88±0,20	5,248±0,062	44
17,64±0,20	5,024±0,057	100
18,13±0,20	4,889±0,053	24
18,73±0,20	4,734±0,050	69
19,10±0,20	4,642±0,048	51
19,42±0,20	4,567±0,047	88

19,75±0,20	4,490±0,045	93
20,09±0,20	4,417±0,044	54
20,47±0,20	4,335±0,042	44
21,00±0,20	4,227±0,040	38
21,65±0,20	4,102±0,037	51
21,95±0,20	4,045±0,036	48
22,47±0,20	3,953±0,035	36
23,11±0,20	3,846±0,033	41
23,46±0,20	3,789±0,032	53
23,77±0,20	3,740±0,031	52
24,84±0,20	3,581±0,028	31
25,17±0,20	3,535±0,028	73
26,14±0,20	3,406±0,026	21
26,48±0,20	3,364±0,025	19
26,88±0,20	3,314±0,024	17
27,72±0,20	3,216±0,023	23
28,35±0,20	3,145±0,022	18
28,70±0,20	3,108±0,021	49
28,96±0,20	3,081±0,021	34

Спектр протонного NMR формы С соединения 1 соответствует химической структуре соединения 1 и указывает на присутствие 0,6 моль HFPA и 0,05 моль MTBE на моль API.

Анализ TGA формы С соединения 1 демонстрирует на потерю массы ~13,8% между 75°C и 154°C (фиг. 9). Если предположить, что потеря массы соответствует потере HFPA, это эквивалентно примерно 0,5 моль/моль. Дополнительная стадия потери массы ~1,9% отмечается между 190°C и 220°C, возможно, вследствие начала разложения.

Форма D соединения 1.

Форма D соединения 1 представляет собой сольват MeOH, полученный в результате эксперимента по экстремному охлаждению в MeOH и в качестве второстепенного компонента смеси с формой А соединения 1 из суспензии в MeOH при температуре ниже окружающей среды.

Паттерн XRPD для формы D соединения 1 представлен на фиг. 10, а перечень пиков этого паттерна представлен в табл. 4 ниже.

Таблица 4

Пики XRPD формы D соединения 1

2θ (°)	Межатомное расстояние (Å)	Интенсивность (%)
5,08±0,20	17,369±0,683	4
5,43±0,20	16,269±0,599	5
7,00±0,20	12,617±0,360	10
9,62±0,20	9,183±0,190	7
10,21±0,20	8,659±0,169	100
10,90±0,20	8,111±0,148	4
12,31±0,20	7,183±0,116	7
13,66±0,20	6,478±0,094	5
14,06±0,20	6,295±0,089	10
14,70±0,20	6,022±0,082	2
15,35±0,20	5,768±0,075	19
16,06±0,20	5,514±0,068	2
16,39±0,20	5,403±0,065	4
17,89±0,20	4,954±0,055	5
18,17±0,20	4,878±0,053	10
18,35±0,20	4,831±0,052	23
18,53±0,20	4,785±0,051	9
18,80±0,20	4,716±0,050	5
18,96±0,20	4,678±0,049	4
19,15±0,20	4,631±0,048	3
19,50±0,20	4,549±0,046	5
20,09±0,20	4,416±0,044	4
20,37±0,20	4,357±0,042	5
20,58±0,20	4,312±0,041	9
20,93±0,20	4,241±0,040	30

21,31±0,20	4,166±0,039	22
21,79±0,20	4,075±0,037	10
21,97±0,20	4,043±0,036	11
22,30±0,20	3,983±0,035	8
22,91±0,20	3,878±0,033	7
23,12±0,20	3,844±0,033	6
23,26±0,20	3,822±0,032	6
23,62±0,20	3,763±0,031	13
23,93±0,20	3,716±0,031	3
24,37±0,20	3,649±0,029	18
24,77±0,20	3,592±0,029	6
24,99±0,20	3,560±0,028	15
25,39±0,20	3,506±0,027	14
25,96±0,20	3,430±0,026	10
26,62±0,20	3,346±0,025	9
27,10±0,20	3,287±0,024	8
27,53±0,20	3,238±0,023	5
28,05±0,20	3,178±0,022	10
28,38±0,20	3,143±0,022	9
28,78±0,20	3,100±0,021	6
29,09±0,20	3,068±0,021	4
29,38±0,20	3,038±0,020	3
29,64±0,20	3,011±0,020	4

Паттерн XRPD был успешно проиндексирован, и объем элементарной ячейки может вместить сольватированное соединение 1 с до 3 молями MeOH.

Данные элементарной ячейки для формы D соединения 1

Тип Браве	Элементарный моноклинный
a [Å]	5,034
b [Å]	18,352
c [Å]	34,622
α (град.)	90
β [град.]	92,14
γ [град.]	90
Объем [Å ³ /ячейка]	3196,3
Хиральное содержание?	Ахиральный
Символ угасания	P 1 2 ₁ /n 1
Пространственная(ые) группа(ы)	P2 ₁ /n (14)

Спектр протонного NMR для формы D соединения 1 соответствует химической структуре соединения 1 с 2 молями MeOH, присутствующими на моль API.

Анализ TGA формы D соединения 1 указывает на то, что вещество легко десольватируется при нагревании, теряя ~13,5 мас.% между 38 и 130°C (фиг. 11). Эта потеря массы будет эквивалентна ~2,6 молям MeOH, большему количеству чем 2 моля, обнаруженным с помощью протонного NMR. Следовательно, потеря массы, определенная с помощью TGA, может быть связана с потерей MeOH и дополнительных летучих веществ, таких как вода.

Форму D соединения 1 сушили в вакууме при ~80-81°C в течение 1 дня, что привело к превращению в аморфное вещество с несколькими небольшими пиками, определенными с помощью XRPD.

Форма E соединения 1.

Форма E соединения 1 представляет собой сольват THF, полученный в результате эксперимента по экстремному охлаждению в THF и в результате эксперимента по экстремному осаждению из смеси THF/вода с гептаном. Следует отметить, что твердые вещества, собранные в эксперименте с экстремным охлаждением, были белыми, в то время как почти все другие формы соединения 1 имели такой цвет, как желто-коричневый, коричневый или ржавый.

Паттерн XRPD для формы E соединения 1 представлен на фиг. 12, а перечень пиков этого паттерна представлен в табл. 5 ниже.

Пики XRPD формы E соединения 1

2 θ (°)	Межатомное расстояние (Å)	Интенсивность (%)
5,16±0,20	17,123±0,664	9
6,13±0,20	14,403±0,469	12
9,77±0,20	9,043±0,185	7
10,37±0,20	8,520±0,164	6
10,82±0,20	8,172±0,151	17
11,69±0,20	7,564±0,129	5
13,73±0,20	6,443±0,093	5
14,34±0,20	6,173±0,086	4
14,79±0,20	5,986±0,081	5
15,47±0,20	5,725±0,074	8
15,79±0,20	5,607±0,071	6
16,33±0,20	5,423±0,066	8
16,64±0,20	5,322±0,064	13
16,82±0,20	5,265±0,062	18
17,60±0,20	5,034±0,057	5
17,89±0,20	4,955±0,055	8
18,16±0,20	4,882±0,053	7
18,72±0,20	4,736±0,050	37
19,09±0,20	4,645±0,048	13
19,59±0,20	4,529±0,046	5
20,65±0,20	4,298±0,041	6
21,73±0,20	4,087±0,037	100
22,10±0,20	4,019±0,036	14
22,72±0,20	3,910±0,034	7
23,23±0,20	3,825±0,032	5
23,54±0,20	3,777±0,032	6
23,79±0,20	3,737±0,031	6
24,78±0,20	3,591±0,029	5
25,13±0,20	3,541±0,028	4
26,37±0,20	3,377±0,025	3
26,91±0,20	3,310±0,024	4
29,12±0,20	3,064±0,021	6
29,95±0,20	2,981±0,019	9

Спектр протонного NMR соответствует химической структуре соединения 1 с 0,7 молями THF, присутствующими на моль API.

Термограмма TGA демонстрирует на потерю массы ~8,2% между 60 и 130°C (фиг. 13). Если предположить, что THF является единственным летучим веществом, эта потеря веса соответствует ~0,7 моль/моль, что согласуется со спектром протонного NMR.

На основании этих данных форму E соединения 1 сушили в вакууме при ~77°C в течение 1 дня, что привело к превращению в новое неупорядоченное вещество, обозначенное как форма M соединения 1.

Форма F соединения 1.

Форма F соединения 1 представляет собой сольват хлороформа (~0,7 моль хлороформа), полученный в результате медленного испарения из хлороформа и из суспензии при RT в хлороформе (смесь с формой L соединения 1).

Паттерн XRPD для формы F соединения 1 представлен на фиг. 14, а перечень пиков этого паттерна представлен в табл. 6 ниже.

Таблица 6

Пики XRPD формы F соединения 1

2 θ (°)	Межатомное расстояние (Å)	Интенсивность (%)
5,85±0,20	15,090±0,515	57
7,44±0,20	11,876±0,319	22
8,56±0,20	10,326±0,241	21
10,95±0,20	8,071±0,147	45
11,75±0,20	7,524±0,128	20
12,28±0,20	7,202±0,117	16

13,65±0,20	6,480±0,094	36
14,48±0,20	6,112±0,084	21
14,94±0,20	5,924±0,079	17
15,61±0,20	5,673±0,072	40
16,27±0,20	5,443±0,066	21
16,68±0,20	5,310±0,063	72
17,84±0,20	4,968±0,055	61
18,39±0,20	4,820±0,052	39
19,25±0,20	4,606±0,047	45
19,52±0,20	4,544±0,046	19
20,30±0,20	4,371±0,043	31
21,62±0,20	4,106±0,038	24
22,07±0,20	4,024±0,036	72
22,83±0,20	3,892±0,034	46
23,58±0,20	3,770±0,032	100
24,33±0,20	3,655±0,030	16
25,93±0,20	3,434±0,026	31
26,20±0,20	3,399±0,025	14
26,48±0,20	3,364±0,025	15
27,79±0,20	3,208±0,023	81

Спектр протонного NMR для формы F соединения 1 соответствует химической структуре соединения 1 с 0,7 молями хлороформа на моль присутствующего API.

Термограмма TGA для формы F соединения 1 показывает потерю массы ~14,4% между 77°C до 178°C, что эквивалентно потере 0,7 моль/моль хлороформа, если это единственное летучее вещество (фиг. 15).

На основании данных TGA был проведен эксперимент по сушке, в котором форму F соединения 1 нагревали при ~175°C в течение ~13 мин. Вещество полностью превращалось в новое вещество, обозначенное как форма K соединения 1. Следует отметить, что во время эксперимента по нагреванию наблюдали изменение цвета до желтого и коричневого.

Форма G соединения 1.

Аналогично форме F соединения 1, форма G соединения 1 также является сольватом хлороформа (~1 моль хлороформа), который образуется в результате осаждения из хлороформа при температуре ниже комнатной.

Паттерн XRPD для формы G соединения 1 представлен на фиг. 16, а перечень пиков этого паттерна представлен в табл. 7 ниже.

Таблица 7

Пики XRPD формы G соединения 1

2θ (°)	Межатомное расстояние (Å)	Интенсивность (%)
4,72±0,20	18,724±0,794	37
6,71±0,20	13,153±0,391	17
9,47±0,20	9,330±0,197	11
11,51±0,20	7,684±0,133	42
11,84±0,20	7,468±0,126	14
13,04±0,20	6,782±0,104	8
14,40±0,20	6,148±0,085	9
15,12±0,20	5,853±0,077	9
16,03±0,20	5,526±0,069	19
16,28±0,20	5,439±0,066	31
16,51±0,20	5,365±0,065	27
17,04±0,20	5,199±0,061	32
17,85±0,20	4,966±0,055	31
18,04±0,20	4,914±0,054	38
18,73±0,20	4,733±0,050	15
19,29±0,20	4,598±0,047	25
19,49±0,20	4,551±0,046	26
19,73±0,20	4,495±0,045	38
20,72±0,20	4,284±0,041	55
21,10±0,20	4,207±0,039	15
22,61±0,20	3,930±0,034	100

23,16±0,20	3,838±0,033	20
24,10±0,20	3,689±0,030	19
25,49±0,20	3,492±0,027	13
26,47±0,20	3,365±0,025	48
27,25±0,20	3,270±0,024	18
27,84±0,20	3,202±0,023	12

Спектр протонного NMR для формы F соединения 1 соответствует химической структуре соединения 1 с 0,9 молями/моль присутствующего хлороформа.

Термограмма TGA для формы G соединения 1, как показано на фиг. 17, демонстрирует потерю массы ~20,8% между 40 и 165°C. Предполагая, что хлороформ является единственным летучим веществом, это эквивалентно ~1,2 молям, что несколько выше, чем 0,9 моль, обнаруженные с помощью протонного NMR. Это может указывать на небольшое количество дополнительных летучих веществ, таких как вода, или частичное высыхание материала перед анализом NMR. Следует отметить, что потеря массы, определенная с помощью TGA, для формы G соединения 1 начинается при более низкой температуре, чем потеря массы для формы F соединения 1 (40 и 77°C), что указывает на возможность частичной сушки в условиях окружающей среды.

Образец формы G соединения 1 нагревали при ~175°C в течение ~10 мин аналогично условиям сушки для формы F соединения 1. Этот эксперимент приводил к преобразованию в такую же форму, форму K соединения 1.

Форма H соединения 1.

Форма H соединения 1 представляет собой вероятный сольват DCM, который образовался в результате воздействия пара на аморфное соединение 1 с использованием DCM.

Паттерн XRPD для формы H соединения 1 представлен на фиг. 18, а перечень пиков этого паттерна представлен в табл. 8 ниже.

Таблица 8

Пики XRPD формы H соединения 1

2θ (°)	Межатомное расстояние (Å)	Интенсивность (%)
6,30±0,20	14,027±0,445	23
10,79±0,20	8,196±0,152	44
11,42±0,20	7,743±0,135	37
11,73±0,20	7,536±0,128	15
12,63±0,20	7,005±0,110	19
14,01±0,20	6,316±0,090	18
14,29±0,20	6,193±0,086	11
14,67±0,20	6,034±0,082	14
15,74±0,20	5,625±0,071	20
16,41±0,20	5,396±0,065	22
17,23±0,20	5,143±0,059	23
17,52±0,20	5,057±0,057	34
18,01±0,20	4,921±0,054	49
18,31±0,20	4,841±0,052	20
18,56±0,20	4,777±0,051	22
19,04±0,20	4,658±0,048	100
19,67±0,20	4,510±0,045	71
19,80±0,20	4,480±0,045	85
20,32±0,20	4,367±0,043	26
20,72±0,20	4,283±0,041	34
21,53±0,20	4,123±0,038	27
21,69±0,20	4,095±0,037	41
21,95±0,20	4,047±0,036	52
22,47±0,20	3,954±0,035	30
23,14±0,20	3,841±0,033	64
23,53±0,20	3,777±0,032	96
24,33±0,20	3,656±0,030	53
24,84±0,20	3,581±0,028	25
25,13±0,20	3,541±0,028	48
25,38±0,20	3,506±0,027	68
25,69±0,20	3,464±0,027	24
26,75±0,20	3,330±0,024	22

27,48±0,20	3,243±0,023	65
28,19±0,20	3,163±0,022	34
28,70±0,20	3,108±0,021	33
29,09±0,20	3,068±0,021	23
29,60±0,20	3,015±0,020	36

Паттерн XRPD был успешно проиндексирован, и объем элементарной ячейки может вместить соединение 1 с до 1 молекул DCM.

Данные элементарной ячейки для формы Н соединения 1

Тип Браве	Элементарный моноклинный
a [Å]	5,718
b [Å]	32,737
c [Å]	15,491
α [град.]	90
β [град.]	91,46
γ [град.]	90
Объем [Å ³ /ячейка]	2898,8
Хиральное содержание?	Ахиральный
Символ угасания	P 1 2 ₁ /n 1
Пространственная(ые) группа(ы)	P2 ₁ /n (14)

Первоначально образец анализировали с использованием XRPD, смоченного растворителем. Твердые вещества сушили на воздухе в условиях окружающей среды в течение ~2 ч с удалением остаточного растворителя, который может нарушать определение характеристик; однако вещество частично десольватировалось, превращаясь в неупорядоченное вещество с пиками, аналогичными смеси формы Н соединения 1 и формы А соединения 1. Следовательно, форма Н соединения 1 проявляет слабую физическую стабильность в условиях окружающей среды и не была дополнительно охарактеризована.

Форма К соединения 1.

Форма К соединения 1 состоит из безводного/несольватированного соединения 1 и была получена в результате сушки двух различных сольватов хлороформа, формы F и G соединения 1, при ~175°C.

Паттерн XRPD для формы К соединения 1 представлен на фиг. 19, а перечень пиков этого паттерна представлен в табл. 9 ниже.

Таблица 9

Пики XRPD формы К соединения 1

2θ (°)	Межатомное расстояние (Å)	Интенсивность (%)
5,73±0,20	15,398±0,537	35
6,39±0,20	13,811±0,431	32
8,10±0,20	10,912±0,269	38
11,53±0,20	7,668±0,133	100
11,78±0,20	7,506±0,127	31
12,83±0,20	6,896±0,107	28
14,36±0,20	6,164±0,085	50
15,56±0,20	5,689±0,073	53
16,25±0,20	5,449±0,067	38
17,42±0,20	5,086±0,058	82
18,17±0,20	4,878±0,053	36
19,07±0,20	4,649±0,048	28
19,70±0,20	4,502±0,045	71
19,89±0,20	4,460±0,044	95
20,53±0,20	4,322±0,042	66
21,11±0,20	4,205±0,039	32
21,55±0,20	4,121±0,038	34
22,34±0,20	3,977±0,035	24
22,50±0,20	3,948±0,035	24
23,24±0,20	3,825±0,032	42
23,76±0,20	3,742±0,031	24
24,50±0,20	3,630±0,029	42
25,94±0,20	3,432±0,026	37

26,42±0,20	3,371±0,025	43
27,76±0,20	3,211±0,023	29
28,28±0,20	3,153±0,022	34

Спектр протонного NMR для формы К соединения 1 соответствует химической структуре соединения 1 и не демонстрирует признаков разложения (обнаружено незначительное количество хлороформа).

Термограммы DSC и TGA для формы К соединения 1 представлены на фиг. 20 и 21 соответственно. Ничтожно малую потерю массы отмечали с помощью TGA до вплоть 180°C, соответствующую безводному/несольватированному веществу. Эндотерма при ~220°C (начало разложения), определенная с помощью DSC, вероятно, соответствует одновременному плавлению и разложению.

Форма О соединения 1.

Форма О соединения 1 является вероятным сольватом TFE соединения 1, который получали в результате одного или нескольких экспериментов с использованием солевого фильтра в системах растворителей, содержащих TFE.

Паттерн XRPD для формы О соединения 1 представлен на фиг. 22, а перечень пиков этого паттерна представлен в табл. 10 ниже.

Таблица 10

Пики XRPD формы О соединения 1

2θ (°)	Межатомное расстояние (Å)	Интенсивность (%)
6,10±0,20	14,467±0,474	24
9,01±0,20	9,809±0,217	16
9,83±0,20	8,991±0,182	8
10,68±0,20	8,277±0,155	20
11,12±0,20	7,953±0,143	20
11,33±0,20	7,806±0,137	37
12,25±0,20	7,221±0,117	33
12,99±0,20	6,810±0,104	18
13,93±0,20	6,351±0,091	38
14,51±0,20	6,099±0,084	44
14,92±0,20	5,932±0,079	41
15,55±0,20	5,694±0,073	8
15,79±0,20	5,607±0,071	10
17,14±0,20	5,170±0,060	12
17,43±0,20	5,083±0,058	74
17,58±0,20	5,042±0,057	41
18,15±0,20	4,885±0,053	11
18,42±0,20	4,812±0,052	7
19,35±0,20	4,583±0,047	100
19,77±0,20	4,486±0,045	34
20,24±0,20	4,385±0,043	57
20,71±0,20	4,286±0,041	22
20,90±0,20	4,246±0,040	25
21,49±0,20	4,131±0,038	25
21,68±0,20	4,096±0,037	25
22,04±0,20	4,030±0,036	17
22,36±0,20	3,973±0,035	56
22,78±0,20	3,900±0,034	23
23,37±0,20	3,803±0,032	27
23,96±0,20	3,711±0,031	92
24,39±0,20	3,647±0,029	54
24,92±0,20	3,570±0,028	11
25,62±0,20	3,474±0,027	9
26,20±0,20	3,398±0,025	16
26,64±0,20	3,343±0,025	8
26,93±0,20	3,308±0,024	6
27,32±0,20	3,262±0,023	9
27,68±0,20	3,221±0,023	35
27,96±0,20	3,189±0,022	12
28,26±0,20	3,156±0,022	11

28,60±0,20	3,118±0,021	22
28,81±0,20	3,096±0,021	11

Паттерн XRPD был успешно проиндексирован, и объем элементарной ячейки мог вместить соединение 1 с до 1 молекул TFE. Вещество дополнительно не характеризовали.

Данные элементарной ячейки для формы O соединения 1

Тип Браве	Триклинический
a [Å]	10,079
b [Å]	10,592
c [Å]	14,589
α (град.)	98,17
β [град.]	90,51
γ [град.]	103,21
Объем [Å ³ /ячейка]	1 499,5
Хиральное содержание?	Не определено
Символ угасания	P-
Пространственная(ые) группа(ы)	P1 (1). PГ(2)

Форма P соединения 1.

Форма P соединения 1 является вероятным гидратом соединения 1, который наблюдали только в виде смеси с незначительным количеством формы A соединения 1.

Паттерн XRPD для формы P соединения 1 представлен на фиг. 22, а перечень пиков этого паттерна представлен в табл. 11 ниже.

Таблица 11

Пики XRPD формы P соединения 1

2θ (°)	Межатомное расстояние (Å)	Интенсивность (%)
5,99±0,20	14,745±0,492	8
8,78±0,20	10,063±0,229	5
9,40±0,20	9,404±0,200	5
10,12±0,20	8,738±0,172	8
11,99±0,20	7,376±0,123	64
14,61±0,20	6,058±0,082	30
14,87±0,20	5,953±0,080	41
15,61±0,20	5,674±0,072	7
15,98±0,20	5,542±0,069	10
16,32±0,20	5,428±0,066	22
16,62±0,20	5,330±0,064	4
17,56±0,20	5,047±0,057	10
17,62±0,20	5,030±0,057	10
17,84±0,20	4,967±0,055	4
18,05±0,20	4,910±0,054	4
18,43±0,20	4,810±0,052	10
18,88±0,20	4,695±0,049	12
19,22±0,20	4,614±0,048	12
19,72±0,20	4,499±0,045	15
19,85±0,20	4,469±0,045	22
20,32±0,20	4,367±0,043	6
20,91±0,20	4,246±0,040	100
21,67±0,20	4,097±0,037	30
22,04±0,20	4,029±0,036	47
22,39±0,20	3,967±0,035	11
22,93±0,20	3,875±0,033	38
23,46±0,20	3,789±0,032	8
23,71±0,20	3,749±0,031	8
23,98±0,20	3,708±0,030	7
24,11±0,20	3,688±0,030	10
24,43±0,20	3,640±0,029	15
24,84±0,20	3,581±0,028	6
25,74±0,20	3,459±0,026	6
26,39±0,20	3,374±0,025	15

26,64±0,20	3,344±0,025	18
26,85±0,20	3,318±0,024	39
27,77±0,20	3,210±0,023	17
28,74±0,20	3,104±0,021	5
29,26±0,20	3,049±0,020	7
29,55±0,20	3,020±0,020	15
30,07±0,20	2,970±0,019	17

Несмотря на существование в виде смеси, паттерн XRPD для формы Р соединения 1 был успешно индексирован. Пики при 11,36, 14,35 и 28,18° не согласуются с индексирующим раствором и связаны с формой А соединения 1. Объем элементарной ячейки на молекулу больше, чем у формы А соединения 1, и потенциально может вместить больше до вплоть 2 молей/моль воды.

Данные элементарной ячейки для формы Р соединения 1

Тип Браве	Примитивный моноклинический
a [Å]	6,152
b [Å]	23,805
c [Å]	18,961
α (град.)	90
β (град.)	97,82
γ (град.)	90
Объем [Å ³ /ячейка]	2 751,0
Хиральное содержание?	Ахиральный
Символ угасания	P 1 2 ₁ /n 1
Пространственная группа(ы)	P2 ₁ /n(14)

Спектр протонного NMR смеси соответствует химической структуре соединения 1 с незначительным присутствием THF.

Термограмма DSC показана на фиг. 24. Небольшие перекрывающиеся широкие эндотермы наблюдаются при 90 и 109°C, что соответствует дегидратации. Никаких других термических явлений, таких как перекристаллизация или плавление, после этих событий не наблюдается, что свидетельствует о потере кристалличности после дегидратации.

Форма Q соединения 1.

Форма Q соединения 1 была охарактеризована с помощью XRPD, DSC, TGA и SEM (не изображено на фигурах).

Паттерн XRPD для формы Q соединения 1 представлен на фиг. 25, а перечень пиков этого паттерна представлен в табл. 12 ниже.

Таблица 12

Пики XRPD формы Q соединения 1

2θ (°)	Межатомное расстояние (Å)	Интенсивность (%)
6,11±0,20	14,454±0,473	18
8,61±0,20	10,266±0,238	15
9,06±0,20	9,755±0,215	48
9,74±0,20	9,071±0,186	21
10,64±0,20	8,305±0,156	45
10,89±0,20	8,117±0,149	15
11,24±0,20	7,869±0,140	25
11,33±0,20	7,803±0,137	25
12,06±0,20	7,331±0,121	8
12,24±0,20	7,223±0,118	10
12,91±0,20	6,852±0,106	12
13,82±0,20	6,401±0,092	21
14,46±0,20	6,120±0,084	42
14,83±0,20	5,969±0,080	23
15,69±0,20	5,645±0,072	8
15,76±0,20	5,619±0,071	8
16,07±0,20	5,510±0,068	7
17,05±0,20	5,195±0,060	10

17,31±0,20	5,118±0,059	62
17,40±0,20	5,092±0,058	69
17,78±0,20	4,985±0,056	8
18,16±0,20	4,881±0,053	18
18,42±0,20	4,813±0,052	6
18,88±0,20	4,697±0,049	8
19,08±0,20	4,647±0,048	20
19,28±0,20	4,601±0,047	100
19,56±0,20	4,535±0,046	69
19,84±0,20	4,471±0,045	8
20,07±0,20	4,420±0,044	58
20,70±0,20	4,287±0,041	10
21,04±0,20	4,220±0,040	14
21,38±0,20	4,153±0,038	30
21,59±0,20	4,112±0,038	8
21,91±0,20	4,054±0,037	29
22,18±0,20	4,004±0,036	17
22,30±0,20	3,984±0,035	20
22,58±0,20	3,934±0,034	50
22,78±0,20	3,900±0,034	11
23,04±0,20	3,856±0,033	11
23,23±0,20	3,826±0,032	34
23,50±0,20	3,783±0,032	7
23,81±0,20	3,734±0,031	55
24,01±0,20	3,703±0,030	13
24,32±0,20	3,657±0,030	87
24,86±0,20	3,579±0,028	10
25,43±0,20	3,500±0,027	8
25,80±0,20	3,450±0,026	5
26,05±0,20	3,417±0,026	10
26,20±0,20	3,398±0,025	10
26,69±0,20	3,337±0,025	16
27,02±0,20	3,297±0,024	8
27,44±0,20	3,247±0,023	10
27,63±0,20	3,225±0,023	38
27,99±0,20	3,185±0,022	22
28,48±0,20	3,131±0,022	14
28,75±0,20	3,103±0,021	16
29,17±0,20	3,059±0,021	17
29,36±0,20	3,040±0,020	20

Паттерн XRPD для формы Q соединения 1 был успешно индексирован с помощью элементарной ячейки, которая является изоструктурной сольвату 2,2,2-трифторэтанола (TFE), форме O соединения 1.

Данные элементарной ячейки для формы Q соединения 1

Тип Браве	Триклинический
a [Å]	10.044
b [Å]	10.691
c [Å]	14.626
α (град.)	98,58
β [град.]	91.18
γ [град.]	103,65
Объем [Å ³ /ячейка]	1,506.5
Хиральное содержание?	Не определено
Символ угасания	P-
Пространственная(ые) группа(ы)	P1 (1), PΓ(2)

DSC (фиг. 26) продемонстрировала небольшой неглубокий пик, за которым следует широкий пик, который совпадает с потерей массы при термогравиметрическом анализе, и конечную резкую эндотерму с началом ~194-195°C.

Потеря массы TGA, которая соответствовала широкой эндотерме в DSC, составляла приблизительно ~11-12% (фиг. 27).

Изображения, полученные с помощью сканирующей электронной микроскопии, были получены для двух образцов формы Q соединения 1 при увеличении 100-5000×. Первый образец содержал агломераты размером более 200 мкм, которые состоят из хлопьев размером менее 20 мкм. Второй образец состоял из лопастей длиной не менее 50 мкм и шириной не более 5 мкм.

Форма А fumarата соединения 1.

Форму А fumarата соединения 1 получали из суспензии при повышенной температуре, состоящей из ацетона, fumarовой кислоты и свободного основания соединения 1. Суспензию при повышенной температуре перемешивали в течение 4 дней, а затем добавляли суспензию при комнатной температуре в течение дополнительного дня.

Паттерн XRPD для формы А fumarата соединения 1 представлен на фиг. 28.

Форма В гемифumarата соединения 1.

Форма В гемифumarата соединения 1 представляет собой безводную соль соединения 1. Форма физически стабильна при 40°C и 75% RH в течение 15 дней, и диспропорционирование не было заметным ни в ацетоне, ни в воде. Кроме того, форма не является гигроскопичной по данным анализа DVS. По данным DSC и высокотемпературной микроскопии форма В гемифumarата соединения 1 демонстрирует начало плавления при температуре приблизительно 225°C, что выше по сравнению с другими кристаллическими солями, идентифицированными в этом исследовании.

Форма В гемифumarата соединения 1 была получена с помощью способа, описанного ниже.

Соединение 1 (199,0 мг) комбинировали с 2 молярными эквивалентами fumarовой кислоты (88,8 мг). Смесь суспендировали в 10 мл ацетона при ~50°C. К суспензии добавляли лопатку, наполненную семенами формы В гемифumarата соединения 1. Через 6 дней при ~50°C бледно-розовые твердые вещества собирали с помощью вакуумной фильтрации и сушили на фильтровальной бумаге на воздухе при пониженном давлении в течение примерно 5 мин.

Паттерн XRPD для формы В гемифumarата соединения 1 представлен на фиг. 29, а перечень пиков этого паттерна представлен в табл. 13 ниже.

Таблица 13

Пики XRPD формы В гемифumarата соединения 1

2θ (°)	Межатомное расстояние (Å)	Интенсивность (%)
7,55±0,20	11,702±0,310	14
7,92±0,20	11,158±0,281	5
9,08±0,20	9,732±0,214	84
9,40±0,20	9,397±0,199	11
10,81±0,20	8,179±0,151	38
11,18±0,20	7,909±0,141	8
13,24±0,20	6,681±0,100	12
13,35±0,20	6,627±0,099	8
14,47±0,20	6,114±0,084	4
14,90±0,20	5,942±0,079	5
15,14±0,20	5,846±0,077	6
15,89±0,20	5,573±0,070	13
16,64±0,20	5,325±0,064	4
16,95±0,20	5,227±0,061	63
17,14±0,20	5,168±0,060	20
17,29±0,20	5,124±0,059	21
17,44±0,20	5,080±0,058	35
17,79±0,20	4,982±0,056	5
18,24±0,20	4,860±0,053	20
18,34±0,20	4,834±0,052	17
19,16±0,20	4,629±0,048	74
19,91±0,20	4,456±0,044	10
20,19±0,20	4,395±0,043	11
20,42±0,20	4,346±0,042	9
20,70±0,20	4,287±0,041	20
21,16±0,20	4,196±0,039	8
21,74±0,20	4,085±0,037	10
22,29±0,20	3,986±0,035	28
22,48±0,20	3,952±0,035	26

22,75±0,20	3,905±0,034	16
23,82±0,20	3,733±0,031	25
24,37±0,20	3,650±0,030	48
24,97±0,20	3,563±0,028	4
25,17±0,20	3,535±0,028	7
25,69±0,20	3,465±0,027	6
26,34±0,20	3,380±0,025	100
26,75±0,20	3,330±0,024	7
27,05±0,20	3,294±0,024	49
27,35±0,20	3,258±0,023	8
27,50±0,20	3,241±0,023	6
27,88±0,20	3,198±0,022	16

Паттерн XRPD формы В гемифумарата соединения 1 был успешно индексирован, что указывает на то, что вещество состоит из одной кристаллической фазы. Оно имеет триклинную элементарную ячейку, содержащую две молекулы соединения 1 и одну молекулу фумаровой кислоты. Объем формульной единицы, рассчитанный на основе индексированного раствора, соответствует безводной форме.

Данные элементарной ячейки для формы В гемифумарата соединения 1

Тип Браве	Триклинический
a [Å]	10,711
b [Å]	11,401
c [Å]	12,626
α [град.]	86,78
β [град.]	67,95
γ [град.]	77,89
Объем [Å ³ /ячейка]	1 396,8
Хиральное содержание?	Не определено
Символ угасания	P-
Пространственная(ые) группа(ы)	P1 (1), P1̄ (2)

Спектры ¹H NMR согласуются с химической структурой соединения 1. На основании интегрирования пиков присутствует примерно 0,5 моль фумаровой кислоты на моль соединения 1, что соответствует соли гемифумарата соединения 1. Также заметно ничтожно малое количество остаточного ацетона.

Кривая термограммы TGA (фиг. 31) изображает ничтожно малую потерю массы до разложения. Кривая термограммы DSC (фиг. 30) демонстрирует одну эндотерму с началом ~225°C (132,6 Дж/г).

Высокотемпературные микрофотографии (фиг. 33A-33D) для формы В гемифумарата соединения 1 подтверждают, что это явление происходит как плавление с одновременным разложением.

Изотерма DVS (фиг. 32) указывает на то, что форма не является гигроскопичной. Форма В гемифумарата соединения 1 приобретает/теряет менее чем 0,2% массы в ходе эксперимента по сорбции/десорбции без гистерезиса.

Вещество, извлеченное в результате эксперимента, осталось неизменным и было идентифицировано как форма В гемифумарата соединения 1 с помощью XRPD.

Была исследована физическая стабильность формы В гемифумарата. Форму В гемифумарата соединения 1 суспендировали в воде в условиях окружающей среды в течение примерно 24 ч. В отдельном эксперименте вещество многократно промывали ацетоном. Оба извлеченных вещества идентифицировали с помощью анализа XRPD как форму В гемифумарата соединения 1, что указывает на то, что эти условия не вызвали диспропорционирования соли. Кроме того, вещество, подвергнутое воздействию 75% RH/40°C в течение примерно 2 недель, не изменилось, как было определено с помощью XRPD.

Форму В гемифумарата соединения 1 успешно воспроизводили в лабораторном масштабе 200 и 1 г. Это предполагает, что форма В гемифумарата соединения 1 может быть получена относительно легко и воспроизводимо.

HCl-форма А соединения 1.

HCl-форму А соединения 1 получали с помощью суспендирования соединения 1 и HCl в TGF при комнатной температуре.

Паттерн XRPD для HCl-формы А соединения 1 представлен на фиг. 34, а перечень пиков этого паттерна представлен в табл. 14 ниже.

Пики XRPD формы А соли HCl соединения 1

2 θ (°)	Межатомное расстояние (Å)	Интенсивность (%)
5,19±0,20	17,007±0,655	55
8,17±0,20	10,809±0,264	26
9,84±0,20	8,980±0,182	27
10,10±0,20	8,749±0,173	8
10,42±0,20	8,480±0,162	22
11,07±0,20	7,986±0,144	9
12,52±0,20	7,064±0,112	12
12,76±0,20	6,934±0,108	17
12,98±0,20	6,817±0,105	25
13,49±0,20	6,560±0,097	10
13,69±0,20	6,463±0,094	13
13,89±0,20	6,372±0,091	21
14,31±0,20	6,185±0,086	25
14,84±0,20	5,966±0,080	10
15,12±0,20	5,856±0,077	6
15,68±0,20	5,647±0,072	11
16,34±0,20	5,420±0,066	7
16,68±0,20	5,310±0,063	10
17,08±0,20	5,188±0,060	5
17,47±0,20	5,072±0,058	24
17,96±0,20	4,936±0,055	26
18,49±0,20	4,794±0,051	10
19,23±0,20	4,613±0,048	31
19,78±0,20	4,484±0,045	28
20,31±0,20	4,369±0,043	14
20,91±0,20	4,244±0,040	18
21,16±0,20	4,196±0,039	22
21,42±0,20	4,145±0,038	44
22,10±0,20	4,019±0,036	45
22,81±0,20	3,896±0,034	100
23,18±0,20	3,835±0,033	38
23,89±0,20	3,722±0,031	11
24,39±0,20	3,646±0,029	36
25,20±0,20	3,532±0,028	7
25,87±0,20	3,441±0,026	8
26,34±0,20	3,380±0,025	48
27,06±0,20	3,293±0,024	14
27,59±0,20	3,230±0,023	9
28,07±0,20	3,176±0,022	10

Паттерн XRPD формы А соединения 1 HCl был успешно индексирован.

Данные элементарных ячеек для формы А соединения 1

Тип Браве	Элементарный моноклинный
a [Å]	10.803
b [Å]	9.043
c [Å]	33.901
α [град.]	90
β [град.]	91.90
γ [град.]	90
Объем [Å ³ /ячейка]	3 310.0
Хиральное содержание?	Ахиральный
Символ угасания	P 1 2 ₁ /c 1
Пространственная(ые) группа(ы)	P2 ₁ /c (14)

НCl-форма В соединения 1.

НCl-форму В соединения 1 получали с помощью суспендирования соединения 1 и НCl в хлороформе при повышенной температуре.

Паттерн XRPD для НCl-формы В соединения 1 представлен на фиг. 35, а перечень пиков этого паттерна представлен в табл. 15 ниже.

Таблица 15

Пики XRPD формы В соли НCl соединения 1

2 θ (°)	Межатомное расстояние (Å)	Интенсивность (%)
8,20±0,20	10,772±0,262	9
9,72±0,20	9,094±0,187	15
9,81±0,20	9,006±0,183	18
10,04±0,20	8,804±0,175	5
10,56±0,20	8,374±0,158	9
12,52±0,20	7,065±0,112	9
12,97±0,20	6,823±0,105	20
13,32±0,20	6,640±0,099	11
13,48±0,20	6,565±0,097	6
13,81±0,20	6,408±0,092	42
14,35±0,20	6,166±0,085	5
14,95±0,20	5,922±0,079	10
15,89±0,20	5,573±0,070	5
16,63±0,20	5,328±0,064	13
17,37±0,20	5,101±0,058	5
17,83±0,20	4,970±0,055	15
17,99±0,20	4,926±0,054	20
18,32±0,20	4,839±0,052	11
19,15±0,20	4,630±0,048	13
19,31±0,20	4,592±0,047	15
19,51±0,20	4,546±0,046	17
19,72±0,20	4,498±0,045	18
20,17±0,20	4,399±0,043	17
20,84±0,20	4,260±0,040	9
21,04±0,20	4,219±0,040	19
21,15±0,20	4,198±0,039	17
21,30±0,20	4,168±0,039	26
21,81±0,20	4,071±0,037	28
22,02±0,20	4,034±0,036	25
22,65±0,20	3,922±0,034	100
23,11±0,20	3,846±0,033	8
23,40±0,20	3,799±0,032	24
23,75±0,20	3,744±0,031	16
24,76±0,20	3,593±0,029	26
25,34±0,20	3,511±0,027	5
25,74±0,20	3,458±0,026	13
26,20±0,20	3,399±0,025	56
26,90±0,20	3,311±0,024	21
27,71±0,20	3,217±0,023	6
27,98±0,20	3,186±0,022	8
28,34±0,20	3,146±0,022	5
28,98±0,20	3,079±0,021	10

НCl-форма С соединения 1.

НCl-форму С соединения 1 получали с помощью способа, включающего кристаллизацию из метанола с МТВЕ в качестве антирастворителя.

Паттерн XRPD для НCl-формы С соединения 1 представлен на фиг. 36.

Паттерн XRPD НCl-формы С соединения 1 включает следующие пики по градусам по шкале 2-тета±0,2: 2,5, 3,0, 4,3, 5,1, 6,2, 6,8, 7,3, 7,8, 8,8, 10,6, 11,6, 12,5, 13,3, 13,8, 15,3, 15,7, 17,1, 17,8, 19,0, 19,4, 20,0, 20,5, 20,8, 21,5, 22,2, 22,6, 23,0, 23,5, 23,9, 25,2, 26,2, 26,8, 27,2, 28,0, 28,9 и 29,5.

НCl-форма D соединения 1.

НCl-форму D соединения 1 получали сначала с помощью суспендирования соединения 1 в ацетоне при $\sim 50^{\circ}\text{C}$, добавления 2 молярных эквивалентов кислоты и перемешивания полученной кислотой суспензии при $\sim 50^{\circ}\text{C}$ в течение 5 дней. Продукт собирали с помощью фильтрации при положительном давлении.

Паттерн XRPD для НCl-формы D соединения 1 представлен на фиг. 37, а перечень пиков этого паттерна представлен в табл. 16 ниже.

Таблица 16

Пики XRPD формы D соли НCl соединения 1

2θ ($^{\circ}$)	Межатомное расстояние (\AA)	Интенсивность (%)
3,47 \pm 0,20	25,471 \pm 1,469	100
5,27 \pm 0,20	16,748 \pm 0,635	40
6,93 \pm 0,20	12,745 \pm 0,367	11
8,21 \pm 0,20	10,758 \pm 0,262	30
8,97 \pm 0,20	9,856 \pm 0,219	24
9,86 \pm 0,20	8,964 \pm 0,181	18
10,16 \pm 0,20	8,700 \pm 0,171	87
10,44 \pm 0,20	8,469 \pm 0,162	31
10,69 \pm 0,20	8,271 \pm 0,154	65
11,28 \pm 0,20	7,838 \pm 0,139	18
12,26 \pm 0,20	7,215 \pm 0,117	46
12,75 \pm 0,20	6,939 \pm 0,108	22
13,27 \pm 0,20	6,668 \pm 0,100	19
13,92 \pm 0,20	6,357 \pm 0,091	17
14,23 \pm 0,20	6,220 \pm 0,087	31
14,54 \pm 0,20	6,085 \pm 0,083	52
14,95 \pm 0,20	5,921 \pm 0,079	65
15,44 \pm 0,20	5,734 \pm 0,074	11
15,58 \pm 0,20	5,682 \pm 0,072	11
15,80 \pm 0,20	5,603 \pm 0,070	12
16,08 \pm 0,20	5,508 \pm 0,068	16
16,25 \pm 0,20	5,451 \pm 0,067	13
17,84 \pm 0,20	4,967 \pm 0,055	45
18,44 \pm 0,20	4,807 \pm 0,052	20
18,65 \pm 0,20	4,755 \pm 0,051	33
19,34 \pm 0,20	4,586 \pm 0,047	19
19,75 \pm 0,20	4,492 \pm 0,045	23
20,13 \pm 0,20	4,408 \pm 0,043	23
20,93 \pm 0,20	4,241 \pm 0,040	75
21,29 \pm 0,20	4,171 \pm 0,039	45
22,05 \pm 0,20	4,028 \pm 0,036	52
22,69 \pm 0,20	3,916 \pm 0,034	51
22,90 \pm 0,20	3,880 \pm 0,033	49
23,69 \pm 0,20	3,753 \pm 0,031	63
24,15 \pm 0,20	3,682 \pm 0,030	21
24,39 \pm 0,20	3,647 \pm 0,029	33
24,60 \pm 0,20	3,616 \pm 0,029	38
24,91 \pm 0,20	3,571 \pm 0,028	67
25,16 \pm 0,20	3,536 \pm 0,028	52
26,27 \pm 0,20	3,389 \pm 0,025	39
27,03 \pm 0,20	3,296 \pm 0,024	47
27,61 \pm 0,20	3,228 \pm 0,023	36
28,37 \pm 0,20	3,144 \pm 0,022	28

Форма А фосфата соединения 1.

Форму А фосфата соединения 1 получали с помощью добавления 1 молярного эквивалента фосфорной кислоты к суспензии соединения 1 в хлороформе и суспендирования при повышенной температуре в течение 3 дней.

Паттерн XRPD для формы А фосфата соединения 1 представлен на фиг. 48, а перечень пиков этого паттерна представлен ниже.

Паттерн XRPD формы А фосфата соединения 1 включает следующие пики по градусам по шкале 2-тета $\pm 0,2$: 6,3, 6,8, 10,3, 10,5, 11,4, 12,7, 13,8, 14,7, 15,7, 16,1, 17,3, 17,5, 18,1, 18,8, 19,4, 20,3, 20,9, 21,2, 22,1, 22,7, 23,2, 23,6, 24,7, 25,5, 27,4, 27,8, 28,5, 29,1 и 29,3.

Общие принципы введения.

Введение кристаллических форм или кристаллических солевых форм по настоящему изобретению в чистой форме или в соответствующей фармацевтической композиции можно осуществлять с помощью любого из принятых путей введения или средств для осуществления аналогичных видов применения. Таким образом, введение может осуществляться, например, перорально, назально, парентерально (внутривенно, внутримышечно или подкожно), местно, трансдермально, интравагинально, внутривезикулярно, интракостально или ректально, в форме твердого, полутвердого, лиофилизованного порошка или жидкой дозированной формы, такой как, например, таблетки, суппозитории, пилюли, мягкие эластичные и твердые желатиновые капсулы, порошки, растворы, суспензии, аэрозоли и т.п., предпочтительно в единичных лекарственных формах, подходящих для простого введения точных доз.

Композиции будут включать обычное фармацевтическое вспомогательное вещество и кристаллическую форму или кристаллическую солевую форму по настоящему изобретению в качестве активного средства, и, кроме того, могут включать другие лекарственные средства, фармацевтические средства, вспомогательные вещества, адъюванты и т.д. Композиции по настоящему изобретению можно использовать в комбинации с противораковыми или другими средствами, которые обычно вводят пациенту, подлежащему лечению от рака. Адъюванты включают консерванты, смачивающие, суспендирующие, подслащающие средства, ароматизаторы, вкусовые, эмульгирующие и дозирующие средства. Предупреждение действия микроорганизмов может быть обеспечено различными антибактериальными и противогрибковыми средствами, например, парабенами, хлорбутанолом, фенолом, сорбиновой кислотой и т.п. Также может быть желательно включить изотонические средства, например сахара, хлорид натрия и т.п. Кроме того, продленное всасывание инъекционной фармацевтической формы может быть обеспечено путем использования средств, замедляющих всасывание, например, моностеарата алюминия и желатина.

При желании фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может также содержать незначительные количества вспомогательных веществ, таких как смачивающие или эмульгирующие средства, рН-буферные средства и антиоксиданты и т.п., такие как, например, лимонная кислота, сорбитан, монолаурат, триэтаноламинолеат, бутилаллированный гидрокситолуол и т.д.

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

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

Твердые лекарственные формы для перорального введения включают капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В твердых лекарственных формах активное соединение смешивается по меньшей мере с одним инертным общепринятым вспомогательным веществом, таким как цитрат натрия или дикальцийфосфат, или

- (a) наполнителями или разбавителями, такими как, например, крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и кремниевая кислота;
- (b) связующими, как, например, производные целлюлозы, крахмал, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и аравийская камедь;
- (c) увлажнителями, такими как, например, глицерин;
- (d) разрыхлителями, такими как, например, агар-агар, карбонат кальция, картофельный крахмал или крахмал тапиоки, альгиновая кислота, кроскармеллоза натрия, сложные силикаты и карбонат натрия;
- (e) замедлителями растворения, такими как, например, парафин;
- (f) ускорителями абсорбции, такими как, например, четвертичные аммониевые соединения;
- (g) смачивающими средствами, такими как, например, цетиловый спирт, и моностеарат глицерина, стеарат магния; и тому подобными
- (h) адсорбентами, такими как, например, каолин и бентонит; и
- (i) смазывающими веществами, как например, тальк, стеарат кальция, магния стеарат, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия или их смеси.

В случае капсул, таблеток и пилюль лекарственные формы также могут содержать буферные средства.

Твердые лекарственные формы, описанные выше, могут быть приготовлены с использованием покрытий и оболочек, таких как энтеросолюбильные покрытия и другие, хорошо известные в данной области техники. Они могут содержать успокаивающие средства, а также могут иметь такой состав, который высвобождает активное соединение или соединения в определенной части кишечного тракта замедленным образом. Примерами встроенных композиций, которые можно использовать, являются полимерные вещества и воски. Активные соединения также могут находиться в микроинкапсулированной форме при необходимости с одним или несколькими из упомянутых выше вспомогательных веществ.

Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают фармацевтически приемлемые эмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. Такие лекарственные формы получают, например, с помощью растворения, диспергирования и т.д. кристаллических форм или кристаллических солевых форм соединения 1 и необязательных фармацевтических адьювантов в во вспомогательном веществе, таком как, например, вода, физиологический раствор, водный раствор декстрозы, глицерин, этанол и т.п.; солюбилизующие средства и эмульгаторы, такие как, например, этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль и диметилформамид; масла, в частности хлопковое масло, арахисовое масло, масло зародышей кукурузы, оливковое масло, касторовое масло и кунжутное масло, глицерин, тетрагидрофуруриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот сорбитана; или смеси этих веществ и т.п. с образованием раствора или суспензии.

Суспензии в дополнение к активным соединениям могут содержать суспендирующие средства, такие как, например, этоксилированные изостеариловые спирты, полиоксиэтиленсорбит, и сложные эфиры сорбита, микрокристаллическую целлюлозу, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакант, или смеси этих веществ и т.п.

Композиции для ректального введения представляют собой, например, суппозитории, которые могут быть приготовлены путем смешивания кристаллических форм или кристаллических солевых форм соединения 1, например, с подходящими нераздражающими вспомогательными веществами, такими как какао масло, полиэтиленгликоль или воск для суппозитория, который является твердым при обычных температурах, но жидким при температуре тела и поэтому плавится в подходящей полости тела и высвобождает активный компонент в нем.

Лекарственные формы для местного введения соединения по настоящему изобретению включают мази, порошки, спреи и ингалянты. Активный компонент смешивают в стерильных условиях с физиологически приемлемым вспомогательным веществом и любыми консервантами, буферами или пропеллентами, которые могут потребоваться. Офтальмологические составы, глазные мази, порошки и растворы также рассматриваются как входящие в объем настоящего изобретения.

Как правило, в зависимости от предполагаемого способа введения, фармацевтически приемлемые композиции будут содержать от приблизительно 1% до приблизительно 99% по массе кристаллической формы или кристаллической солевой формы соединения 1 и от 99 до 1% по массе подходящего фармацевтического вспомогательного вещества. В одном примере композиция будет составлять от примерно 5% до примерно 75% по массе кристаллической формы или кристаллической солевой формы соединения 1, а остальное будет представлять собой подходящие фармацевтические вспомогательные вещества.

Фактические способы приготовления таких лекарственных форм известны или будут очевидны специалистам в данной области техники; например, см. *Pharmaceutical Sciences*, 21st ed., (Lippincott, Williams and Wilkins Philadelphia, PA, 2006). Вводимая композиция в любом случае будет содержать терапевтически эффективное количество кристаллической формы или кристаллической солевой формы соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли для лечения патологического состояния в соответствии с идеями настоящего изобретения.

Кристаллические формы или кристаллические солевые формы соединения 1 вводят в терапевтически эффективном количестве, которое будет варьироваться в зависимости от множества факторов, включая активность соединения 1, метаболическую стабильность и продолжительность действия соединения 1, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, питание, режим и время введения, скорость выведения, комбинацию лекарственных средств, тяжесть конкретных патологических состояний и хозяина, подлежащего терапии. Кристаллические формы или кристаллические солевые формы соединения 1 можно вводить пациенту при уровнях дозировки в диапазоне от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 1000 мг в сутки. Для нормального взрослого человека, имеющего массу тела приблизительно 70 кг, примером является дозировка в диапазоне от приблизительно 0,01 мг до приблизительно 100 мг на килограмм массы тела в день. В то же время конкретная используемая дозировка может варьироваться. Например, дозировка может зависеть от ряда факторов, включая потребности пациента, тяжесть состояния, подлежащего лечению, и фармакологическую активность используемого соединения. Определение оптимальных дозировок для конкретного пациента хорошо известно обычному специалисту в данной области техники.

Комбинированная терапия.

Кристаллическая форма или кристаллическая солевая форма соединения 1, раскрываемые в настоящем документе, могут вводиться в виде единственной терапии или в комбинации ("совместно вводиться") с одним или несколькими дополнительными видами терапии для лечения заболевания или нарушения, например заболевания или нарушения, ассоциированного с гиперпролиферацией, такого как рак. Способы лечения, которые можно применять в комбинации с соединением, раскрываемым в настоящем документе, включают

- (i) хирургическое вмешательство;
- (ii) лучевую терапию (например, гамма-излучение, нейтронно-лучевую радиотерапию, электронно-лучевую радиотерапию, протонную терапию, брахитерапию и системные радиоактивные изотопы);
- (iii) эндокринную терапию;
- (iv) адъювантную терапию, иммунотерапию, терапию с помощью CAR T-клеток; и
- (v) другие химиотерапевтические средства.

Термин "совместно вводимый" ("совместное введение") относится либо к одновременному введению, либо к любому способу раздельного последовательного введения кристаллической формы или кристаллической солевой формы соединения 1, описанных в настоящем документе, и дополнительного активного фармацевтического ингредиента или ингредиентов, включая цитотоксические средства и лучевую терапию. Если введение не является одновременным, соединения вводят в непосредственной временной близости друг по отношению к другу. Кроме того, не имеет значения, вводятся ли соединения в одной и той же лекарственной форме, например, одно соединение можно вводить местно, а другое соединение можно вводить перорально.

Обычно можно совместно вводить любое средство, которое обладает активностью в отношении заболевания или состояния, подлежащих лечению. Примеры таких средств для лечения рака можно найти, например, на сайте <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/drugs> (последнее посещение: 22 января 2019 г.) и в общедоступных источниках, таких как Cancer Principles and Practice of Oncology by V.T. Devita and S. Hellman (editors), 11th edition (2018), Lippincott Williams & Wilkins Publishers. Специалист в данной области техники сможет различить, какие комбинации средств будут пригодны на основе конкретных характеристик лекарственных средств и соответствующего заболевания.

В одном варианте осуществления способ лечения включает совместное введение кристаллической формы или кристаллической солевой формы соединения 1, описанных в настоящем документе, и по меньшей мере одного вида иммунотерапии. Иммунотерапия (также называемая терапией с модификатором биологического ответа, биологической терапией, биотерапией, иммунотерапией или биологической терапией) представляет собой лечение, при котором для борьбы с заболеванием используют части иммунной системы. Иммунотерапия может способствовать распознаванию иммунной системой раковых клеток или усилить ответ в отношении раковых клеток. Различные виды иммунотерапии включают активные и пассивные виды иммунотерапии. Активные виды иммунотерапии стимулируют собственную иммунную систему организма, в то время как пассивные виды иммунотерапии обычно используют компоненты иммунной системы, созданные за пределами организма.

Примеры активной иммунотерапии включают, но не ограничиваются ими, вакцины, включая противораковые вакцины, вакцины против опухолевых клеток (аутологичные или аллогенные), вакцины на основе дендритных клеток, антигенные вакцины, антиидиотипические вакцины, ДНК-вакцины, вирусные вакцины или вакцина на основе лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль (TIL), с использованием интерлейкина-2 (IL-2) или терапию на основе лимфокин-активированных клеток-киллеров (LAK).

Примеры пассивных видов иммунотерапии включают, но без ограничения ими, моноклональные антитела и таргетные виды терапии, содержащие токсины. Моноклональные антитела включают "голые" антитела и конъюгированные моноклональные антитела (также называемые тэггированными, мечеными или загруженными антителами). "Голые" моноклональные антитела не имеют прикрепленного лекарственного средства или радиоактивного вещества, тогда как конъюгированные моноклональные антитела присоединены, например, к химиотерапевтическому препарату (химиомеченные), радиоактивной частице (меченые радиоактивным изотопом) или токсину (иммунотоксину). Примеры этих лекарственных препаратов на основе "голых" моноклональных антител включают, но не ограничиваясь ими, ритуксимаб (Rituxan), антитело к антигену CD20, используемое для лечения, например, В-клеточной неходжкинской лимфомы; трастузумаб (Herceptin), антитело к белку HER2, используемое, например, для лечения распространенного рака молочной железы; алемтузумаб (Campath), антитело к антигену CD52, используемое для лечения, например, В-клеточного хронического лимфоцитарного лейкоза (B-CLL); цетуксимаб (Egbitux), антитело к белку EGFR, используемое, например, в комбинации с иринотеканом для лечения, например, распространенного колоректального рака и рака головы и шеи; и бевацизумаб (Avastin), который представляет собой ангиогенезную терапию, которая действует в отношении белка VEGF и используется, например, в комбинации с химиотерапией для лечения, например, метастатического колоректального рака. Примеры конъюгированных моноклональных антител включают, но не ограничиваясь ими, меченное радиоактивным изотопом антитело ибритумомаб

тиуксетан (Zevalin), которое доставляет радиоактивность непосредственно к злокачественным В-лимфоцитам и используется для лечения, например, В-клеточной неходжкинской лимфомы; радиоактивно меченное антитело тозитумомаб (Bexxar), которое используется для лечения, например, некоторых типов неходжкинской лимфомы; и иммунотоксин гемтузумаб озогамидин (Mylotarg), который содержит калихеамицин и используется для лечения, например, острого миелогенного лейкоза (AML). BL22 представляет собой конъюгированное моноклональное антитело для лечения, например, волосатоклеточного лейкоза, иммунотоксина для лечения, например, лейкозов, лимфом и опухолей головного мозга, и радиоактивно меченные антитела, такие как OncoScint, например, для лечения колоректального рака и рака яичников и ProstaScint, например, для лечения раке предстательной железы.

Дополнительные примеры терапевтических антител, которые можно использовать, включают, но не ограничиваются ими, HERCEPTIN™ (трастузумаб) (Genentech, CA), которое представляет собой гуманизированное моноклональное антитело против HER2 для лечения пациентов с метастатическим раком молочной железы; РЕОПРО.РТМ. (абциксимаб) (Centocor), который представляет собой рецептор против гликопротеина IIb/IIIa на тромбоцитах для предупреждения образования сгустков; ZENAPAX™ (даклизумаб) (Roche Pharmaceuticals, Швейцария), который представляет собой иммунодепрессивное гуманизированное моноклональное антитело против CD25 для предупреждения острого отторжения почечного аллотрансплантата; PANOREX™, который представляет собой мышинное антитело IgG2a к антигену клеточной поверхности 17-1A (Glaxo Wellcome/Centocor); BEC2, который представляет собой мышинное антиидиотипическое (эпитоп GD3) антитело IgG (ImClone System); IMC-C225, которое представляет собой химерное антитело IgG против EGFR (система ImClone); VITAXIN™, который представляет собой гуманизированное антитело против интегрина альфа V бета 3 (Applied Molecular Evolution/MedImmune); Campath 1H/LDP-03, которое представляет собой гуманизированное антитело IgG1 к CD52 (Leukosite); Smart M195, которое представляет собой гуманизированное антитело IgG к CD33 (Protein Design Lab/Kanebo); RITUXAN™, который представляет собой химерное антитело IgG1 к CD20 (IDEC Pharm/Genentech, Roche/Zettyaku); LYMPHOCIDE™, который представляет собой гуманизированное антитело IgG к CD22 (Immunomedics); LYMPHOCIDE™ Y-90 (Immunomedics); лимфоскан (меченный Tc-99m; радиовизуализация; Immunomedics); Nuvion (против CD3; Protein Design Labs); CM3 представляет собой гуманизированное антитело против ICAM3 (ICOS Pharm); IDEC-114 представляет собой приматизированное антитело против CD80 (IDEC Pharm/Mitsubishi); ZEVALIN™ представляет собой мышинное антитело к CD20 с радиоактивной меткой (IDEC/Schering AG); IDEC-131 представляет собой гуманизированное антитело против CD40L (IDEC/Eisai); IDEC-151 представляет собой приматизированное антитело против CD4 (IDEC); IDEC-152 представляет собой приматизированное антитело против CD23 (IDEC/Seikagaku); антитело к CD3 SMART представляет собой гуманизированное антитело IgG к CD3 (Protein Design Lab); 5G1.1 представляет собой гуманизированное антитело против фактора компонента 5 (C5) (Alexion Pharm); D2E7 представляет собой гуманизированное антитело против TNF-альфа (CAT/BASF); CDP870 представляет собой гуманизированное антитело к TNF-альфа. Fab-фрагмент (Celltech); IDEC-151 представляет собой приматизированное антитело IgG1 к CD4 (IDEC Pharm/SmithKline Beecham); MDX-CD4 представляет собой человеческое антитело IgG к CD4 (Medarex/Eisai/Genmab); CD20-стрептавидин (+биотин-иттрий 90; NeoRx); CDP571 представляет собой гуманизированное антитело к TNF-альфа. Антитело IgG4 (Celltech); LDP-02 представляет собой гуманизированное антитело против альфа4 бета7 (LeukoSite/Genentech); OrthoClone ОКТ4А представляет собой гуманизированное антитело IgG к CD4 (Ortho Biotech); ANTOVA™ представляет собой гуманизированное антитело IgG к CD40L (Biogen); ANTEGREN™ представляет собой гуманизированное антитело IgG к VLA-4 (Elan); и CAT-152 представляет собой человеческое антитело против TGF-бета₂ (Cambridge Ab Tech). Другие представлены в следующих параграфах.

Виды иммунотерапии, которые можно использовать в комбинации с кристаллической формой или кристаллической солевой формой соединения 1, описанным в настоящем документе, включают адьювантные виды иммунотерапии. Примеры включают цитокины, такие как гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF), макрофагальный белок воспаления (MIP)-1-альфа, интерлейкины (включая IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-12, IL-15, IL-18, IL-21 и IL-27), факторы некроза опухоли (включая TNF-альфа) и интерфероны (включая IFN-альфа, IFN-бета и IFN-гамма); гидроксид алюминия (квасцы); бациллу Кальметта-Герена (BCG); гемоцианин лимфы улитки (KLH); неполный адьювант Фрейнда (IFA); QS-21; DETOX; левамизол; и динитрофенил (DNP) и их комбинации, такие как комбинации интерлейкинов, например, IL-2, с другими цитокинами, такими как IFN-альфа.

В различных вариантах осуществления кристаллическую форму или кристаллическую солевую форму соединения 1 можно комбинировать с иммунологической терапией и/или иммунологическим терапевтическим средством. В различных вариантах осуществления иммунологическая терапия и/или иммунологическое терапевтическое средство могут включать одно или несколько из следующего: адаптивный перенос клеток, ингибитор ангиогенеза, терапию на основе бациллы Кальметта-Герена, биохимиотерапию, противораковую вакцину, Т-клеточную терапию на основе химерных антигенных

рецепторов (CAR), цитокиновую терапию, генную терапию, модулятор иммунных контрольных точек, иммуноконъюгат, радиоконъюгат, терапию онколитическим вирусом или таргетную лекарственную терапию. Иммунологическая терапия или иммунологическое терапевтическое средство в совокупности упоминается в настоящем документе как "иммунотерапевтическое средство".

В настоящем раскрытии предложен способ предупреждения, лечения, уменьшения, ингибирования или контроля неоплазии, опухоли или рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение терапевтически эффективного количества кристаллической формы или кристаллической солевой формы соединения 1 в комбинации с иммунотерапевтическим средством. В одном неограничивающем варианте осуществления способ включает введение терапевтически эффективного количества комбинации, содержащей кристаллическую форму или кристаллическую солевую форму соединения 1, в комбинации с иммунотерапевтическим средством. В различных вариантах осуществления комбинация обеспечивает кооперативный эффект, аддитивный эффект или синергетический эффект снижения количества раковых клеток при лечении комбинацией по сравнению с каждым видом лечения в отдельности. В некоторых вариантах осуществления введение терапевтически эффективного количества комбинации, содержащей кристаллическую форму или кристаллическую солевую форму соединения 1 и иммунотерапевтическое средство, приводит к синергической противоопухолевой активности и/или противоопухолевой активности, которая является более сильной, чем аддитивный эффект от введения только кристаллической формы или кристаллической солевой формы соединения 1 или иммунотерапевтического средства.

Различные виды рака человека характеризуются многочисленными генетическими и эпигенетическими изменениями, генерирующими неоантигены, потенциально распознаваемые иммунной системой (Sjoblom et al. (2006), Science, 314: 268-74). Адаптивная иммунная система, состоящая из Т- и В-лимфоцитов, имеет мощный противораковый потенциал с широкой способностью и исключительной специфичностью для ответа на различные опухолевые антигены. Кроме того, иммунная система демонстрирует значительную пластичность и компонент памяти. Успешное использование всех этих характеристик адаптивной иммунной системы сделало бы иммунотерапию уникальной среди всех методов лечения рака.

В настоящем раскрытии предложена комбинация кристаллической формы или кристаллической солевой формы соединения 1 и иммунотерапевтического средства. Эти приведенные в качестве примера комбинации можно использовать для лечения субъекта, страдающего раком. В различных вариантах осуществления иммунотерапевтические средства, которые находят применение в композициях, составах и способах по настоящему изобретению, могут включать один или несколько средств или способов лечения, включая адаптивный перенос клеток, ингибитор ангиогенеза, терапию на основе бациллы Кальметта-Герена, биохимиотерапию, противораковую вакцину, Т-клеточную терапию на основе химерных антигенных рецепторов (CAR), цитокиновую терапию, генную терапию, модулятор иммунных контрольных точек, например ингибитор иммунных контрольных точек, иммуноконъюгат, радиоконъюгат, терапию онколитическим вирусом или таргетную лекарственную терапию.

В определенных вариантах осуществления настоящего раскрытия терапевтически эффективная комбинация содержит кристаллическую форму или кристаллическую солевую форму соединения 1 и иммунотерапевтического средства. В различных связанных вариантах осуществления кристаллическая форма или кристаллическая солевая форма соединения 1 усиливает активность иммунотерапевтического средства.

В определенных вариантах осуществления каждого из вышеупомянутых аспектов, а также в других аспектах и вариантах осуществления, описанных в других разделах в настоящем документе, иммунотерапевтическое средство усиливает активность кристаллической формы или кристаллической солевой формы соединения 1 по настоящему изобретению.

В определенных вариантах осуществления каждого из вышеупомянутых аспектов, а также в других аспектах и вариантах осуществления, описанных в других разделах в настоящем документе, кристаллическая форма или кристаллическая солевая форма соединения 1 и иммунотерапевтическое средство действуют синергетически. В различных вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, иллюстративное иммунотерапевтическое средство представляет собой модулятор иммунных клеток (например, Т-клеток, дендритных клеток, естественных клеток-киллеров и т.п.), выбранный из агониста или активатора костимулирующей молекулы, при этом модулятор представляет собой моноклональное антитело, биспецифическое антитело, содержащее одну или несколько антигенсвязывающих групп иммунных контрольных точек, триспецифическое антитело или мультвалентное антитело/слитый белок/конструкцию, взаимодействующие с иммунными клетками, известные в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтическое средство может представлять собой антитело, которое модулирует костимулирующую молекулу, связывается с антигеном на поверхности иммунной клетки или раковой клетки. В каждом из этих различных вариантов осуществления модулятор антитела может представлять собой моноклональное антитело, поликлональное антитело, биспецифическое антитело, антитело в триспецифическом или мультиспецифическом формате, слитый белок или его фрагмент, например, диатело, одноцепочечное (sc) диатело (scFv)₂, миниантитело, минитело, барназа-барстар, scFv-Fc, sc(Fab)₂, конструкцию тримерного

антитела, конструкцию антитела-триатела, конструкцию антитела-тримертела, конструкцию антитела-тритела, конструкцию антитела-коллатела, (scFv-TNF α)₃ или конструкцию антитела F(ab)₃/DNL.

В определенных вариантах осуществления каждого из вышеупомянутых аспектов, а также в других аспектах и вариантах осуществления, описанных в других разделах в настоящем документе, иммунотерапевтическое средство представляет собой средство, которое модулирует иммунные ответы, например, ингибитор контрольной точки или агонист контрольной точки. В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтическое средство представляет собой средство, усиливающее противоопухолевые иммунные ответы. В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтическое средство представляет собой средство, повышающее клеточный иммунитет. В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтическое средство представляет собой средство, повышающее активность Т-клеток. В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтическое средство представляет собой средство, повышающее активность цитолитических Т-клеток (CTL).

В некоторых вариантах осуществления способы лечения настоящего изобретения могут включать введение кристаллической формы или кристаллической солевой формы соединения 1 в комбинации с молекулой, например, связывающим средством, например, антителом или его функциональным фрагментом, который модулирует (активирует или подавляет) белок контрольной точки. Ингибитор контрольной точки может представлять собой любую молекулу, средство, лечение и/или способ ингибирования иммунной контрольной точки и/или стимуляции ингибитора иммунной контрольной точки, например, путем стимуляции внутреннего ингибитора иммунной контрольной точки; ингибирования фактора транскрипции, участвующего в экспрессии иммунной контрольной точки; и/или совместного действия с некоторым дополнительным внешним фактором. Например, ингибитор контрольной точки может включать в себя лечение, которое ингибирует факторы транскрипции, участвующие в экспрессии генов иммунных контрольных точек, или способствует экспрессии факторов транскрипции для генов-супрессоров опухоли, например BACH2 (Luan et al., (2016), *Transcription Factors and Checkpoint Inhibitor Expression with Age: Markers of Immunosenescence*, Blood, 128(22), 5983). Более того, ингибитор контрольных точек может подавлять транскрипцию генов иммунных контрольных точек; модификацию и/или процессинг mRNA иммунных контрольных точек; трансляцию белков иммунных контрольных точек; и/или молекулы, участвующие в иммунитете или пути иммунных контрольных точек, например, факторы транскрипции PD-1, такие как HIF-1, STAT3, NF- κ B и AP-1, или активации общих онкогенных путей, таких как JAK/STAT, RAS/ERK, или PI3K/AKT/mTOR (Zerdes et al., *Genetic, transcriptional and post-translational regulation of the programmed death protein ligand 1 in cancer: biology and clinical correlations*, Oncogene, vol. 37, p. 4639-4661 (2018), раскрытие которой включено в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме).

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

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

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

Иммунитет в отношении контрольных точек можно регулировать с помощью онколитических вирусов, которые селективно реплицируются в опухолевых клетках и индуцируют острые иммунные ответы в опухолевом микроокружении, т.е. действуя как генетические векторы, несущие специфические средства (например, антитела, miRNA, siRNA и т.п.) к раковым клеткам и влияя на их онколиз и

секрецию цитокинов и хемокинов для синергизма с ингибированием иммунных контрольных точек (Shi et al., *Cancer Immunotherapy: A Focus on the Regulation of Immune Checkpoints*, *Int J. Mol. Sci.*, 2018 May, 19(5): 1389). В настоящее время проводятся клинические испытания, в которых в качестве ингибиторов контрольных точек используют следующие вирусы: полиовирус, вирус кори, аденовирусы, поксвирусы, вирус простого герпеса (HSV), вирусы Коксаки, реовирусы, вирус ньюкаслской болезни (NDV), T-VEC (вирус герпес, кодированный GM-CSF (гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором)) и H101 (Shi et al., выше).

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

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

Ингибирование контрольных точек может происходить в результате дестабилизации eIF2 α путем предупреждения его фосфорилирования с помощью протеинкиназы R (PKR), PERK, GCN2 или HRI, или с помощью предупреждения ассоциации TC с субъединицей 40S рибосомы и/или другими факторами инициации, предупреждая, таким образом, образование преинициаторного комплекса (PIC); ингибирования комплекса eIF4F и/или его кэп-связывающего белка eIF4E, каркасного белка eIF4G или хеликазы eIF4A. Способы, в которых обсуждаются трансляционный контроль рака, описаны в Truitt et al., *New frontiers in translational control of the cancer genome*, *Nat. Rev. Cancer*, 2016 Apr 26, 16(5): 288-304, раскрытие которой включено в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме.

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

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

В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтическое средство представляет собой модулятор активности PD-1, модулятор активности PD-L1, модулятор активности PD-L2, модулятор активности CTLA-4, модулятор активности CD28, модулятор активности CD80, модулятор активности CD86, модулятор активности 4-1BB, модулятор активности OX40, модулятор активности KIR, модулятор активности Tim-3, модулятор активности LAG3, модулятор активности CD27, модулятор активности CD40, модулятор активности GITR, модулятор активности TIGIT, модулятор активности CD20, модулятор активности CD96, модулятор активности IDO1, цитокин, хемокин, интерферон, интерлейкин, лимфокин, представитель семейства факторов некроза опухолей (TNF) или иммуностимулирующий олигонуклеотид. В некоторых вариантах осуществления модулятор иммунных контрольных точек, т.е. ингибитор или антагонист, или активатор или агонист, представляет собой, например, модулятор CD28, модулятор 4-1BB, модулятор OX40, модулятор CD27, модулятор CD80, модулятор CD86, модулятор CD40 или модулятор GITR, модулятор Lag-3, модулятор 41BB, модулятор LIGHT, модулятор CD40, модулятор GITR, модулятор TGF-бета, модулятор TIM-3, модулятор SIRP-альфа, модулятор TIGIT, модулятор VSIG8, модулятор BTLA, модулятор SIGLEC7, модулятор SIGLEC9, модулятор ICOS, модулятор B7H3, модулятор B7H4, модулятор FAS и/или модулятор BTLN2. В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтическое средство представляет собой модулятор иммунных контрольных точек, как описано выше (например, антитело-модулятор иммунных контрольных точек, которое может

быть представлено в форме моноклонального антитела, биспецифического антитела, содержащего один или несколько антигенсвязывающих фрагментов иммунных контрольных точек, триспецифического антитела или мультивалентного антитела/слитого белка/конструкции, взаимодействующих с иммунными клетками, известных в данной области техники).

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

PD-1 (также известный как белок программируемой клеточной смерти 1, CD279, PDCD1) представляет собой рецептор клеточной поверхности, играющий определяющую роль в регулировании баланса между стимулирующими и ингибирующими сигналами в иммунной системе и поддержании периферической толерантности (Ishida, Y. et al., 1992, EMBO J., 11, 3887; Kier, Mary E. et al., 2008, Annu Rev. Immunol., 26, 677-704; Okazaki, Taku et al., 2007, International Immunology, 19, 813-824). PD-1 представляет собой ингибирующий представитель суперсемейства иммуноглобулинов, гомологичный CD28. Структура PD-1 представляет собой мономерный трансмембранный белок 1 типа, состоящий из одного внеклеточного домена, подобного вариативной области иммуноглобулина, и цитоплазматического домена, содержащего иммунорецепторный ингибирующий мотив на основе тирозина (ITIM) и иммунорецепторный мотив переключения на основе тирозина (ITSM). Экспрессия PD-1 индуцируется на Т-клетках, В-клетках, естественных клетках-киллерах (NK) и моноцитах, например, при активации лимфоцитов посредством передачи сигналов с участием Т-клеточного рецептора (TCR) или В-клеточного рецептора (BCR) (Kier, Mary E. et al., 2008, Annu Rev. Immunol., 26, 677-704; Agata, Y. et al., 1996, Int Immunol., 8, 765-72). PD-1 представляет собой рецептор лигандов CD80, CD86, PD-L1 (B7-H1, CD274) и PD-L2 (B7-DC, CD273), которые являются представителями семейства B7, экспрессируемыми на клеточной поверхности (Freeman, Gordon et al., 2000, J. Exp. Med., 192, 1027; Latchman, Y. et al., 2001, Nat. Immunol., 2: 261) При взаимодействии с лигандом PD-1 рекрутирует фосфатазы, такие как SHP-1 и SHP-2, к своим внутриклеточным тирозиновым мотивам, которые впоследствии дефосфорилируют эффекторные молекулы, активируемые передачей сигналов с участием TCR или BCR (Chemnitz, J. et al., 2004, J. Immunol., 173: 945-954; Riley, James L., 2009, Immunological Reviews, 229: 114-125). Таким образом, PD-1 передает ингибирующие сигналы в Т- и В-клетки только тогда, когда он задействован одновременно с TCR или BCR.

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

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

TIM-3 избирательно экспрессируется на Th1-клетках и фагоцитарных клетках (например, макрофагах и дендритных клетках). Применение siRNA или блокирующего антитела для снижения экспрессии TIM-3 человека привело к повышенной секреции интерферона γ (IFN- γ) CD4-положительными Т-клетками, что указывает на ингибирующую роль TIM-3 в Т-клетках человека. Анализ клинических образцов, полученных от пациентов с аутоиммунным заболеванием, не показал экспрессии TIM-3 в CD4-положительных клетках. В частности, уровень экспрессии TIM-3 ниже, а секреция IFN- γ выше в клонах

Т-клеток, полученных из спинномозговой жидкости пациентов с рассеянным склерозом, чем в клонках, полученных от нормальных здоровых людей (Koguchi K. et al., *J. Exp. Med.*, 203: 1413-8. (2006)).

TIM-3 представляет собой рецептор лиганда галектина-9, который является представителем семейства галектинов, молекул, повсеместно экспрессируемых на различных типах клеток, и который связывает β -галактозид; фосфатидилсерин (PtdSer) (DeKryff et al., *T cell/transmembrane, Ig, and mucin-3 allelic variants differentially recognize phosphatidylserine and mediate phagocytosis of apoptotic cells*, *J. Immunol.*, 2010 Feb 15, 184(4): 1918-30); белок 1 группы с высокой подвижностью (также известный как HMG1, HMG3, SBP-1, HMG-1 и бокс-1 высокомолекулярной группы) (Chiba et al., *Tumor-infiltrating DCs suppress nucleic acid-mediated innate immune responses through interactions between the receptor TIM-3 and the alarmin HMG1*, *Nat. Immunol.*, 2012 Sep, 13(9): 832-42); и молекулу 1 клеточной адгезии, связанную с раково-эмбриональным антигеном (также известную как CEACAM1, BGP, BGP1, BGPI, молекулу 1 клеточной адгезии, связанную с раково-эмбриональным антигеном) (Huang et al., *CEACAM1 regulates TIM-3-mediated tolerance and exhaustion*, *Nature*, 2015 Jan 15, 517(7534): 386-90).

BTLA (также известный как В- и Т-лимфоцитарный аттенуатор, BTLA1, CD272 и ассоциированный с В- и Т-лимфоцитами) представляет собой однопроходный мембранный белок I типа с массой ~27,3 кДа, участвующий в ингибировании лимфоцитов во время иммунного ответа. BTLA конститутивно экспрессируется как в В-, так и в Т-клетках. BTLA взаимодействует с HVEM (медиатором проникновения вируса герпеса), представителем семейства рецепторов фактора некроза опухоли (TNFR) (Gonzalez et al., *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 2005, 102: 1116-21). Взаимодействие BTLA, который принадлежит к семейству CD28 суперсемейства иммуноглобулинов, и HVEM, костимулирующего рецептора фактора некроза опухоли (TNF) (TNFR), уникально тем, что оно определяет перекрестную связь между этими двумя семействами рецепторов. BTLA содержит мембранный проксимальный иммунорецепторный ингибирующий мотив на основе тирозина (ITIM) и мембранный дистальный иммунорецепторный мотив переключения на основе тирозина (ITSM). Нарушение ITIM или ITSM устраняло способность BTLA рекрутировать SHP1 или SHP2, предполагая, что BTLA рекрутирует SHP1 и SHP2 отличным от PD-1 образом, и оба мотива на основе тирозина необходимы для блокирования активации Т-клеток. Цитоплазматический хвост BTLA также содержит третий консервативный тирозинсодержащий мотив в цитоплазматическом домене, аналогичный по последовательности с сайтом рекрутинга Grb-2 (YXN). Кроме того, фосфорилированный пептид, содержащий этот N-концевой мотив BTLA на основе тирозина, может взаимодействовать с GRB2 и субъединицей p85 PI3K *in vitro*, хотя функциональные эффекты этого взаимодействия остаются неизученными *in vivo* (Gavrieli et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2003, 312, 1236-43). BTLA представляет собой рецептор лигандов RTPN6/SHP-1; RTPN11/SHP-2; TNFRSF14/HVEM; и B7H4.

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

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

(Huang, C. et al., 2004, *Immunity*, 21: 503-513). LAG-3 может также отрицательно регулировать Т-клеточный гомеостаз с помощью клеток Treg как в Т-клеточно-зависимых, так и в независимых механизмах (Workman, C.J. and Vignali, D.A., 2005, *J. Immunol.*, 174: 688-695).

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

Кроме того, известно, что некоторые киназы являются ингибиторами контрольных точек, например СНЕК-1, СНЕК-2 и А2аR.

СНЕК-1 (также известный как СНК 1-киназа, СНК1 и киназа контрольной точки 1) представляет собой серин/треонин-протеинкиназу с массой ~54,4 кДа, которая участвует в опосредованной контрольными точками остановке клеточного цикла и активации репарации ДНК в ответ на повреждение ДНК и/или нереплицированную ДНК.

СНЕК-2 (также известный как СНК2-киназа, CDS1, СНК2, HuCds1, LFS2, PP1425, RAD53, hCds1 и киназа контрольной точки 2) представляет собой серин/треонин-протеинкиназу с массой ~60,9 кДа, участвующую в опосредованной контрольными точками остановке клеточного цикла, активации репарации ДНК и апоптозе, опосредованном двухпочечным разрывом.

А2аR (также известный как аденозиновый рецептор А2А, ADORA2А, аденозиновый рецептор А2а, А2аR, ADORA2 и RDC8) представляет собой многопроходный мембранный рецептор с массой ~44,7 кДа аденозина и других лигандов.

В некоторых вариантах осуществления иллюстративные иммунотерапевтические средства могут включать один или несколько модуляторов антител, нацеленных на PD-1, PD-L1, PD-L2, CEACAM (например, CEACAM-1, -3 и/или -5), CTLA-4, TIM-3, LAG-3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4, TGF-бета, OX40, 41BB, LIGHT, CD40, GITR, TGF-бета, TIM-3, SIRP-альфа, VSIG8, BTLA, SIGLEC7, SIGLEC9, ICOS, В7Н3, В7Н4, FAS и/или BTNL2, среди других известных в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтическое средство представляет собой средство, повышающее активность естественных клеток-киллеров (NK). В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтическое средство представляет собой средство, которое ингибирует подавление иммунного ответа. В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтическое средство представляет собой средство, которое ингибирует активность супрессорных клеток или активность супрессорных клеток. В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтическое средство представляет собой средство или терапию, которые ингибируют активность Treg. В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтическое средство представляет собой средство, которое ингибирует активность ингибирующих рецепторов иммунных контрольных точек.

В некоторых вариантах осуществления комбинация по настоящему раскрытию включает кристаллическую форму или кристаллическую солевую форму соединения I и иммунотерапевтическое средство, где иммунотерапевтическое средство включает модулятор Т-клеток, выбранный из агониста или активатора костимулирующей молекулы. В одном варианте осуществления агонист костимулирующей молекулы выбирают из агониста (например, агонистического антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или растворимого слитого белка) лиганда GITR, OX40, SLAM (например, SLAMF7), HVEM, LIGHT, CD2, CD27, CD28, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), CD30, CD40, BAFFR, CD7, NKG2C, NKp80, CD160, В7-Н3 или CD83. В других вариантах осуществления комбинация эффекторных клеток включает привлекающий Т-клетки биспецифический активатор (например, молекулу биспецифического антитела, которая связывается с CD3 и опухолевым антигеном (например, EGFR, PSCA, PSMA, EpCAM, HER2 среди прочих).

В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтическое средство представляет собой модулятор активности PD-1, модулятор активности PD-L1, модулятор активности PD-L2, модулятор активности CTLA-4, модулятор активности CD28, модулятор активности CD80, модулятор активности CD86, модулятор активности 4-1BB, модулятор активности OX40, модулятор активности KIR, модулятор активности Tim-3, модулятор активности LAG3, модулятор активности CD27, модулятор активности CD40, модулятор активности GITR, модулятор активности TIGIT, модулятор активности CD20, модулятор активности CD96, модулятор активности IDO1, модулятор активности SIRP-альфа, модулятор активности TIGIT, модулятор активности VSIG8, модулятор активности BTLA, модулятор активности SIGLEC7, модулятор активности SIGLEC9, модулятор активности ICOS, модулятор активности В7Н3, модулятор активности В7Н4, модулятор активности FAS, модулятор активности BTNL2, цитокин, хемокин, интерферон, интерлейкин, лимфокин, представитель семейства факторов некроза опухолей (TNF) или иммуностимулирующий олигонуклеотид.

В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтическое средство представляет собой модулятор иммунных контрольных точек (например, ингибитор иммунных контрольных точек, например, ингибитор активности PD-1, модулятор активности PD-L1, модулятор активности PD-L2, модулятор активности CTLA-4 или агонист CD40 (например, молекулу антитела к CD40), (xi) агонист OX40 (например, молекулу антитела к OX40) или (xii) агонист CD27 (например, молекулу антитела к CD27). В одном варианте осуществления иммунотерапевтическое средство представляет собой ингибитор: PD-1,

PD-L1, PD-L2, CTLA-4, TIM-3, LAG-3, CEACAM (например, CEACAM-1, -3 и/или -5), VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 и/или TGF-бета, галектина 9, CD69, галектина-1, CD113, GPR56, CD48, GARP, PD1H, LAIR1, TIM-1 и TIM-4. В одном варианте осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки ингибирует PD-1, PD-L1, LAG-3, TIM-3, CEACAM (например, CEACAM-1, -3 и/или -5), CTLA-4 или любую их комбинацию.

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

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

Ингибирование ингибирующей молекулы можно осуществлять на уровне ДНК, РНК или белка. В вариантах осуществления ингибирующая нуклеиновая кислота (например, dsRNA, siRNA или shRNA) может применяться для ингибирования экспрессии ингибирующей молекулы. В других вариантах осуществления ингибитор ингибирующего сигнала представляет собой полипептид, например, растворимый лиганд (например, PD-1-Ig или CTLA-4 Ig), или его антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, например, моноклональное антитело, биспецифическое антитело, содержащее один или несколько антигенсвязывающих фрагментов иммунных контрольных точек, триспецифическое антитело или мультивалентное антитело/слитый белок/конструкцию, взаимодействующие с иммунными клетками, известные в данной области техники, которые связываются с ингибирующей молекулой; например, антитело или его фрагмент (также называемый здесь "молекулой антитела"), который связывается с PD-1, PD-L1, PD-L2, CTLA-4, TIM-3, LAG-3, CEACAM (например, CEACAM-1, -3 и/или -5), VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 и/или TGF-бета, галектином 9, CD69, галектином-1, CD113, GPR56, CD48, GARP, PD1H, LAIR1, TIM-1, TIM-4 или их комбинацией.

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

В некоторых вариантах осуществления способов, описанных в настоящем документе, иммунотерапевтическое средство представляет собой антагонист PD-1, антагонист PD-L1, антагонист PD-L2, антагонист CTLA-4, антагонист CD80, антагонист CD86, антагонист KIR, антагонист Tim-3, антагонист LAG3, антагонист TIGIT, антагонист CD20, антагонист CD96 или антагонист IDO1.

В некоторых вариантах осуществления антагонист PD-1 представляет собой антитело, которое специфически связывает PD-1. В некоторых вариантах осуществления антитело, которое связывает PD-1, представляет собой пембролизумаб (KEYTRUDA®, MK-3475; Merck), пидилизумаб (CT-011; Curetech Ltd.), ниволумаб (OPDIVO®, BMS-936558, MDX-1106; Bristol Myer Squibb), MEDI0680 (AMP-514; AstraZeneca/MedImmune), REGN2810 (Regeneron Pharmaceuticals), BGB-A317 (BeiGene Ltd.), PDR-001 (Novartis) или STI-A1110 (Sorrento Therapeutics). В некоторых вариантах осуществления антитело, которое связывает PD-1, описано в публикации PCT WO 2014/179664, например антитело, идентифицируемое как APE2058, APE1922, APE1923, APE1924, APE 1950 или APE1963 (Anaptysbio), или антитело, содержащее области CDR любого из этих антител. В других вариантах осуществления антагонист PD-1 представляет собой слитый белок, который содержит внеклеточный домен PD-L1 или PD-L2, например, AMP-224 (AstraZeneca-MedImmune). В других вариантах осуществления антагонист PD-1 представляет собой пептидный ингибитор, например, AUNP-12 (Aurigene).

В некоторых вариантах осуществления антагонист PD-L1 представляет собой антитело, которое специфически связывает PD-L1. В некоторых вариантах осуществления антитело, которое связывает PD-L1, представляет собой атезолизумаб (RG7446, MPDL3280A; Genentech), MEDI4736 (AstraZeneca/MedImmune), BMS-936559 (MDX-1105; Bristol Myers Squibb), авелумаб (MSB0010718C; Merck KGaA), KD033 (Kadmon), часть антитела KD033 или STI-A1014 (Sorrento Therapeutics). В некоторых вариантах осуществления антитело, которое связывает PD-L1, описано в публикации PCT

WO 2014/055897, например Ab-14, Ab-16, Ab-30, Ab-31, Ab-42, Ab-50, Ab-52 или Ab-55, или представляет собой антитело, которое содержит области CDR любого из этих антител, описание которых включено в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме.

В некоторых вариантах осуществления антагонист CTLA-4 представляет собой антитело, которое специфически связывает CTLA-4. В некоторых вариантах осуществления антитело, которое связывает CTLA-4, представляет собой ипилимумаб (YERVOY®; Bristol Myer Squibb) или тремелиумаб (CP-675206; Pfizer). В некоторых вариантах осуществления антагонист CTLA-4 представляет собой слитый белок CTLA-4 или растворимый рецептор CTLA-4, например, KARR-102 (Kahr Medical Ltd.).

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

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

В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтическое средство представляет собой цитокин, например хемокин, интерферон, интерлейкин, лимфокин или представитель семейства факторов некроза опухоли. В некоторых вариантах осуществления цитокин представляет собой IL-2, IL15 или гамма-интерферон.

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

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

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

Специалисты в данной области техники могут осуществлять несколько форматов биспецифических антител, известных в данной области техники, для нацеливания на один или несколько из CTLA4, PD1, PD-L1, TIM-3, LAG-3, различных лигандов B-7, B7H3, B7H4, CHK 1- и CHK 2-киназ, BTLA, A2aR, OX40, 41BB, LIGHT, CD40, GITR, TGF-бета, SIRP-альфа, TIGIT, VSIG8, SIGLEC7, SIGLEC9, ICOS, FAS, BTLN2 и другие для применения в комбинации, описанной в настоящем документе.

В различных вариантах осуществления иммунотерапевтическое средство может включать поливалентные антитела/слитый белок/конструкцию, взаимодействующие с иммунными клетками.

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

В дополнительном варианте осуществления настоящего раскрытия в настоящем документе предложена комбинированная терапия для лечения рака, которая включает кристаллическую форму или кристаллическую солевую форму соединения 1 и ингибитор контрольной точки со способностью вызывать сильные и продолжительные иммунные ответы с повышенным терапевтическим эффектом и более контролируемой токсичностью.

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

В дополнительных вариантах осуществления в настоящем раскрытии предложены способы для одного или нескольких из следующего:

1) уменьшения или ингибирования роста, пролиферации, подвижности или инвазивности опухолевых или раковых клеток, которые потенциально или фактически приводят к развитию метастазов;

2) уменьшения или ингибирования образования или приживаемости метастазов, возникших из первичной опухоли или рака в одном или нескольких других участках, положениях или областях, отличных от первичной опухоли или рака;

3) уменьшения или ингибирования роста или пролиферации метастазов в одном или нескольких других участках, положениях или областях, отличных от первичной опухоли или рака, после того как метастаз образовался или прижился;

4) уменьшения или ингибирования образования или приживаемости дополнительных метастазов после образования или приживаемости метастазов;

5) длительной общей выживаемости;

6) длительной выживаемости без прогрессирования; или

7) стабилизации заболевания.

Способы включают введение субъекту, нуждающемуся в этом, кристаллической формы или кристаллической солевой формы соединения 1 по настоящему изобретению в комбинации с ингибитором контрольной точки, раскрываемым в настоящем документе.

В одном варианте осуществления настоящего раскрытия введение кристаллической формы или кристаллической солевой формы соединения 1 в комбинации с иммунотерапевтическим средством обеспечивает обнаруживаемое или измеримое улучшение состояния конкретного субъекта, такое как облегчение или нормализацию одного или нескольких неблагоприятных (физических) симптомов или последствий, ассоциированных с наличием клеточного пролиферативного или клеточного гиперпролиферативного нарушения, неоплазии, опухоли или рака или метастазов, т.е. терапевтическая польза или положительный эффект.

Терапевтический эффект или положительный эффект представляют собой любое объективное или субъективное, проходящее, временное или долгосрочное улучшение состояния или патологии, или

отложенное начало, снижение тяжести, продолжительности или частоты неблагоприятных симптомов, ассоциированных или вызванных пролиферацией клеток или клеточным гиперпролиферативным нарушением, таким как неоплазия, опухоль или рак или метастазирование. Они могут приводить к повышенной выживаемости. Удовлетворительная клиническая конечная точка способа лечения в соответствии с настоящим раскрытием достигается, например, когда имеет место постепенное или частичное снижение тяжести, продолжительности или частоты одной или нескольких сопутствующих патологий, неблагоприятных симптомов или осложнений, или ингибирования или отмены одного или нескольких физиологических, биохимических или клеточных проявлений или характеристик пролиферации клеток или клеточного гиперпролиферативного нарушения, такого как неоплазия, опухоль или рак или метастазирование. Таким образом, терапевтическая польза или улучшение может заключаться, но не ограничиваясь ими, в разрушении целевых пролиферирующих клеток (например, неоплазию, опухоли или рака или метастазов) или устранении одной или нескольких, большинства или всех патологий, неблагоприятных симптомов или осложнений, ассоциированных с пролиферацией клеток или клеточным гиперпролиферативным нарушением, таким как неоплазия, опухоль или рак или метастазирование, или связанных с ними. Однако терапевтический эффект или улучшение не обязательно должны заключаться в излечении или полном разрушении всех целевых пролиферирующих клеток (например, неоплазии, опухоли или рака или метастазов) или устранении всех патологий, неблагоприятных симптомов или осложнений, ассоциированных с пролиферацией клеток или клеточным гиперпролиферативным нарушением, таким как неоплазия, опухоль или рак или метастазирование, или связанных с ними. Например, частичное разрушение опухолевой или раковой клеточной массы или стабилизация опухолевой или раковой массы, размера или количества клеток путем ингибирования прогрессирования или обострения опухоли или рака может снизить смертность и продлить продолжительность жизни, хотя бы на несколько дней, недель или месяцев, даже если часть или основная масса опухоли или рака, размер или количество клеток сохраняются.

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

В одном варианте осуществления настоящего раскрытия введение иммунотерапевтического средства в комбинированной терапии с кристаллической формой или кристаллической солевой формой соединения 1 обеспечивает обнаруживаемое или измеримое улучшение или общий ответ в соответствии с irRC (полученные на основе оценок ответа в определенный момент времени и основанные на опухолевой нагрузке), включая одно из нескольких из следующего:

(i) полное исчезновение согласно irCR всех поражений, измеримых или не подлежащих измерению, и отсутствие новых очагов (подтверждение повторной, последовательной оценкой не менее чем через 4 недели после даты первого документального подтверждения);

(ii) снижение согласно irPR опухолевой нагрузки на $\geq 50\%$ по сравнению с исходным уровнем (подтвержденное последовательной оценкой по меньшей мере через 4 недели после первого документального подтверждения).

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

Дополнительные неблагоприятные симптомы и осложнения, ассоциированные с неоплазией, опухолью, раком и метастазированием, которые можно подавить, ослабить, уменьшить, отсрочить или предупредить, включают, например, тошноту, отсутствие аппетита, летаргию, боль и дискомфорт. Таким образом, частичное или полное уменьшение или снижение тяжести, продолжительности или частоты неблагоприятных симптомов или осложнений, ассоциированных с клеточным гиперпролиферативным нарушением, или вызванных им, улучшение качества жизни и/или благополучия субъекта, например все из повышения энергии, аппетита, психологического благополучия представляют собой конкретные неограничивающие примеры терапевтической пользы.

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

В одном варианте осуществления введение иммунотерапевтического средства в комбинированной терапии кристаллической формой или кристаллической солевой формой соединения 1 приводит к клинически значимому улучшению одного или нескольких маркеров статуса и прогрессирования заболевания, выбранных из одного или нескольких из следующего:

(i) общей выживаемости;

- (ii) выживаемости без прогрессирования заболевания;
- (iii) общей скорости ответа;
- (iv) снижения метастатического заболевания;
- (v) уровней циркулирующих опухолевых антигенов, таких как углеводный антиген 19,9 (CA19.9) и раково-эмбриональный антиген (CEA) или другие в зависимости от опухоли;
- (vi) статуса питания (вес, аппетит, сывороточный альбумин);
- (vii) болевого контроля или применения анальгетиков; и
- (ix) соотношения CRP/альбумин.

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

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

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

Составы иммунотерапевтического средства, например, антитела, модулятора иммунной контрольной точки, применяемого в соответствии с настоящим описанием, могут быть приготовлены для хранения путем смешивания антитела, имеющего необходимую степень чистоты, с необязательными фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами или стабилизаторами, подробно описанными и проиллюстрированными в Remington's Pharmaceutical Sciences 21st ed. (Lippincott, Williams and Wilkins Philadelphia, PA, 2006), в форме лиофилизированных составов или водных растворов и/или суспензий. Приемлемые вспомогательные вещества, буферные вещества или стабилизаторы являются нетоксичными для реципиентов в применяемых дозировках и концентрациях и включают приемлемые водные и/или неводные наполнители, которые можно применять в фармацевтических составах настоящего описания, например воду, этанол, полиолы (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и т.п.) и их приемлемые смеси, растительные масла, такие как оливковое масло, и инъекционные органические сложные эфиры, такие как этилолеат. Надлежащую текучесть можно поддерживать, например, с помощью применения веществ для покрытия, таких как лецитин, с помощью поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсий и с помощью применения поверхностно-активных веществ, буферных веществ, таких как фосфат, цитрат и другие органические кислоты. Антиоксиданты могут включать, например

(1) водорастворимые антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, цистеина гидрохлорид, натрия бисульфат, натрия метабисульфит, натрия сульфит и т.п.;

(2) маслорастворимые антиоксиданты, такие как аскорбилпальмитат, бутилированный гидроксианизол (ВНА), бутилированный гидрокситолуол (ВНТ), лецитин, пропилгаллат, альфа-токоферол и т.п.; и

(3) хелатирующие ионы металлов средства, такие как лимонная кислота, этилендиаминететрауксусная кислота (EDTA), сорбит, винная кислота, фосфорная кислота и т.п.;

(4) консерванты (такие как октадецилдиметилбензиламмония хлорид, гексаметония хлорид, бензалкония хлорид, бензетония хлорид, фенол, бутиловый или бензиловый спирт, алкилпарабены, такие как метил- или этилпарабен, пирокатехин, резорцин, циклогексанол, 3-пентанол и м-крезол);

(5) низкомолекулярные вещества (менее чем приблизительно 10 остатков).

Другие примеры фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ могут включать полипептиды; белки, такие как сывороточный альбумин, желатин или иммуноглобулины; гидрофильные полимеры, такие как поливинилпирролидон; аминокислоты, такие как глицин, глутамин, аспарагин, гистидин, аргинин или лизин; моносахариды, дисахариды и другие углеводы, включающие глюкозу, маннозу или декстрины; хелатирующие средства, такие как EDTA; сахара, такие как сахароза, маннит, трегалоза или сорбит; солеобразующие противоионы, такие как натрий, комплексы ионов металлов (например, Zn-белковые комплексы) и/или неионные поверхностно-активные вещества, такие как TWEEN™, PLURONIC™ или полиэтиленгликоль (PEG).

В одном иллюстративном варианте осуществления фармацевтические композиции необязательно могут содержать фармацевтически приемлемые вспомогательные субстанции, необходимые для обеспечения примерных физиологических условий, таких как корректирующие pH, буферизирующие и регулирующие тоничность средства, например натрия ацетат, натрия хлорид, калия хлорид, кальция хлорид и натрия лактат. В некоторых вариантах осуществления антитела к ингибиторам контрольных точек или их антигенсвязывающие фрагменты по настоящему раскрытию готовят в составах и могут лиофилизировать перед применением в соответствии с известными из уровня техники методиками лиофилизации и растворения, в подходящем вспомогательном веществе для хранения и разведения. В одной иллюстративной фармацевтической композиции, содержащей одно или несколько антител к ингибиторам контрольных точек или их антигенсвязывающий фрагмент, композицию готовят в виде стерильного, не содержащего консервантов раствора одного или нескольких антител к ингибиторам контрольных точек или их антигенсвязывающих фрагментов для внутривенного или подкожного введения. Состав может быть предоставлен либо в виде предварительно заправленного шприца-ручки для одноразового применения, либо в виде предварительно заправленного стеклянного шприца, содержащего 1 мл, для одноразового применения например, либо в виде флакона для институционального применения для одноразового применения. Предпочтительно, чтобы фармацевтическая композиция, содержащая антитело к ингибитору контрольной точки или его антигенсвязывающий фрагмент, была прозрачной и бесцветной, с pH приблизительно 6,9-5,0, предпочтительно с pH 6,5-5,0 и даже более предпочтительно с pH в диапазоне от приблизительно 6,0 до приблизительно 5,0. В различных вариантах осуществления составы, содержащие фармацевтические композиции, при растворении и введении субъекту могут содержать от приблизительно 500 мг до приблизительно 10 мг, или от приблизительно 400 мг до приблизительно 20 мг, или от приблизительно 300 мг до приблизительно 30 мг или от приблизительно 200 мг до приблизительно 50 мг антитела к контрольной точке или его антигенсвязывающего фрагмента на мл раствора. Иллюстративные вспомогательные вещества для инъекций или инфузии могут включать маннит, моногидрат лимонной кислоты, двухосновный дигидрат натрия фосфат, моноосновный дигидрат натрия фосфат, полисорбат 80, натрия хлорид, натрия цитрат и воду для парентерального введения, например, внутривенного, внутримышечного, внутривентриального или подкожного введения.

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

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

иммунотерапевтического средства или его антигенсвязывающего фрагмента по настоящему раскрытию, 20 мМ гистидина, 10% сахарозы и 0,02% полисорбата 80 при pH 5,8.

В одном варианте осуществления часть дозы вводят с помощью внутривенного болюса, а остаток с помощью инфузии состава с иммунотерапевтическим средством. Например, от приблизительно 0,001 мг/кг до приблизительно 200 мг/кг, например от приблизительно 0,001 мг/кг до приблизительно 100 мг/кг, или от приблизительно 0,001 мг/кг до приблизительно 50 мг/кг, или от приблизительно 0,001 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг внутривенной инъекции иммунотерапевтического средства или его антигенсвязывающего фрагмента могут быть введены в виде болюса, а остальная доза антитела может быть введена с помощью внутривенной инъекции. Предварительно определенную дозу иммунотерапевтического средства или его антигенсвязывающего фрагмента можно вводить, например, в течение периода от 1 до 2 или до 5 ч.

В дополнительном варианте осуществления часть дозы вводят с помощью подкожной инъекции и/или инфузии в виде болюса, а остаток с помощью инфузии состава иммунотерапевтического средства. В некоторых иллюстративных дозах состав иммунотерапевтического средства можно вводить подкожно в дозе от приблизительно 0,001 мг/кг до приблизительно 200 мг/кг, например от приблизительно 0,001 мг/кг до приблизительно 100 мг/кг, или от приблизительно 0,001 мг/кг до приблизительно 50 мг/кг, или от приблизительно 0,001 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг внутривенной инъекции иммунотерапевтического средства или его антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых вариантах осуществления дозу могут вводить в виде болюса, а остаток иммунотерапевтического средства можно вводить с помощью подкожной или внутривенной инъекции. Предварительно определенную дозу иммунотерапевтического средства или его антигенсвязывающего фрагмента можно вводить, например, в течение периода от 1 до 2 или до 5 ч.

Состав в настоящем документе, также может содержать более одного активного соединения, при необходимости, для конкретного показания, подлежащего лечению, предпочтительно соединения с дополнительными видами активности не оказывают неблагоприятного воздействия друг на друга. Например, может потребоваться предоставление одного или нескольких иммунотерапевтических средств с другими специфичностями. В качестве альтернативы или в качестве дополнения композиция может содержать противовоспалительное средство, химиотерапевтическое средство, цитотоксическое средство, цитокин, средство, ингибирующее рост клеток, и/или низкомолекулярный антагонист. Такие молекулы присутствуют в надлежащей комбинации в количествах, которые эффективны для предполагаемого применения.

Составы, предназначенные для введения *in vivo*, должны быть стерильными или практически стерильными. Данное условие легко достижимо с помощью осуществления фильтрации через мембраны для стерильной фильтрации.

В различных вариантах осуществления иллюстративные составы фармацевтических композиций, описанных в настоящем документе, можно приготовить с помощью способов, общеизвестных в области получения фармацевтических составов. Как правило, такие способы приготовления могут включать стадию приведения активного ингредиента в ассоциацию с вспомогательным веществом или одним или несколькими другими вспомогательными ингредиентами, а затем, при необходимости, упаковку продукта в требуемую однодозовую или многодозовую единицу дозирования.

В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая кристаллическую форму или кристаллическую солевую форму соединения 1, также может быть доставлена в везикуле, а иммунотерапевтическое средство может быть доставлено в том же липосомальном составе или в отдельном составе, совместимом с липосомальным составом, содержащие кристаллическую форму или кристаллическую солевую форму соединения 1. В некоторых иллюстративных примерах липосома, содержащая один или несколько липосомальных поверхностных фрагментов, например, полиэтиленгликоль, антитела и фрагменты антител, которые нацелены на необходимый поверхностный антиген опухоли, рецептор, фактор роста, гликопротеин, гликолипид или неоантиген, которые селективно транспортируются в определенные клетки или органы, таким образом, усиливают таргетную доставку лекарственных средств.

В другом варианте осуществления кристаллическая форма или кристаллическая солевая форма соединения 1 может быть доставлена в везикуле, в частности липосоме (см. Langer, *Science*, 249: 1527-1533 (1990); Treat et al., in *liposomes in the therapy of infectious disease and cancer*, Lopez-Berestein and Fidler (eds.), Liss, N.Y., p. 353-365 (1989); Lopez-Berestein, там же, p. 317-327; см. в целом там же).

В еще одном варианте осуществления кристаллическая форма, или кристаллическая форма соли соединения 1, или композиция, содержащая комбинацию, или композиция, содержащая иммунотерапевтическое средство, могут быть доставлены в системе с контролируемым высвобождением. В одном варианте осуществления можно применять насос (см. Langer, выше; Sefton, *CRC Crit. Rev. Biomed. Eng.*, 14: 201 (1987); Buchwald et al., *Surgery*, 88: 507 (1980); Saudek et al., *N. Engl. J. Med.*, 321: 574 (1989)). В другом варианте осуществления система с контролируемым высвобождением кристаллической формы или кристаллической солевой формы соединения 1 может содержать

полимерные вещества для обеспечения длительного, промежуточного, пульсирующего или альтернативного высвобождения (см. *Medical applications of controlled release*, Langer and Wise (eds.), CRC Pres., Boca Raton, Fla. (1974); *Controlled drug bioavailability, Drug product design and performance*, Smolen and Ball (eds.), Wiley, New York (1984); Ranger and Peppas, J. *Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem.*, 23: 61 (1983); см. также Levy et al., *Science*, 228: 190 (1985); During et al., *Ann. Neurol.*, 25: 351 (1989); Howard et al., *J. Neurosurg.*, 71: 105 (1989)). Можно применять другие системы с контролируемым высвобождением, обсуждаемые в обзоре Langer (*Science*, 249: 1527-1533 (1990)).

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

В настоящем раскрытии также предложена фармацевтическая упаковка или набор, содержащие один или несколько контейнеров, наполненных одним или несколькими ингредиентами фармацевтических композиций по настоящему раскрытию, которые в минимальном случае будут содержать кристаллическую форму или кристаллическую солевую форму соединения I и одно или нескольких антител к ингибитору контрольной точки или их антигенсвязывающий фрагмент, описанные в настоящем документе. В других вариантах осуществления набор может содержать один или несколько дополнительных контейнеров, предоставляющих фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, например разбавитель. В одном варианте осуществления набор может содержать по меньшей мере один контейнер, причем контейнер может содержать кристаллическую форму или кристаллическую солевую форму соединения I, антитело к ингибитору контрольной точки или его антигенсвязывающий фрагмент по настоящему раскрытию. Набор также может содержать ряд инструкций по приготовлению и введению конечной фармацевтической композиции субъекту, нуждающемуся в этом, для лечения заболевания или нарушения, опосредованных молекулой контрольной точки.

В некоторых вариантах осуществления настоящего раскрытия иммунотерапевтическое средство представляет собой популяцию иммунных клеток, которую можно вводить в комбинации с кристаллической формой или кристаллической солевой формой соединения I для лечения субъекта, страдающего раком. В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтическое средство представляет собой популяцию иммунных клеток, таких как лейкоциты (ядерные лейкоциты), содержащие (например, экспрессирующие) рецептор, который связывается с антигеном, представляющим интерес. Лейкоцит по настоящему раскрытию может представлять собой, например, нейтрофил, эозинофил, базофил, лимфоцит или моноцит. В некоторых вариантах осуществления лейкоцит представляет собой лимфоцит. Примеры лимфоцитов включают Т-клетки, В-клетки, естественные клетки-киллерные (NK) или NKT-клетки. В некоторых вариантах осуществления Т-клетка представляет собой CD4⁺ Th (Т-хелперную) клетку, CD8⁺ цитотоксическую Т-клетку, $\gamma\delta$ Т-клетку или регуляторную (супрессорную) Т-клетку. В некоторых вариантах осуществления иммунная клетка представляет собой дендритную клетку.

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

В некоторых аспектах настоящего раскрытия предложен подход на основе "адаптивных клеток", который включает выделение иммунных клеток (например, Т-клеток) от субъекта, страдающего раком, генную инженерию иммунных клеток (например, для экспрессии антигенсвязывающего рецептора, такого как химерный антигенный рецептор), экспансию клеток *ex vivo* и затем повторное введение иммунных клеток субъекту. Этот способ приводит к большему количеству сконструированных иммунных клеток у субъекта по сравнению с тем, что может быть достигнуто с помощью обычных способов доставки генов и вакцинации. В некоторых вариантах осуществления иммунные клетки выделяют от субъекта, экспандируют *ex vivo* без генетической модификации и затем повторно вводят субъекту.

Иммунные клетки по настоящему раскрытию содержат рецепторы, которые связываются с антигенами, такими как антиген, кодируемый экзогенно доставленной нуклеиновой кислотой, предложенными в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления лейкоцит

модифицирован (например, генетически модифицирован) для экспрессии рецептора, который связывается с антигеном. Рецептор может представлять собой, в некоторых вариантах осуществления, встречающийся в природе антигенный рецептор (обычно экспрессируемый на иммунной клетке), рекомбинантный антигенный рецептор (обычно не экспрессируемый на иммунной клетке) или химерный антигенный рецептор (CAR). Встречающиеся в природе и рекомбинантные антигенные рецепторы, охватываемые настоящим раскрытием, включают Т-клеточные рецепторы, В-клеточные рецепторы, NK-клеточные рецепторы, NKT-клеточные рецепторы и рецепторы дендритных клеток. "Химерный антигенный рецептор" относится к искусственному рецептору иммунных клеток, который сконструирован для распознавания и связывания антигена, экспрессируемого опухолевыми клетками. Как правило, CAR конструируется для Т-клетки и представляет собой химеру из сигнального домена Т-клеточного рецепторного (TcR) комплекса и антигенраспознающего домена (например, одноцепочечный фрагмент (scFv) антитела) (Enblad et al., Human Gene Therapy, 2015, 26(8): 498-505), раскрытие которой включено в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме.

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

Существует четыре поколения CAR, каждое из которых содержит разные компоненты. CAR первого поколения присоединяют scFv, полученный из антител, к внутриклеточному сигнальному домену CD3-дзета (дзета или z) Т-клеточного рецептора посредством шарнирных и трансмембранных доменов. CAR второго поколения содержат дополнительный домен, например CD28, 4-1BB (41BB) или ICOS, для обеспечения костимулирующего сигнала. CAR третьего поколения содержат два костимулирующих домена, слитых с цепью CD3-дзета TcR. Костимулирующие домены третьего поколения могут содержать, например, комбинацию CD3z, CD27, CD28, 4-1BB, ICOS или OX40. CAR в некоторых вариантах осуществления содержат эктодомен (например, CD3), обычно происходящий из одноцепочечного варибельного фрагмента (scFv), шарнира, трансмембранного домена и эндодомена с одним (первое поколение), двумя (второе поколение) или тремя (третье поколение) сигнальными доменами, происходящими из CD3Z и/или костимулирующих молекул (Maude et al., Blood, 2015, 125(26): 4017-4023; Kakarla and Gottschalk, Cancer J., 2014, 20(2): 151-155), раскрытие которых включено в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме.

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

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

В некоторых вариантах осуществления иллюстративное иммунотерапевтическое средство представляет собой химерный антигенный рецептор CAR первого поколения. В некоторых вариантах осуществления химерный антигенный рецептор представляет собой CAR второго поколения. В некоторых вариантах осуществления химерный антигенный рецептор представляет собой CAR третьего поколения. В некоторых вариантах осуществления химерный антигенный рецептор представляет собой

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

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

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

Антигенсвязывающий домен (например, scFv), который "специфически связывается" с мишенью или эпитопом, является термином, понятным в данной области техники, и способы для определения такого специфического связывания также известны в данной области. Указано, что молекула демонстрирует "специфическое связывание", если она реагирует или ассоциируется более часто, более быстро, более длительно и/или с большей аффинностью с конкретным целевым антигеном, чем с альтернативными мишенями. Антигенсвязывающий домен (например, scFv), который специфически связывается с первым целевым антигеном, может специфически связываться со вторым целевым антигеном, или не может связываться с ним. Таким образом, "специфическое связывание" не обязательно требует исключительного связывания (несмотря на то что может его включать).

В некоторых вариантах осуществления иммунные клетки, экспрессирующие CAR, генетически модифицированы для распознавания нескольких мишеней или антигенов, что обеспечивает распознавание профилей экспрессии уникальной мишени или антигена на опухолевых клетках. Примеры CAR, которые могут связываться с несколькими мишенями, включают "CAR с разделенным сигналом", которые ограничивают полную активацию иммунных клеток относительно опухолей, экспрессирующих несколько антигенов; "тандемные CAR" (TanCAR), которые содержат внеклеточные домены с двумя scFv; и "универсальные CAR внеклеточного домена", которые вводят авидин или специфический к флуоресцеин-изотиоцианату (FITC) scFv для распознавания опухолевых клеток, которые были инкубированы с мечеными моноклональными антителами (Mab).

CAR считают "биспецифическим", если он распознает два отдельных антигена (имеет два отдельных распознающих антиген домена). В некоторых вариантах осуществления биспецифический CAR включает два отдельных домена для распознавания антигенов, присутствующих в тандеме на одном трансгенном рецепторе (называемом TanCAR; см., например, Grada Z. et al., *Molecular Therapy Nucleic Acids*, 2013; 2: e105, включенную в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме). Таким образом, в некоторых вариантах осуществления способы включают доставку в опухоль комбинации, содержащей кристаллическую форму или кристаллическую солевую форму соединения 1 и иммунотерапевтического средства, причем иммунотерапевтическое средство представляет собой сконструированную нуклеиновую кислоту, которая кодирует антиген, или доставку в опухоль сконструированной нуклеиновой кислоты, которая вызывает экспрессию аутоантигена, и доставку в опухоль иммунной клетки, экспрессирующей биспецифический CAR, который связывается с двумя антигенами, один из которых кодирован сконструированной нуклеиновой кислотой.

В некоторых вариантах осуществления CAR представляет собой антиген-специфический ингибирующий CAR (iCAR), который можно применять, например, во избежание внеопухолевой

токсичности (Fedorov, V.D. et al., *Sci. Transl. Med.*, опубликовано онлайн 11 декабря 2013 г., включено в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме). iCAR содержат антиген-специфический ингибирующий рецептор, например, для блокирования неспецифической иммуносупрессии, которая может быть следствием экстра-экспрессии целевой опухоли. iCAR могут быть основаны, например, на ингибирующих молекулах CTLA-4 или PD-1. В некоторых вариантах осуществления данные iCAR блокируют Т-клеточные ответы от Т-клеток, активированных либо их эндогенным Т-клеточным рецептором, либо активирующим CAR. В некоторых вариантах осуществления данный эффект ингибирования является временным.

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

В соответствии с другими аспектами данного раскрытия, антигенный компонент опухоли в вакцине по настоящему изобретению представляет собой любой природный или синтетический ассоциированный с опухолью белок или пептид, или комбинацию ассоциированных с опухолью белков и/или пептидов, или гликопротеинов или гликопептидов. В других аспектах антигенный компонент может быть специфическим для пациента или общим для многих или большинства пациентов с определенным типом рака. В соответствии с одним аспектом антигенный компонент состоит из клеточного лизата, полученного из опухолевой ткани, удаленной у пациента, подлежащего лечению. В другом аспекте лизат может быть сконструирован или синтезирован из экзосомы, полученной из опухолевой ткани. В другом аспекте антигенный компонент состоит из клеточного лизата, полученного из опухолевой ткани, экстрагированного из одного или нескольких не состоящих в родстве индивидов или из опухолевых клеточных линий.

В различных вариантах осуществления иллюстративное иммунотерапевтическое средство содержит одну или несколько противораковых вакцин для применения в комбинации с кристаллической формой или кристаллической солевой формой соединения 1. Ассоциированный с опухолью антигенный компонент вакцины может быть произведен посредством любой из различных хорошо известных методик. Для отдельных белковых компонентов антигенный белок выделяют из опухолевой ткани или опухолевой клеточной линии посредством стандартных хроматографических способов, таких как высокоэффективная жидкостная хроматография или аффинная хроматография или, в качестве альтернативы, его синтезируют посредством стандартной технологии рекомбинантной ДНК в подходящей экспрессионной системе, такой как *E.coli*, дрожжи или растения. Ассоциированный с опухолью антигенный белок затем очищают от экспрессионной системы посредством стандартных хроматографических способов. В случае пептидных антигенных компонентов, обычно их получают посредством стандартного автоматизированного синтеза. Белки и пептиды могут быть модифицированы посредством добавления аминокислот, липидов и других средств для улучшения их введения в систему доставки вакцины (например, многослойная липосома). Для ассоциированного с опухолью антигенного компонента, полученного из собственной опухоли пациента, или опухолей других индивидов, или клеточных линий, опухолевую ткань или одну суспензию клеток, полученную из опухолевой ткани, обычно гомогенизируют в подходящем буфере. Гомогенат также может быть разделен на фракции, например, посредством центрифугирования, для выделения конкретных клеточных компонентов, таких как клеточные мембраны или растворимый материал. Опухолевый материал можно применять непосредственно, или ассоциированные с опухолью антигены можно экстрагировать для введения в вакцину с использованием буфера, содержащего низкую концентрацию подходящего средства, такого как детергент. Примером подходящего детергента для экстракции антигенных белков из опухолевой ткани, опухолевых клеток и опухолевых клеточных мембран является дигептаноил фосфатидилхолин. Экзосомы, образованные из опухолевой ткани или опухолевых клеток, независимо от того, являются ли они аутологичными или гетерологичными пациенту, можно применять для антигенного компонента для введения в вакцину или в качестве исходного материала для экстракции ассоциированных с опухолью антигенов.

В некоторых вариантах осуществления данного раскрытия комбинированная терапия включает кристаллическую форму или кристаллическую солевую форму соединения 1 в комбинации с иммунотерапевтическим средством, представляющим собой противораковую вакцину. В различных примерах противораковая вакцина включает по меньшей мере один ассоциированный с опухолью антиген, по меньшей мере один иммуностимулятор и необязательно по меньшей мере одно клеточное иммунотерапевтическое средство. В некоторых вариантах осуществления иммуностимулирующий компонент в противораковой вакцине по настоящему раскрытию представляет собой какой-либо модификатор биологического ответа (BRM), способный усиливать терапевтическую эффективность противораковой вакцины для индукции гуморального и клеточного иммунных ответов против раковых клеток у пациента. В соответствии с одним аспектом иммуностимулятор представляет собой цитокин

или комбинацию цитокинов. Примеры таких цитокинов включают интерфероны, такие как IFN-гамма, интерлейкины, такие как IL-2, IL-15 и IL-23, колониестимулирующие факторы, такие как M-CSF и GM-CSF, и факторы некроза опухоли. В соответствии с другим аспектом иммуностимулирующий компонент раскрытой противораковой вакцины включает одно или несколько иммуностимулирующих средств адъювантного типа, такие как агонисты толлподобных рецепторов APC или костимулирующие/мембранные белки клеточной адгезии, с иммуностимулирующими цитокинами или без них. Примеры агонистов толлподобных рецепторов включают липид А и CpG и костимулирующие/адгезионные белки, такие как CD80, CD86 и ICAM-1.

В некоторых вариантах осуществления иммуносимулятор выбран из группы, включающей IFN-гамма (IFN- γ), IL-2, IL-15, IL-23, M-CSF, GM-CSF, фактор некроза опухоли, липид А, CpG, CD80, CD86 и ICAM-1, или их комбинации. В соответствии с другими аспектами клеточное иммунотерапевтическое средство выбрано из группы, включающей дендритные клетки, Т-лимфоциты, инфильтрирующие опухоль, модифицированные химерным антигенным рецептором эффекторные Т-клетки, направленные на тип опухоли пациента, В лимфоциты, естественные клетки-киллеры, клетки костного мозга и любые другие клетки иммунной системы пациента или их комбинации. В одном аспекте иммуносимулятор противораковой вакцины включает один или несколько цитокинов, таких как интерлейкин 2 (IL-2), GM-CSF, M-CSF и интерферон-гамма (IFN- γ), один или несколько агонистов толлподобных рецепторов и/или адъювантов, таких как монофосфорилый липид А, липид А, липидный конъюгат мурамилдипептида (MDP) и двухцепочечная РНК, или один или несколько костимулирующих мембранных белков и/или белков клеточной адгезии, таких как CD80, CD86 и ICAM-1, или любую комбинацию перечисленного выше. В одном аспекте противораковая вакцина включает иммуносимулятор, который представляет собой цитокин, выбранный из группы, включающей интерлейкин 2 (IL-2), GM-CSF, M-CSF и интерферон-гамма (IFN- γ). В другом аспекте противораковая вакцина включает иммуносимулятор, который представляет собой агонист толлподобных рецепторов и/или адъювант выбранный из группы, включающей монофосфорилый липид А, липид А и липидный конъюгат мурамилдипептида (MDP) и двухцепочечную РНК. В другом аспекте противораковая вакцина включает иммуносимулятор, который представляет собой костимулирующий мембранный белок и/или белок клеточной адгезии, выбранный из группы, включающей CD80, CD86 и ICAM-1.

В различных вариантах осуществления иммунотерапевтическое средство может включать противораковую вакцину, причем противораковая вакцина вводит любой опухолевый антиген, которые можно потенциально применять для конструкции слитого белка по настоящему изобретению и, в частности, следующее:

(а) раково-тестикулярные антигены, в том числе NY-ESO-1, SSX2, SCP1, а также RAGE, BAGE, GAGE и полипептиды семейства MAGE, например GAGE-1, GAGE-2, MAGE-1 MAGE-2, MAGE-3, MAGE-4, MAGE-5, MAGE-6 и MAGE-12, которые можно применять, например, для нацеливания на меланому, опухоли легкого, головы и шеи, NSCLC, молочной железы, желудочно-кишечного тракта и мочевого пузыря;

(b) мутированные антигены, в том числе p53, связанные с различными солидными опухолями, наприме, колоректальный рак, рак легких, головы и шеи; p21/Ras, связанный, например, с меланомой, раком поджелудочной железы и колоректальным раком; CDK4, связанный, например, с меланомой; MUM1, связанный, например, с меланомой; каспаза-8, связанная, например, с раком головы и шеи; CIA 0205, связанный, например, с раком мочевого пузыря; HLA-A2-R1701, бета-катенин, связанный, например, с меланомой; TCR, связанный, например, с Т-клеточной неходжкинской лимфомой; BCR-ab1, связанный, например, с хроническим миелогенным лейкозом; триозофосфатизомераза; KIA 0205; CDC-27 и LDLR-FUT;

(с) сверхэкспрессированные антигены, в том числе галектин 4, связанный, например, с колоректальным раком; галектин 9, связанный, например, с болезнью Ходжкина; протеиназа 3, связанная, например, с хронический миелогенный лейкоз; WT 1, связанный, например, с различными лейкозами; карбоангидраза, связанная, например, с раком почки; альдолаза А, связанная, например, с раком легкого; PRAME, связанный, например, с меланомой; HER-2/неу, связанный, например, с раком молочной железы, толстой кишки, легкого и яичника; маммаглобин, альфа-фетопротейн, связанный, например, с гепатомой; KSA, связанный, например, с колоректальным раком; гастрин, связанный, например, с раком поджелудочной железы и пищевода; каталитический белок теломеразы, MUC-1, связанный, например, с раком молочной железы и яичника; G-250, связанный, например, с почечноклеточной карциномой; p53 связанный, например, с раком молочной железы, толстого кишечника; и раково-эмбриональный антиген, связанный, например, с раком молочной железы, раком легкого, и видами рака желудочно-кишечного тракта, такими как колоректальный рак;

(d) общие антигены, в том числе меланомно-меланоцитарные дифференцировочные антигены, такие как MART-1/Melan A; gp100; MC1R; рецептор меланоцитостимулирующего гормона; тирозиназа; связанный с тирозиназой белок-1/TRP1 и связанный с тирозиназой белок-2/TRP2, связанный, например, с меланомой;

(е) ассоциированные с предстательной железой антигены, в том числе PAP, PSA, PSMA, PSH-P1, PSM-P1, PSM-P2, связанные, например, с раком предстательной железы;

(ф) идиотипы иммуноглобулинов, ассоциированные с миеломой и В-клеточными лимфомами.

В некоторых вариантах осуществления один или несколько ТАА может быть выбран из p1 5, Hom/Mel-40, H-Ras, E2A-PRL, H4-RET, IGH-IGK, MYL-RAR, антигенов вируса Эпштейна-Барр, EBNA, антигенов папилломавируса человека (HPV), в том числе E6 и E7, антигены вируса В и С, антигены лимфотропного Т-клеточного вируса, TSP-180, p185erbB2, p1 80erbB-3, c-met, mn-23H1, TAG-72-4, CA 19-9, CA 72-4, CAM 17.1, NuMa, K-ras, p1 6, TAGE, PSCA, CT7, 43-9F, 5T4, 791 Tgp72, бета-HCG, BCA225, BTAA, CA 125, CA 15-3 (CA 27.29/BCAA), CA 195, CA 242, CA-50, CAM43, CD68/KP1, CO-029, FGF-5, Ga733 (EpCAM), HTgp-175, M344, MA-50, MG7-Ag, MOV18, NB/70K, NY-CO-1, RCAS1, SDCCAG16, TA-90 (связывающий Mac-2 белок/связанный с циклофилином С белок), TAAL6, TAG72, TLP, TPS или любой их комбинации.

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

В различных вариантах осуществления иллюстративное иммунотерапевтическое средство может включать mRNA, пригодную для кодирования любых одного или нескольких указанных выше раковых антигенов, пригодных для синтеза противораковой вакцины. В некоторых иллюстративных вариантах осуществления противораковая вакцина на основе mRNA может обладать одним или несколькими из следующих свойств:

а) mRNA, кодирующая каждый раковый антиген, перемежается чувствительными к расщеплению сайтами;

б) mRNA, кодирующая каждый раковый антиген, связана напрямую друг с другом без линкера;

с) mRNA, кодирующая каждый раковый антиген, связана друг с другом одним нуклеотидным линкером;

д) каждый раковый антиген включает 20-40 аминокислот и центрально расположенную мутацию SNP;

е) по меньшей мере 40% раковых антигенов обладают наивысшей аффинностью к молекулам МНС класса I от субъекта;

ф) по меньшей мере 40% раковых антигенов обладают наивысшей аффинностью к молекулам МНС класса II от субъекта;

г) по меньшей мере 40% раковых антигенов имеют прогнозируемую аффинность связывания IC₅₀ > 500 нМ для HLA-A, HLA-B и/или DRB1;

h) mRNA кодирует от 1 до 15 раковых антигенов;

и) 10-60% раковых антигенов имеют аффинность связывания с МНС класса I и 10-60% раковых антигенов имеют аффинность связывания с МНС класса II; и/или

j) mRNA, кодирующая раковые антигены, устроена так, что раковые антигены упорядочены для сведения к минимуму псевдоэпитопов.

В различных вариантах осуществления комбинацию, содержащую кристаллическую форму или кристаллическую солевую форму соединения 1 и иммунотерапевтическое средство, представляющее собой противораковую вакцину, раскрытую в настоящем документе, можно применять для недопустимого иммунного ответа у субъекта против ракового антигена. Способ включает введение субъекту РНК-вакцины, содержащей по меньшей мере один полинуклеотид РНК, имеющий открытую рамку считывания, по меньшей мере кодирующую один антигенный полипептид или его иммуногенный фрагмент, тем самым вызывая у субъекта иммунный ответ, специфичный к антигенному полипептиду или его иммуногенному фрагменту, в комбинации с введением кристаллической формы или кристаллической солевой формы соединения 1 либо в той же композиции, либо в отдельной композиции, вводимых одновременно или последовательно, причем титр антианτιгенного полипептидного антитела у субъекта увеличивается после вакцинации по сравнению с титром антианτιгенного полипептидного антитела у субъекта, вакцинированного профилактически эффективной дозой традиционной вакцины против рака. "Антитело к антигенному полипептиду" представляет собой сывороточное антитело, которое специфически связывается с антигенным полипептидом.

Профилактически эффективная доза представляет собой терапевтически эффективную дозу, которая предотвращает развитие рака на клинически приемлемом уровне. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза представляет собой дозу, указанную во вкладыше к упаковке вакцины. Используемая в настоящем документе традиционная вакцина относится к вакцине, отличной от mRNA-вакцин по настоящему изобретению. Например, традиционная вакцина включает без ограничения вакцины против живых микроорганизмов, вакцины с убитыми микроорганизмами, субединичные вакцины, белок-антиген-вакцины, ДНК-вакцины и т.п. В иллюстративных вариантах осуществления традиционная вакцина представляет собой вакцину, которая получила одобрение регулирующих органов и/или зарегистрирована национальным органом по регулированию

лекарственных средств, например Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) в США или Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA).

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

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

В предпочтительных аспектах иммунотерапевтические средства на основе РНК-вакцины по настоящему раскрытию (например, mRNA-вакцины) продуцируют профилактически и/или терапевтически эффективные уровни, концентрации и/или титры антиген-специфических антител в крови или сыворотке вакцинированного субъекта. Как определено в настоящем документе, термин "титр антител" относится к количеству антиген-специфического антитела, продуцируемого у субъекта, например, у человека. В иллюстративных вариантах осуществления титр антител выражается как величина, обратная наибольшему разведению (в серийном разведении), которое все еще обеспечивает положительный результат. В иллюстративных вариантах осуществления титр антител определяют или измеряют посредством иммуноферментного анализа (ELISA). В иллюстративных вариантах осуществления титр антител определяют или измеряют посредством анализа нейтрализации, например, посредством анализа микронейтрализации. В некоторых аспектах измерение титра антител выражается как соотношение, например 1:40, 1:100 и т.п.

В иллюстративных вариантах осуществления настоящего изобретения эффективная вакцина обеспечивает титр антител более 1:40, более 1:100, более 1:400, более 1:1000, более 1:2000, более 1:3000, больше 1:4000, больше 1:500, больше 1:6000, больше 1:7500, больше 1:10000. В иллюстративных вариантах осуществления титр антител продуцируется или достигается через 10 дней после вакцинации, через 20 дней после вакцинации, через 30 дней после вакцинации, через 40 дней после вакцинации или через 50 или более дней после вакцинации. В иллюстративных вариантах осуществления титр антител продуцируется или достигается после введения субъекту разовой дозы вакцины. В других вариантах осуществления титр создается или достигается после нескольких доз, например, после первой и второй дозы (например, бустерной дозы). В иллюстративных аспектах изобретения антиген-специфические антитела измеряются в единицах мкг/мл или измеряются в единицах МЕ/л (международных единиц на литр) или мМЕ/мл (международных миллиединиц на мл). В иллюстративных вариантах осуществления изобретения эффективная вакцина обеспечивает более 0,5 мкг/мл, более 0,1 мкг/мл, более 0,2 мкг/мл, более 0,35 мкг/мл, более 0,5 мкг/мл, более 1 мкг/мл, более 2 мкг/мл, более 5 мкг/мл или более 10 мкг/мл. В иллюстративных вариантах осуществления изобретения эффективная вакцина обеспечивает более 10 мМЕ/мл, более 20 мМЕ/мл, более 50 мМЕ/мл, более 100 мМЕ/мл, более 200 мМЕ/мл, более 500 мМЕ/мл или более 1000 мМЕ/мл. В иллюстративных вариантах осуществления уровень или концентрация антител продуцируются или достигаются через 10 дней после вакцинации, через 20 дней после вакцинации, через 30 дней после вакцинации, через 40 дней после вакцинации или через 50 или более дней после вакцинации. В иллюстративных вариантах осуществления уровень или концентрация антител продуцируются или достигаются после введения одной дозы вакцины. В других вариантах осуществления уровень или концентрация антител продуцируются или достигаются после нескольких доз, например после первой и второй дозы (например, бустерной дозы). В иллюстративных вариантах осуществления уровень или концентрация антител определяют или измеряют посредством ферментсвязанного иммуносорбентного

исследования (ELISA). В иллюстративных вариантах осуществления уровень или концентрация антител определяют или измеряют посредством анализа нейтрализации, например, посредством анализа микронеutralизации. Также предусмотрены вакцины с нуклеиновой кислотой, содержащие один или несколько полинуклеотидов РНК, имеющих открытую рамку считывания, кодирующую первый антигенный полипептид или конкатемерный полипептид, где полинуклеотид РНК присутствует в составе для введения *in vivo* хозяину для выработки более длительно сохраняющегося высокого титра антител, чем титр антител, вызванный mRNA-вакциной, содержащей стабилизирующий элемент, или составленной с адьювантом и кодирующей первый антигенный полипептид. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид РНК составлен для продуцирования нейтрализующих антител в течение одной недели после однократного введения. В некоторых вариантах осуществления адьювант выбран из катионного пептида и иммуностимулирующей нуклеиновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления катионный пептид представляет собой протамин.

Иммунотерапевтические средства, содержащие вакцину на основе нуклеиновой кислоты, содержащей один или более полинуклеотидов РНК с открытой рамкой считывания, содержащей по меньшей мере одну химическую модификацию или необязательно не содержащей нуклеотидную модификацию, открытую рамку считывания, кодирующую первый антигенный полипептид или конкатемерный полипептид, причем полинуклеотид РНК присутствует в составе для введения *in vivo* хозяину, так что уровень экспрессии антигена в хозяине значительно превышает уровень экспрессии антигена, продуцируемый mRNA-вакциной, содержащей стабилизирующий элемент или содержащей адьювант и кодирующей первый антигенный полипептид.

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

В аспектах настоящего изобретения также представлена единица применения вакцины, включающая от 10 до 400 мкг одного или нескольких полинуклеотидов РНК, имеющих открытую рамку считывания, содержащую не менее одной химической модификации или необязательно не содержащую модификацию нуклеотидов, причем открытая рамка считывания кодирует первый антигенный полипептид или конкатемерный полипептид и фармацевтически приемлемый эксципиент, составленный для доставки субъекту-человеку. В некоторых вариантах осуществления вакцина дополнительно содержит катионную липидную наночастицу.

Аспекты настоящего изобретения относятся к способам создания, поддержания или восстановления антигенной памяти к опухоли у индивида или популяции индивидов, включающих введение указанному индивиду или популяции антигенной вакцины с нуклеиновой кислотой, усиливающей память, содержащей

(a) по меньшей мере один полинуклеотид РНК, содержащий по меньшей мере одну химическую модификацию или необязательно не содержащий нуклеотидных модификаций, и две или более открытых рамок считывания с оптимизированными кодонами, при этом указанные открытые рамки считывания кодируют набор эталонных антигенных полипептидов; и

(b) необязательно фармацевтически приемлемый наполнитель.

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

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

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

В некоторых вариантах осуществления кристаллическую форму или кристаллическую солевую форму соединения 1 можно применять в комбинации с иммунотерапевтическим средством на основе биспецифического антитела. Биспецифическое антитело может включать белковую конструкцию, имеющую первый антигенсвязывающий фрагмент и второй антигенсвязывающий сайт, который связывается с цитотоксической иммунной клеткой. Первый сайт связывания антигена может связываться с опухолевым антигеном, который специфически обрабатывается комбинацией по настоящему изобретению. Например, первый антигенсвязывающий фрагмент может связываться с неограничивающим примером опухолевых антигенов, выбранных из EGFR, HGFR, Her2, Ep-CAM, CD20, CD30, CD33, CD47, CD52, CD133, CEA, gpA33, муцинов, TAG-72, CIX, PSMA, фолатсвязывающий белок, GD2, GD3, GM2, VEGF. Среди прочего, указаны VEGFR, интегрин $\alpha V\beta 3$, интегрин $\alpha 5\beta 1$, MUC1, ERBB2, ERBB3, MET, IGF1R, EPHA3, TRAILR1, TRAILR2, RANKL, FAP и тенацин. В некоторых вариантах осуществления первая антигенсвязывающая составляющая обладает специфичностью к белку или пептиду, который сверхэкспрессируется на опухолевой клетке по сравнению с соответствующей неопухолевой клеткой. В некоторых вариантах осуществления первый антигенсвязывающий фрагмент обладает специфичностью к белку, который сверхэкспрессируется на опухолевой клетке по сравнению с соответствующей неопухолевой клеткой. Применяемый в настоящем документе термин "соответствующая неопухолевая клетка" относится к неопухолевой клетке, которая принадлежит к тому же типу клеток, что и исходная опухолевая клетка. Отмечено, что такие белки не обязательно отличаются от опухолевых антигенов. Неограничивающие примеры включают раково-эмбриональный антиген (CEA), который сверхэкспрессируется в большинстве карцином толстой и прямой кишки, молочной железы, легких, поджелудочной железы и желудочно-кишечного тракта; рецепторы херегулина (HER-2, neu или c-erbB-2), которые часто сверхэкспрессируются при раке молочной железы, яичника, толстой кишки, легкого, предстательной железы и шейки матки; рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), который высоко экспрессируется в ряде солидных опухолей, включая опухоли молочной железы, головы и шеи, мелкоклеточного легкого и простаты; рецептор асиалогликобелка; рецептор трансферрина; рецептор серпинового ферментного комплекса, который экспрессируется на гепатоцитах; рецептор фактора роста фибробластов (FGFR), который сверхэкспрессируется на клетках аденокарциномы протока поджелудочной железы; рецептор фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR), для генной терапии против ангиогенеза; рецептор фолиевой кислоты, который избирательно сверхэкспрессируется в 90% неслизистых карцином яичников; гликокаликс клеточной поверхности; углеводные рецепторы; и полимерный рецептор иммуноглобулина.

Второй антигенсвязывающий фрагмент представляет собой любую молекулу, которая специфически связывается с антигеном, белком или полипептидом, экспрессируемым на поверхности цитотоксической иммунной клетки (клетки CIK). Неограничивающие примеры антигенов, экспрессируемых на поверхности цитотоксических иммунных клеток, подходящих для применения с настоящим раскрытием, могут включать CD2, CD3, CD4, CD5, CD8, CD11a, CD11 b, CD14, CD16a, CD27, CD28, CD45, CD45RA, CD56, CD62L, рецептор Fc, LFA, LFA-1, TCR $\alpha\beta$, CCR7, макрофагальный белок воспаления 1a, перфорин, PD-1, PD-L1, PD-L2 или CTLA-4, LAG-3, OX40, 41BB, LIGHT, CD40, GITR, TGF-бета, TIM-3, SIRP-альфа, TIGIT, VSIG8, BTLA, SIGLEC7, SIGLEC9, ICOS, B7H3, B7H4, FAS, BTNL2, CD27 и лиганд Fas. В некоторых вариантах осуществления второй антигенсвязывающий фрагмент связывается с CD3 цитотоксической иммунной клетки, например, клетки CIK. В некоторых вариантах осуществления второй антигенсвязывающий фрагмент связывается с CD56 цитотоксической иммунной клетки. В некоторых вариантах осуществления второй антигенсвязывающий фрагмент связывается с рецептором Fc цитотоксической иммунной клетки. В некоторых вариантах осуществления Fc-область биспецифического антитела связывается с Fc-рецептором цитотоксической иммунной клетки. В некоторых вариантах осуществления второй антигенсвязывающий фрагмент представляет собой любую молекулу, которая специфически связывается с антигеном, экспрессируемым на поверхности цитотоксической иммунной клетки (например, клетки CIK). Второй антигенсвязывающий фрагмент специфичен для антигена на цитотоксической иммунной клетке. Примеры цитотоксических иммунных клеток включают без ограничения CIK-клетки, Т-клетки, CD8+Т-клетки, активированные Т-клетки, моноциты, естественные киллеры (NK), NK-Т-клетки, лимфокин-активированные киллеры (LAK), макрофаги и дендритные клетки. Вторая антигенсвязывающая составляющая специфически связывается с антигеном, экспрессируемым на поверхности цитотоксической иммунной клетки. Неограничивающие примеры антигенов, экспрессируемых на поверхности цитотоксических иммунных клеток, подходящих для модуляции с настоящим раскрытием, могут включать CD2, CD3, CD4, CD5, CD8, CD11a, CD11 b, CD14, CD16a, CD27, CD28, CD45, CD45RA, CD56, CD62L, рецептор Fc, LFA, LFA-1, TCR $\alpha\beta$, CCR7, макрофагальный белок воспаления 1a, перфорин, PD-1, PD-L1, PD-L2 или CTLA-4, LAG-3, OX40, 41BB, LIGHT, CD40, GITR, TGF-бета, TIM-3, SIRP-альфа, TIGIT, VSIG8, BTLA, SIGLEC7, SIGLEC9, ICOS, B7H3, B7H4, FAS, BTNL2, CD27 и лиганд Fas. В других вариантах осуществления модулятор биспецифических антител представляет собой активатор костимулирующей молекулы (например, агонист OX40). В одном варианте осуществления агонист OX40 представляет собой молекулу биспецифического антитела к OX40 и другому опухолевому антигену или костимулирующему антигену.

Агонист OX40 можно вводить отдельно или в комбинации с другими иммуномодуляторами, например, в комбинации с ингибитором (конструкцией антитела) PD-1, PD-L1, CTLA-4, CEACAM (например, CEACAM-1, -3 и/или -5), TIM-3 или LAG-3. В некоторых вариантах осуществления молекула антитела против OX40 представляет собой биспецифическое антитело, которое связывается с GITR и PD-1, PD-L1, CTLA-4, CEACAM (например, CEACAM-1, -3 и/или -5), TIM-3 или LAG-3. В одном иллюстративном варианте осуществления молекулу антитела OX40 вводят в комбинации с молекулой антитела против PD-1 (например, с молекулой антитела против PD-1, описанного в настоящем документе). Молекула антитела OX40 и молекула антитела против PD-1 могут быть в форме отдельной композиции антитела или в виде молекулы биспецифического антитела. В других вариантах осуществления агонист OX40 можно вводить в комбинации с другой костимулирующей молекулой, например, агонистом GITR, CD2, CD27, CD28, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), CD30, CD40, BAFFR, HVEM, CD7, LIGHT, NKG2C, SLAMF7, NKp80, CD160, B7-H3 или лиганда CD83. В некоторых вариантах осуществления второй антигенсвязывающий фрагмент связывается с рецептором Fc на цитотоксической иммунной клетке, например клетке СИК.

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

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

Также включены ди-диатела, известные в данной области техники. Данная молекула массой 130 кДа образуется посредством слияния диатела с N-концом домена CH3 IgG, что приводит к структуре, подобной IgG. Другими производными диател являются триатера и тетратела, которые складываются в тримерные и тетрамерные фрагменты за счет укорачивания линкера до менее 5 или 0-2 остатков. Также представлены конструкции (scFv)₂, известные как "биспецифический захват Т-клеток" (BITE). BITE представляют собой биспецифические одноцепочечные антитела, состоящие из двух фрагментов антител scFv, соединенных гибким линкером, которые направлены против поверхностного антигена на целевых клетках и CD3 на Т-клетках. Также приведены примеры форматов двухвалентных (Fab)₂ и трехвалентных (Fab)₃ антител. Также представлены мини-тела и тримерные тела, полученные из scFv. Иллюстративные конструкции, полезные для целевых опухолевых антигенов, могут включать одно или более из следующих: диатело, одноцепочечное (sc)-диатело (scFv)₂, миниантитело, минитело, барназабарстар, scFv-Fc, sc(Fab)₂, конструкции тримерного антитела, конструкции антител триател, конструкции антитела-тримертела, конструкции антитела-тритела, конструкции антитела-коллатела, (scFv-TNFa)₃, F(ab)₃/DNL. Примеры цитотоксических иммунных клеток включают без ограничения СИК-клетки, Т-клетки, CD8+Т-клетки, активированные Т-клетки, моноциты, естественные киллеры (NK), NK-Т-клетки, лимфокин-активированные киллеры (LAK), макрофаги и дендритные клетки.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическую форму или кристаллическую солевую форму соединения 1 можно применять в комбинации с иммунотерапевтическим средством на основе радиоконъюгата.

В различных вариантах осуществления радиоконъюгат представляет собой небольшую молекулу или большую молекулу (в настоящем документе именуемую "средством, нацеленным на клетку"), например полипептид, антитело или его фрагмент антитела, который связан или иным образом прикреплен к радионуклиду, или множеству радионуклидов, так что связывание радиоконъюгата с его мишенью (белком или молекулой на или в раковой клетке) приведет к гибели или морбидности указанной раковой клетки. В различных вариантах осуществления радиоконъюгат может представлять собой средство, нацеливающееся на клетку, меченное радионуклидом, или средство, нацеливающееся на клетку, может быть связано или иным образом прикреплено к частице, или микрочастице, или наночастице, содержащей множество радионуклидов, при этом радионуклиды являются одинаковыми или разными. Способы синтеза радиоконъюгатов известны в данной области техники и могут включать класс иммуноглобулинов или их связывающих антиген частей, которые конъюгированы с токсичным радионуклидом.

В некоторых вариантах осуществления молекула, которая связывается с раковой клеткой, может быть известна как "средство, нацеливающееся на клетку". Применяемая в настоящем документе иллюстративное средство, нацеливающееся на клетку, может позволить наночастицам или радионуклиду, содержащим лекарственное средство, нацеливаться на конкретные типы представляющих интерес клеток. Примеры средств, нацеливающихся на клетки, включают без ограничения небольшие молекулы (например, фолат, аденозин, пурин) и большие молекулы (например, пептид или антитело), которые связываются с или нацеливаются на связанный с опухолью антиген. Примеры связанных с опухолью антигенов включают без ограничения аденозиновые рецепторы, альфа ν бета 3, аминопептидазу Р, альфа-фетопротеин, раковый антиген 125, раково-эмбриональный антиген, сCaveolin-1, хемокиновые рецепторы, кластерин, онкофетальные антигены, CD20, эпителиальный опухолевый антиген, связанный с меланомой антиген, Ras, p53, Her2/Neu, ErbB2, ErbB3, ErbB4, рецептор фолиевой кислоты, простатоспецифический мембранный антиген, простатоспецифический антиген, пуриновые рецепторы, радиационно-индуцированный рецептор клеточной поверхности, серпин В3, серпин В4, антиген плоскоклеточной карциномы, тромбоспондин, опухоль антиген 4, ассоциированный с опухолью гликопротеин 72, тирозиназы и тирозинкиназы. В некоторых вариантах осуществления средство, нацеливающееся на клетку, представляет собой фолат или производное фолиевой кислоты, которое специфически связывается с рецепторами фолиевой кислоты (FR). В некоторых вариантах осуществления средство, нацеливающееся на клетку, представляет собой антитело, биспецифическое антитело, триспецифическое антитело или их антигенсвязывающая конструкция, которая специфически связывается с раковым антигеном, выбранным из EGFR, HGFR, Her2, Ep-CAM, CD20, CD30, CD33, CD47, CD52, CD133, CEA, gpA33, муцинов, TAG-72, CIX, PSMA, фолатсвязывающего белка, GD2, GD3, GM2, VEGF. Среди прочего, указаны VEGFR, интегрин $\alpha\nu\beta3$, интегрин $\alpha5\beta1$, MUC1, ERBB2, ERBB3, MET, IGF1R, ERHA3, TRAILR1, TRAILR2, RANKL, FAP и тенаascin.

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

В другом дополнительном варианте осуществления нацеливающийся агент представляет собой антитело или пептид, или поливалентные антитела/слитый белок/конструкции, действующие на иммунные клетки, способные связывать антигены, ассоциированные с опухолью, состоящие без ограничения из следующих: аденозиновые рецепторы, альфа ν бета 3, аминопептидаза Р, альфа фетопротеин, раковый антиген 125, раково-эмбриональный антиген, кавеолин-1, хемокиновые рецепторы, кластерин, онкофетальные антигены, CD20, рецептор фактора роста человека (HGFR), антиген эпителиальной опухоли, ассоциированный с меланомой антиген, MUC1, Ras, p53, Her2/Neu, ErbB2, ErbB3, ErbB4, рецептор фолиевой кислоты, простатоспецифический мембранный антиген, простатоспецифический антиген, пуриновые рецепторы, радиационно-индуцированный рецептор клеточной поверхности, серпин В3, серпин В4, антиген плоскоклеточной карциномы, тромбоспондин, опухолевый антиген 4, ассоциированный с опухолью гликопротеин 72, тирозиназа, тирозинкиназы и т.п.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическую форму или кристаллическую солевую форму соединения 1, описанные в настоящем документе, можно применять в комбинации с протоколом вакцинации для лечения рака. В некоторых вариантах осуществления кристаллическую форму или кристаллическую солевую форму соединения 1, описанные в настоящем документе, можно применять в комбинации с иммунотерапевтическим средством, таким как вакцина. В различных вариантах

осуществления примеры вакцин включают вакцины, применяемые для стимуляции иммунного ответа на раковые антигены.

Количество как кристаллической формы, так и кристаллической солевой формы соединения 1, описанных в настоящем документе, и одного или нескольких дополнительных терапевтических средств (в тех композициях, которые содержат дополнительное терапевтическое средство, как описано выше), которые могут быть объединены с вспомогательными материалами для получения стандартной лекарственной формы, будет варьировать в зависимости от пациента, подлежащего лечению, и конкретного способа введения. В некоторых вариантах осуществления композиции по настоящему изобретению составлены таким образом, чтобы можно было вводить дозу от 0,01 до 100 мг/кг массы тела/сутки согласно настоящему изобретению.

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

В некоторых вариантах осуществления кристаллические формы или кристаллические солевые формы соединения 1, раскрытые в настоящем документе, можно объединять с одним или более ингибиторами следующих киназ для лечения заболевания, раскрытого в настоящем документе, такого как рак: Akt1, Akt2, Akt3, TGF- β R, PKA, PKG, PKC, CaM-киназа, киназа фосфорилазы, MEKK, ERK, MAPK, mTOR, EGFR, HER2, HER3, HER4, INS-R, IGF-1R, IR-R, PDGF α R, PDGF β /R, CSFIR, KIT, FLK-II, KDR/FLK-1, FLK-4, flt-1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, Ron, Sea, TRKA, TRKB, TRKC, FLT3, VEGFR/Flt2, Flt4, EphA1, EphA2, EphA3, EphB2, EphB4, Tie2, Src, Fyn, Lck, Fgr, Btk, Fak, SYR, FRK, JAK, ABL, ALK, CDK7, CDK12, CDK13, KRAS и B-Raf. В некоторых вариантах осуществления кристаллические формы или солевые формы соединения 1, раскрытые в настоящем документе, можно объединять с одним или более ингибиторами белков CD47 и MALT1 для лечения рака.

В некоторых вариантах осуществления кристаллические формы или кристаллические солевые формы соединения 1, раскрытые в настоящем документе, можно применять в комбинации с одним или более ингибиторами поли[АДФ-рибоза]полимеразы (PARP) для лечения заболевания, раскрытого в настоящем документе, такого как рак. Иллюстративные ингибиторы PARP включают без ограничения олапариб (Lynparza®), рупаприб (Rubraca®) нирапариб (Zejula®), талзопариб (Talzenna®) и TPST-1120.

В некоторых вариантах осуществления кристаллические формы или кристаллические солевые формы соединения 1, раскрытые в настоящем документе, можно применять в комбинированной терапии с любыми ингибиторами киназы, раскрытыми в настоящем документе, для лечения заболеваний, таких как рак. Иллюстративные ингибиторы киназы включают иматиниб, барицитиниб, гефитиниб, эрлотиниб, сорафениб, дазатиниб, сунитиниб, лапатиниб, нилотиниб, пирфенидон, занубрутиниб, упадацитиниб, федратиниб, энтректиниб, альпеллисиб, пазопаниб, кризотиниб, вемурафениб, вандетаниб, руксолитиниб, акситиниб, босутиниб, регорафениб, тофацитиниб, кабозантиниб, понатиниб, траметиниб, дабрафениб, афатиниб, ибрутиниб, церитиниб, идеалалисиб, нинтеданиб, палбоциклиб, ленватиниб, кобиметиниб, абемациклиб, акалабрутиниб, алектиниб, биниметиниб, бригаиниб, энкорафениб, эрдафитиниб, эверолимус, фостаматиниб, гилтер, ларотректиниб, лорлатиниб, нетарсудил, осимертиниб, пексидартиниб, рибоциклиб, темсиролимус, XL-147, XL-765, XL-499 и XL-880. В некоторых вариантах осуществления соединение, описанное в настоящем документе, можно применять в комбинации с ингибитором HSP90 (например, XL888), модуляторами X рецептора печени (LXR), модуляторами ретинолсвязанного орфанного рецептора гамма (ROR γ), ингибитором CK1, ингибитором CK1- α , ингибитором пути Wnt (например, SST-215) или ингибитором минералокортикоидного рецептора (например, эсаксеронон или XL-550) для лечения заболевания, раскрытого в настоящем документе, такого как рак.

В некоторых вариантах осуществления кристаллические формы или кристаллические солевые формы соединения 1, раскрытые в настоящем документе, можно применять в комбинации с полатузумабом ведотином для лечения заболевания, раскрытого в настоящем документе, такого как рак.

Меченые соединения и способы анализа.

Другой аспект относится к меченой кристаллической форме или кристаллической солевой форме по настоящему изобретению (меченой радиоактивным изотопом, флуоресцентной меткой и т.д.), пригодной не только в способах визуализации, но и в анализах, как *in vitro*, так и *in vivo*, для локализации и количественного определения ТАМ-киназ в образцах тканей, включая человеческие, и для идентификации лигандов ТАМ-киназ посредством ингибирования связывания меченого соединения. Соответственно, настоящее изобретение включает анализы ТАМ-киназы, которые содержат такие меченые соединения.

Настоящее изобретение также включает меченую изотопами кристаллическую форму или кристаллическую солевую форму по настоящему изобретению. "Изотопно-" или "радиоактивно-меченое"

соединение представляет собой соединение по настоящему изобретению, в котором один или более атомов заменены или замещены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличные от атомной массы или массового числа, обычно обнаруживаемых в природе (т.е. природного происхождения). Подходящие радионуклиды, которые могут быть включены в кристаллическую форму или кристаллическую солевую форму по настоящему изобретению, включают без ограничения следующие: ^2H (также обозначаемый D как дейтерий), ^3H (также обозначаемый T как тритий), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I и ^{131}I . Радионуклид, который включен в данные радиоизотопно-меченные соединения, будет зависеть от конкретного применения данного радиоизотопно-меченного соединения. Например, для нанесения метки металлопротеазы и конкурентных анализов *in vitro*, как правило, наиболее пригодными будут соединения, которые включают ^3H , ^{14}C , ^{82}Br , ^{125}I , ^{131}I или ^{35}S . Для вариантов применения радиовизуализации, как правило, наиболее пригодными будут ^{11}C , ^{18}F , ^{125}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br или ^{77}Br . В некоторых вариантах осуществления кристаллические формы или кристаллические солевые формы, описанные в настоящем документе, в которых один или более гидрогенов замещены дейтерием, например, водород, связанный с атомом углерода. Такие соединения проявляют повышенную устойчивость к метаболизму и, таким образом, пригодны для увеличения периода полужизни любого соединения при введении млекопитающему, особенно человеку.

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

Настоящее изобретение может дополнительно включать способы синтеза для включения радиоизотопов в кристаллическую форму или кристаллическую солевую форму по настоящему изобретению. Способы синтеза для включения радиоизотопов в органические соединения хорошо известны в данной области техники, и специалист в данной области техники легко распознает способы, применимые для соединений по настоящему изобретению.

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

Приготовление и примеры

Общие методики экспериментов.

Эксперименты с водной суспензией. Соли соединения 1, которые, как определено, обладают растворимостью в воде менее 1 мг/мл, суспендировали в 20 мл воды при температуре окружающей среды в течение 1 дня. Затем твердые вещества собирали посредством вакуумной фильтрации и анализировали посредством XRPD.

Экстремальное охлаждение (CC). Концентрированные растворы соединения 1 и различные противоионы получали в MeOH при повышенной температуре с перемешиванием. Закрытые флаконы, содержащие горячие растворы, переносили в морозильную камеру ($\sim -20^\circ\text{C}$) и быстро охлаждали. Образованные твердые вещества собирали. Если твердые вещества отсутствовали, применяли дополнительные методики кристаллизации.

Экстренное осаждение (CP). Чистые растворы соединения 1 и коформера получали в различных растворителях при RT. Аликвоты различных антирастворителей добавляли в раствор, медленно, с аккуратным перемешиванием до тех пор, пока твердые вещества не выпадали из раствора в осадок. Смеси оставляли перемешиваться в течение указанного времени. Образованные твердые вещества собирали посредством фильтрации с повышенным давлением.

Быстрое охлаждение (FC). Концентрированные растворы соединения 1 и различных противоионов получали в ацетоне или MeOH при повышенной температуре с перемешиванием. Закрытые флаконы, содержащие горячие растворы, переносили на рабочую поверхность при температуре окружающей среды. Образованные твердые вещества собирали. Если твердые вещества отсутствовали, применяли дополнительные методики кристаллизации.

Быстрое выпаривание (FE). Чистые растворы соединения 1 и коформера получали в различных растворителях. Флаконы оставляли незакрытыми и растворитель выпаривали при условиях окружающей среды.

Суспензия для взаимного превращения. Суспензию формы А соединения 1 получали посредством добавления достаточного количества твердых веществ в приведенную систему растворителей при условиях окружающей среды, так что присутствовали нерастворенные твердые вещества. Затем смесь помешивали в течение дополнительного времени для обеспечения насыщения. Затем твердые вещества представляющих интерес форм добавляли в аликвоту насыщенного раствора (фильтрованного через 0,2-мкм нейлонный фильтр), так что присутствовали нерастворенные твердые вещества. Затем смесь помешивали при температуре окружающей среды в течение дополнительного времени, и выделяли твердые вещества.

Методики выделения. Как правило, выделение осуществляли быстро после удаления образцов из соответствующих устройств контроля температуры для сведения к минимуму уравнивания с температурой окружающей среды перед выделением твердых веществ.

Жидкая фаза декантирования. Некоторые твердые вещества, выделенные в ходе методик кристаллизации на основе раствора, собирали посредством центрифугирования суспензии (при необходимости) и удаления жидкой фазы, оставляя влажные твердые вещества. Твердые вещества быстро высушивали (например, высушивали на воздухе или в атмосфере азота), если в настоящем документе не указано "анализированная влажность".

Фильтрация при повышенном давлении. Твердые вещества собирали на 0,2-мкм нейлонный или PTFE фильтры посредством продавливания суспензии через шприц и узел держателя фильтра Swinflex. Как правило, твердые вещества быстро высушивали посредством продувки воздуха 20-мл шприцем через фильтр. Если в настоящем документе обозначено как "анализированная влажность", твердые вещества оставались влажными с маточным раствором. Перед анализом некоторые образцы дополнительно быстро сушили в слабом потоке газообразного азота.

Вакуумная фильтрация. Твердые вещества собирали на бумагу или нейлонные фильтры посредством вакуумной фильтрации и быстро сушили на воздухе на фильтрах при пониженном давлении перед переносом во флакон.

Реакционная кристаллизация (RC). Смесь соединения 1 и различных коформеров объединяли в суспензии на основе ацетона при повышенной температуре, так что молярность коформера в 2 раза превышала API. Раствор перемешивали в течение указанного времени. Если наблюдали прозрачные растворы, применяли дополнительные методики кристаллизации.

Испытание стабильность. Различные соли соединения 1 помещали в открытые флаконы в камере с относительной влажностью 75% (насыщенный раствор хлорида натрия). Камеру с относительной влажностью помещали в печь при 40°C на 15-16 дней. Образцы анализировали посредством PLM и XRPD по окончании срока.

Медленное охлаждение (SC). Концентрированные растворы соединения 1 и различных коформеров получали в различных растворителях при повышенных температурах с перемешиванием. Флаконы закрывали в нагреваемом блоке отбора проб и горячий планшет выключали, обеспечивая постепенное охлаждение флаконов до температуры окружающей среды в нагреваемом блоке для флаконов. Чистые растворы при охлаждении до температуры окружающей среды дополнительно охлаждали в холодильнике (5-7°C) и/или морозильной камере (~-20°C). Если твердые вещества отсутствовали, применяли дополнительные методики кристаллизации.

Медленное выпаривание. Растворы получали в различных растворителях при перемешивании и, как правило, фильтровали через 0,2-мкм нейлонный или PTFE фильтр. Каждый раствор оставляли выпариваться из накрытого флакона (например, неплотно закрытого или накрытого перфорированной алюминиевой фольгой) в условиях окружающей среды, если не указано иное. Растворы оставляли выпариваться до сухости, если не обозначено как частичное испарение (твердое вещество, присутствующее в небольшом количестве оставшегося растворителя), в случае чего твердые вещества выделяют, как описано в настоящем документе.

Оценка растворимости. Аликвоты различных растворителей добавляли к измеренным количествам соединения 1 при помешивании (как правило, с применением ультразвука) при указанных температурах до достижения полного растворения, судя по визуальному наблюдению. Если растворение возникло после добавления первой аликвоты, значения указаны как ">". Если растворение не возникло, значения указаны как "<".

Оценка растворимости в воде. Аликвоты воды добавляли к измеренным количествам различных солей соединения 1 при обработке ультразвуком.

Эксперименты с суспензией. Насыщенные растворы соединения 1 и различных коформеров получали в различных растворителях и смесях растворителей. Смеси перемешивали при температуре окружающей среды и повышенных температурах в течение указанного времени. Твердые вещества собирали посредством указанной методики и применяли дополнительные методики кристаллизации при необходимости.

Удаление растворителя в вакуумной печи. Соли соединения 1, которые, как было определено посредством различных аналитических способов, являются сольватами, подвергали попыткам удаления растворителя. Образцы помещали в вакуумную печь при температурах в диапазоне от температуры

окружающей среды до 80°C в течение указанного времени. Образцы анализировали посредством XRPD и/или TGA для определения успешности удаления растворителя.

Диффузия пара. Концентрированные растворы получали в различных растворителях и, как правило, фильтровали через 0,2-мкм нейлонный или PTFE фильтр. Отфильтрованный раствор дозировали в небольшой флакон, который затем помещали внутрь большего флакона, содержащего антирастворитель. Небольшой флакон оставляли незакрытым и большой флакон закрывали для обеспечения диффузии пара. Любые присутствующие твердые вещества выделяли, как описано в настоящем документе.

Напряжение пара. Выбранные твердые вещества переносили в небольшой флакон, который затем помещали внутрь большего флакона, содержащего растворитель. Небольшой флакон оставляли незакрытым и большой флакон закрывали для обеспечения напряжения пара при указанной температуре.

Коформер означает одно или несколько фармацевтически приемлемых оснований и/или фармацевтически приемлемых кислот, раскрытых в настоящем документе в связи с соединением 1. Иллюстративные коформеры, применяемые в настоящем документе, включают фумаровую кислоту, HCl и фосфорную кислоту.

Инструментальные методики.

Дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC). DSC осуществляли с использованием дифференциального сканирующего калориметра Mettler-Toledo DSC3+. Калибровку температуры осуществляли с использованием адамантана, фенилсалицилата, индия, олова и цинка. Образец помещали в герметично закрытый или открытый алюминиевый поддон для DSC, и вес точно записывали. Взвешенный алюминиевый поддон, имеющий форму поддона для образца, помещали на референтную сторону ячейки. Образцы анализировали при температуре от -30 до 250°C с нарастающей скоростью 10°C/мин. Несмотря на то что термограммы построены по эталонной температуре (ось x), результаты представлены в соответствии с температурами образца.

Динамическая сорбция паров (DVS).

a) VTI. Данные автоматической сорбции паров (VS) собирают на анализаторе сорбции паров VTI SGA-100. NaCl и PVP применяли в качестве стандартов калибровки. Образцы высушивали перед анализом. Данные по сорбции и десорбции собирали при относительной влажности в диапазоне от 5% до 95% с шагом 10% при продувке азотом. Критерий равновесия, применяемый для анализа, заключался в изменении веса менее 0,0100% за 5 мин с максимальным временем уравнивания 3 ч. Данные не корректировали на исходную влажность образцов.

b) Intrinsic. Данные автоматической сорбции паров (VS) собирают на приборе Surface Measurement System DVS Intrinsic. Образцы не высушивали перед анализом. Данные по сорбции и десорбции собирали при относительной влажности в диапазоне от 5 до 95% с шагом 10% при продувке азотом. Критерий равновесия, применяемый для анализа, заключался в изменении веса менее 0,0100% за 5 мин с максимальным временем уравнивания 3 ч. Данные не корректировали на исходную влажность образцов.

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

Оптическая микроскопия. Образцы наблюдали под оптическим микроскопом Motiс или Wolfe со скрещенными поляризаторами или под стереомикроскопом Leica с компенсатором красного первого порядка со скрещенными поляризаторами.

Определение pKa и logP. Определение pKa и logP осуществляли посредством Pion Inc./Sirius Analytical Instruments Ltd. в Восточный Сассекс, Соединенное Королевство.

Спектроскопия раствора протонным ядерным магнитным резонансом (¹H ЯМР): Спектр ¹H ЯМР раствора получали посредством Spectral Data Services в Шампейн, Иллинойс. Образцы получали посредством растворения приблизительно 5-10 мг образца в DMSO-d₆. Параметры сбора данных отображаются на первой странице каждого спектра в разделе "Данные" данного отчета.

Термогравиметрический анализ (TGA). Термогравиметрические анализы осуществляли с использованием анализатора Mettler Toledo TGA/DSC3+. Калибровку температуры осуществляли с использованием фенилсалицилата, индия, олова и цинка. Образец помещали в алюминиевый поддон. Открытый поддон вставляли в печь TG. Печь нагревали в атмосфере азота. Каждый образец нагревали от температуры окружающей среды до 350°C со скоростью изменения 2, 5 или 10°C/мин. Несмотря на то что термограммы построены по эталонной температуре (ось x), результаты представлены в соответствии с температурами образца.

Порошковая рентгеновская дифракция (XRPD).

а) Отображение. Паттерны XRPD собирали посредством дифрактометра PANalytical X'Pert PRO MPD с использованием падающего луча излучения Cu K α , полученного с использованием длинного точно фокусируемого источника и никелевого фильтра при комнатной температуре (298 кельвинов). Дифрактометр выполняли с возможностью использования симметричной геометрии Брэгга-Брентано. Перед анализом анализировали образец кремния (NIST SRM 640e), чтобы убедиться, что наблюдаемое положение пика Si 111 соответствует положению, сертифицированному NIST. Пробу образца помещали в лунку. Антирассеивающие щели (SS) использовали для сведения к минимуму фона, создаваемого воздухом. Щели Соллера для падающего и дифрагированного лучей использовали для минимизации расширения вследствие осевого расхождения. Дифрактограммы собирали с помощью сканирующего позиционно-чувствительного детектора (X'Celerator), расположенного на расстоянии 240 мм от образца, и программного обеспечения Data Collector v. 2.2b. Параметры сбора данных для каждого паттерна отображаются над изображением в разделе "Данные" этого отчета, включая щель с расходимостью (DS) и SS падающего луча.

б) Передача. Паттерны XRPD собирали посредством дифрактометра PANalytical X'Pert PRO MPD с использованием падающего луча излучения Cu, полученного посредством длинного точно фокусируемого источника Optix при комнатной температуре (298 кельвинов). Эллиптически градиентное многослойное зеркало использовали для фокусировки Cu K α -рентгеновских лучей через образец и на детектор. Перед анализом анализировали образец кремния (NIST SRM 640e), чтобы убедиться, что наблюдаемое положение пика Si 111 соответствует положению, сертифицированному NIST. Образец образца зажимали между пленками толщиной 3 мкм и анализировали в геометрии пропускания. Для минимизации фона, создаваемого воздухом, использовали ограничитель луча, короткий удлинитель, предупреждающий рассеяние, режущую кромку, предупреждающую рассеяние. Щели Соллера для падающего и дифрагированного лучей использовали для минимизации расширения вследствие осевого расхождения. Дифрактограммы собирали с помощью сканирующего позиционно-чувствительного детектора (X'Celerator), расположенного на расстоянии 240 мм от образца, и программного обеспечения Data Collector v. 2.2b. Параметры сбора данных для каждого паттерна отображаются над изображением в разделе "Данные" этого отчета, включая щель с расходимостью (DS) до зеркала.

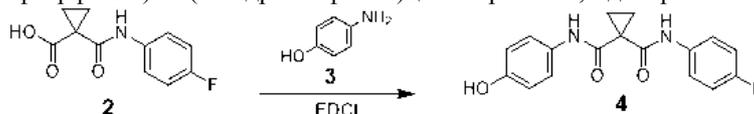
Индексирование XRPD.

Индексирование и уточнение структуры являются вычислительными исследованиями. В пределах рисунка для данного индексированного паттерна XRPD соответствие между разрешенными положениями пиков, отмеченными полосами, и наблюдаемые пики указывают на согласованное определение элементарной ячейки. Успешное индексирование паттерна указывает на то, что образец состоит в основном из одной кристаллической фазы, если не указано иное. Группы пространств, соответствующие присвоенному символу затухания, параметрам элементарной ячейки и производным величинам, сведены в таблицу.

Примеры.

Пример получения 1: синтез соединения 1.

Стадия 1: N-(4-фторфенил)-N-(4-гидроксифенил)циклопропан-1,1-дикарбоксимид (4).

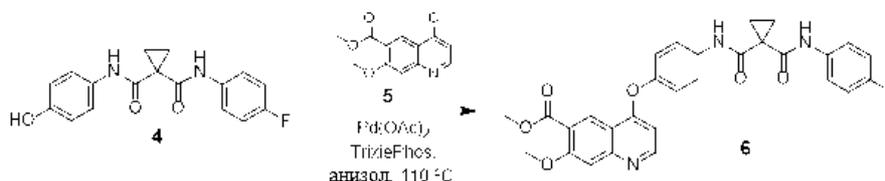


К раствору соединения 2 (10 г, 44,80 ммоль, 1 экв.) и соединения 3 (5,87 г, 53,8 ммоль, 1,2 экв.) в диметилацетамиде (DMA) (60 мл) добавляли 3-(этилиминометиленамино)-N,N-диметил-пропан-1-амин гидрохлорид (EDCI) (10,31 г, 53,8 ммоль, 1,2 экв.). Смесь энергично перемешивали при 20°C до завершения реакции. Смесь выливали в водный (водн.) насыщенный NaHCO₃ (400 мл) и экстрагировали с применением EtOAc (4×100 мл). Объединенные органические фазы промывали водным насыщенным NaCl (100 мл), высушивали над безводным (безводн.) Na₂SO₄ и концентрировали. Получали соединение 4 (21 г, неочищенное) (50% чистоты).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,16 (br s, 1H), 9,72 (br s, 1H), 7,61 (dd, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,13 (t, 2H), 6,68 (d, 2H), 1,42 (s, 4H);

MS (EI) для C₁₇H₁₅FN₂O₃, обнаруженное значение 314,9 (MH⁺).

Стадия 2: метил 4-[4-[[1-(4-фторфенил)карбамоил]циклопропан-карбонил]амино]фенокси]-7-метоксихинолин-6-карбоксилат (6).

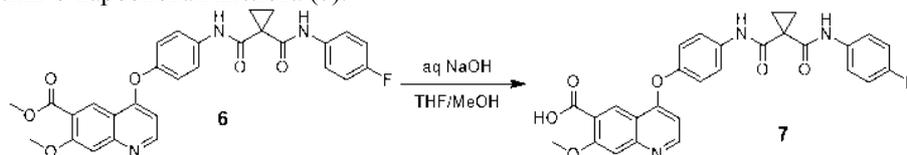


Смесь соединения 4 (5,99 г, 9,5 ммоль, 1,2 экв.), соединения 5 (2 г, 8,0 ммоль, 1,0 экв.), Pd(OAc)₂ (89 мг, 397,4 мкмоль, 0,05 экв.), рац-2-(ди-трет-бутилфосфино)-1,1'-бинафтил (TrixiePhos, 316,71 мг, 794,7 мкмоль, 0,1 экв.) и K₃PO₄ (2,53 г, 11,9 ммоль, 1,5 экв.) в анизоле (50 мл) перемешивали при 110°C в течение 2 ч в атмосфере азота. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (1:1 пертолейный эфир:EtOAc до 20:1 EtOAc:MeOH). Получали соединение 6 (2,6 г, выход 61,8%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,38 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,63 (d, 2H), 7,64 (d, 2H), 7,54-7,41 (m, 3H), 7,18 (d, 2H), 7,09-7,01 (m, 2H), 6,43 (d, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 1,78-1,72 (m, 2H), 1,69-1,63 (m, 2H);

MS (EI) для C₂₉H₂₄FN₃O₆, обнаруженное значение 530,0 (MH⁺).

Стадия 3: 4-[4-[[1-(4-фторфенил)карбамоил]циклопропан-карбонил]амино]фенокси]-7-метоксихинолин-6-карбоновая кислота (7).

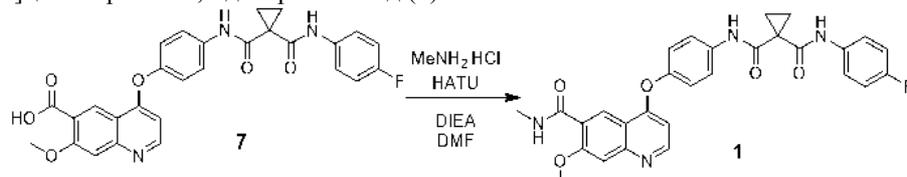


К раствору соединения 6 (1,8 г, 3,4 ммоль, 1 экв.) в тетрагидрофуране (THF) (15 мл) и MeOH (15 мл) добавляли 2 М водного NaOH (7 мл, 4,1 экв.). Смесь перемешивали при 6-13°C в течение 4 ч. Смесь доводили до pH приблизительно 8 в использовании 1 М водного HCl и концентрированный для удаления растворителя. Добавляли воду (50 мл), и смесь доводили до pH приблизительно 6 с использованием 1 М водного HCl. Полученный осадок отфильтровывали, промывали водой (2×10 мл) и сушили в вакууме. Получали соединение 7 (1,7 г, выход 97,0%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,22 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,64 (dd, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,15 (t, 2H), 6,45 (d, 1H), 3,96 (s, 3H), 1,47 (s, 4H);

MS (EI) для C₂₈H₂₂FN₃O₆, обнаруженное значение 516,1 (MH⁺).

Стадия 4: 1-N'-(4-фторфенил)-1-N-[4-[7-метокси-6-(метилкарбамоил)хинолин-4-ил]оксифенил]циклопропан-1,1-дикарбоксимид (1).



Раствор соединения 7 (300 мг, 582,0 мкмоль, 1 экв.), HATU (332 мг, 873,2 мкмоль, 1,5 экв.) и DIEA (301 мг, 2,3 ммоль, 406 мкл, 4 экв.) в DMF (10 мл) перемешивали при 6-10°C в течение 1 ч. Добавляли метанамина гидрохлорид (79 мг, 1,2 ммоль, 2,0 экв.) и смесь перемешивали при 6-10°C в течение 17 ч. Смесь фильтровали и полученный фильтрат очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150×25 мм×5 мкм, градиент: 33-63% ацетонитрила в 10 мМ водного NH₄HCO₃, скорость потока: 25 мл/мин). Получали соединение 1 (105,4 мг, выход 34,3%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,20 (s, 1H), 10,06 (s, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,42-8,33 (m, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,68-7,61 (m, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,19-7,11 (m, 2H), 6,46 (d, 1H), 4,02 (s, 3H), 2,84 (d, 3H), 1,47 (s, 4H);

MS (EI) для C₂₉H₂₅FN₄O₅, обнаруженное значение 529,1 (MH⁺).

Пример 1. Получение формы А fumarата соединения 1.

Фумаровую кислоту (1 экв.) в ацетоне добавляли к свободному основанию соединения 1 (1 экв.) и полученную красноватую суспензию перемешивали при приблизительно 50°C в течение 4 дней. Затем суспензию SC до RT и перемешивали в течение дополнительного 1 дня с получением розовой суспензии. Затем твердые вещества удаляли посредством фильтрации при повышенном давлении с получением смеси fumarатной формы А и формы свободного основания А.

Пример 2. Получение формы В гемифумарата соединения 1.

Фумаровую кислоту (2 экв.) в ацетоне добавляли к свободному основанию соединения 1 (1 экв.) и полученную красноватую суспензию перемешивали при приблизительно 50°C в течение 6 дней с получением в результате грязно-белой суспензии. Затем твердые вещества удаляли посредством фильтрации при повышенном давлении горячего раствора с получением гемифумаратной формы В.

Пример 3. Получение HCl-формы А соединения 1.

1 экв. HCl добавляли к свободному основанию соединения 1 в THF и полученную в результате темную красноватую суспензию перемешивали при RT в течение 3 дней с получением полученной густой грязно-белой суспензии. Затем твердые вещества удаляли посредством фильтрации при повышенном давлении с получением HCl формы А.

Пример 4. Получение HCl-формы В соединения 1.

1 экв. HCl добавляли к свободному основанию соединения 1 в хлороформе и полученную красноватую суспензию перемешивали при приблизительно 50°C в течение 3 дней с получением в результате бледно-розовой суспензии. Затем твердые вещества удаляли посредством фильтрации при повышенном давлении с получением HCl формы В.

Пример 5. Получение HCl-формы С соединения 1.

1 экв. HCl добавляли к свободному основанию соединения 1 в метаноле при температуре приблизительно 60°C с получением в результате желтоватой суспензии. Затем раствор СС до приблизительно -20°C и выдерживали в холоде в течение приблизительно 2 дней с получением прозрачного оранжевого раствора. Частичное FE обеспечивало прозрачный красный раствор, а затем добавляли четыре объема антирастворителя МТВЕ и раствор перемешивали в течение 1 дня при RT с получением грязно-белого твердого вещества HCl формы С соединения 1, которую отделяли посредством фильтрации при повышенном давлении.

Пример 6. Получение HCl-формы D соединения 1.

2 экв. HCl добавляли к свободному основанию соединения 1 при приблизительно 50°C и полученную в результате розовую суспензию перемешивали при 50°C в течение 5 дней. Твердое вещество HCl-формы D соединения 1 отделяли посредством фильтрации при повышенном давлении.

Пример 7. Получение формы А соединения 1.

Вероятно, форма А соединения 1 является наиболее термодинамически стабильной кристаллической формой свободного основания соединения 1. Соответственно несколько процедур приводят к образованию данной формы. Список некоторых возможных процедур для получения формы А соединения 1 приведен в табл. 17. Данный список в табл. 17 не является исчерпывающим, скорее всего, существует гораздо больше процедур, которые будут обеспечивать данную форму.

Таблица 17

Выбранные процедуры для получения формы А соединения 1

Растворитель	Условия
ACN/вода 80:20	1) Суспензия при 2-8°C в течение 14 дней; или 2) суспензия при комнатной температуре в течение 14 дней
Хлороформ	Суспензия при 57°C в течение 2 дней
DCM	Суспензия при комнатной температуре в течение 14 дней
Этилацетат	Суспензия при 76°C в течение 3 дней
Этанол	1) Суспензия при комнатной температуре в течение 14 дней; или 2) суспензия при 76°C в течение 3 дней
Этанол/вода 90:10	Суспензия при комнатной температуре в течение 14 дней
Изопропиловый спирт	1) Суспензия при комнатной температуре в течение 14 дней; или 2) суспензия при 76°C в течение 3 дней
Метанол	1) Суспензия при комнатной температуре в течение 14 дней; 2) суспензия при 57-58°C в течение 4 дней; или 3) быстрое выпаривание
Метанол/этилацетат 3:2	Суспензия при комнатной температуре в течение 14 дней
2,2,2-Трифторэтанол	1) Медленное выпаривание; 2) быстрое выпаривание; или 3) экстренное осаждение с использованием диэтилового эфира в качестве антирастворителя, затем суспензия в течение 1 дня
Тetraгидрофуран	1) Суспензия при комнатной температуре в течение 14 дней; или 2) суспензия при 57-58°C в течение 4 дней
Тetraгидрофуран/вода 50:50	Суспензия при комнатной температуре в течение 14 дней

Пример 8. Получение формы В соединения 1.

Соединение 1 растворяли в АсОН и кристаллизовали посредством VD с использованием диэтилового эфира в качестве антирастворителя.

Пример 9. Получение формы С соединения 1.

Соединение 1 растворяли в HFIPA и кристаллизовали посредством CP с использованием MTBE в качестве антирастворителя.

Пример 10. Получение формы D соединения 1.

Соединение 1 растворяли в метаноле и кристаллизовали посредством CC. Затем смесь суспендировали при 2-8°C с получением формы D.

Пример 11. Получение формы E соединения 1.

Способ А: соединение 1 растворяли в THF и кристаллизовали посредством CC.

Способ В: соединение 1 растворяли в 90:10 THF:вода и осаждали посредством CP.

Пример 12. Получение формы F соединения 1.

Способ А: соединение 1 растворяли в хлороформе и кристаллизовали посредством SE.

Способ В: соединение 1 суспендировали в хлороформе.

Пример 13. Получение формы G соединения 1.

Соединение 1 растворяли в хлороформе и кристаллизовали посредством помещения смеси в морозильную камеру.

Пример 14. Получение формы H соединения 1.

Форму H получали посредством VS аморфного соединения 1 с DCM.

Пример 15. Получение формы K фумарата соединения 1.

Форму K соединения 1 получали посредством удаления растворителя из формы F или формы G, которые являются сольватами хлороформа.

Пример 16. Получение формы O соединения 1.

Форма O соединения 1 была обнаружена во время попыток применения соли с различными противоионами в системах с растворителем, содержащим TFE, и она, вероятно, является сольватом TFE.

Пример 17. Получение формы A фосфата соединения 1.

Один молярный эквивалент фосфорной кислоты добавляли к суспензии соединения 1 в хлороформе, а затем полученную смесь суспендировали в течение 3 дней при температуре приблизительно ~50°C. Продукт выделяли посредством фильтрации при повышенном давлении.

Пример 18. Получение формы I соединения 1.

Соединение 1 в смеси 90:10 THF/вода экстренно осаждали гептаном, а затем перемешивали при температурах замораживания в течение 7 дней.

Пример 19. Получение формы J соединения 1.

Соединение 1 суспендировали в ацетоне в течение 14 дней.

Пример 20. Получение формы L соединения 1.

Соединение 1 суспендировали в хлороформе в течение 14 дней.

Пример 21. Получение формы M соединения 1.

Обезвоживание формы E соединения 1 в вакуумной печи при ~77°C в течение 1 дня.

Пример 22. Получение формы N соединения 1.

Соединение 1 суспендировали в смеси 70:30 TFE/MTBE в течение 7 дней при комнатной температуре.

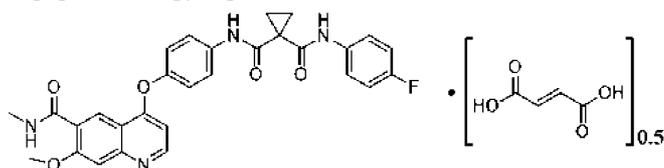
Другие варианты осуществления

Вышеизложенное описание раскрыто более подробно с помощью иллюстраций и примеров в целях ясности и понимания. Изобретение описано со ссылкой на различные конкретные и предпочтительные варианты осуществления и методики. Однако следует понимать, что могут быть сделаны многие изменения и модификации в пределах сущности и объема изобретения. Для специалиста в данной области техники будет очевидно, что изменения и модификации могут быть осуществлены в рамках объема прилагаемой формулы изобретения. Следовательно, следует понимать, что приведенное выше описание предназначено для иллюстрации, а не для ограничения.

Следовательно, объем изобретения должен быть определен не со ссылкой на вышеприведенное описание, а вместо этого должен быть определен со ссылкой на следующую прилагаемую формулу изобретения вместе с полным объемом эквивалентов, на которые имеет право такая формула изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Кристаллическая форма соли фумаровой кислоты соединения 1, имеющая структуру



Гемифумарат соединения 1

или ее гидрат или сольват, характеризующаяся как форма В гемифумарата соединения 1, где форма В гемифумарата соединения 1 характеризуется тремя или несколькими пиками в паттерне XRPD по шкале 2-тета±0,2, где три или несколько пиков выбирают из 7,55, 9,08, 10,81, 13,24, 15,89, 16,95, 17,14, 17,29, 17,44, 18,24, 19,16, 19,91, 20,19, 20,42, 20,70, 21,16, 21,74, 22,29, 22,48, 22,75, 23,82, 24,37, 26,34, 27,05 и 27,88.

2. Форма В гемифумарата соединения 1 по п.1, где три или несколько пиков выбирают из 9,08, 10,81, 16,95, 17,44, 22,29, 22,48, 23,82, 24,37, 26,34 и 27,05.

3. Форма В гемифумарата соединения 1 по п.1 или 2, характеризующаяся всеми из следующих пиков в паттерне XRPD по шкале 2-тета±0,2, где пики представляют собой 9,08, 10,81, 16,95, 17,44, 22,29, 22,48, 23,82, 24,37, 26,34 и 27,05.

4. Форма В гемифумарата соединения 1 по п.1, характеризующаяся всеми из следующих пиков в паттерне XRPD по шкале 2-тета±0,2, где пики представляют собой 7,55, 9,08, 10,81, 13,24, 15,89, 16,95, 17,14, 17,29, 17,44, 18,24, 19,16, 19,91, 20,19, 20,42, 20,70, 21,16, 21,74, 22,29, 22,48, 22,75, 23,82, 24,37, 26,34, 27,05 и 27,88.

5. Форма В гемифумарата соединения 1 по любому из пп.1-4, дополнительно характеризующаяся эндотермой с температурой начала разложения приблизительно 226°C на термограмме DSC.

6. Форма В гемифумарата соединения 1 по любому из пп.1-5, дополнительно характеризующаяся ничтожно малой потерей массы при температуре приблизительно 220°C на термограмме TGA.

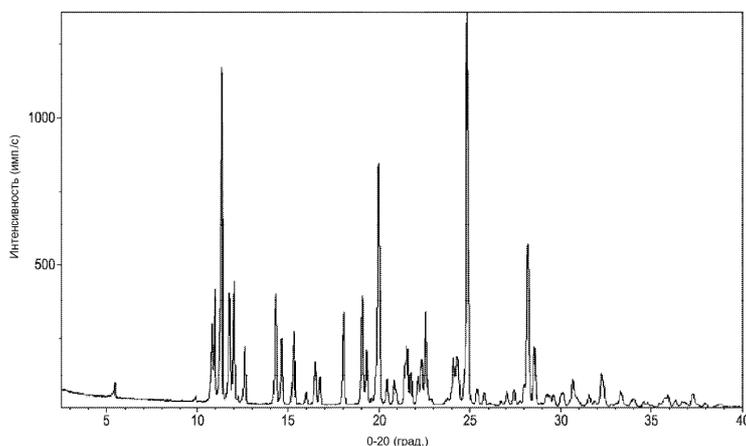
7. Форма В гемифумарата соединения 1 по любому из пп.1-6, дополнительно характеризующаяся увеличением массы на приблизительно 0,2 мас.%, измеряемым с помощью DVS, в окружающей среде при извлечении из 5%-ной относительной влажности и помещении в 95%-ную относительную влажность.

8. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму или кристаллическую солевую форму по любому из пп.1-7 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

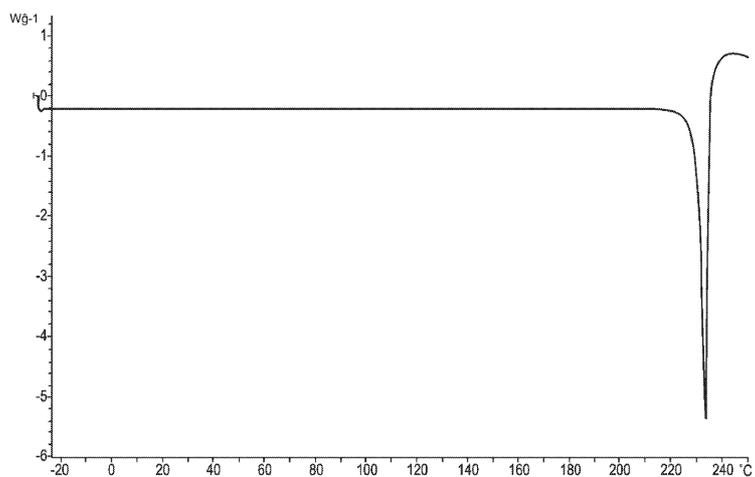
9. Способ лечения заболевания, нарушения или синдрома, опосредованного, по меньшей мере частично, модулированием активности протеинкиназы *in vivo*, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, кристаллической формы или кристаллической солевой формы по любому из пп.1-7 или фармацевтической композиции по п.8.

10. Способ по п.9, в котором указанное заболевание, нарушение или синдром, опосредованное, по меньшей мере частично, модулированием активности протеинкиназы *in vivo*, представляет собой рак.

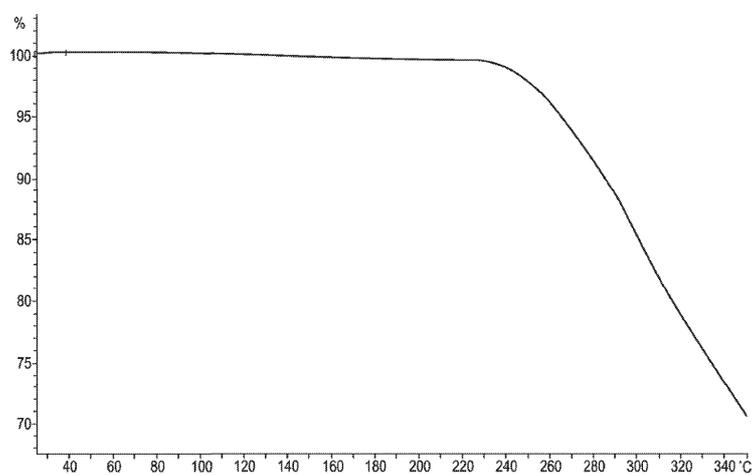
11. Способ ингибирования протеинкиназы, причем указанный способ включает приведение протеинкиназы в контакт с кристаллической формой или кристаллической солевой формой по любому из пп.1-7 или с фармацевтической композицией по п.8, где указанная протеинкиназа представляет собой Ax1, Mer, c-Met, KDR или их комбинацию.



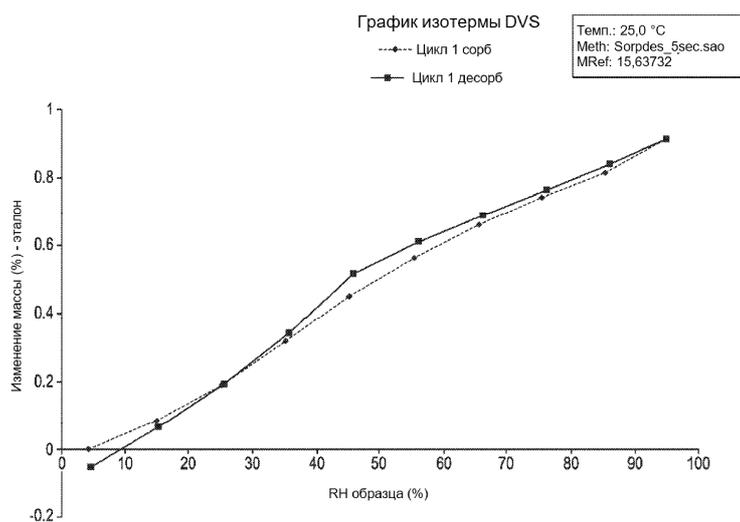
Фиг. 1



Фиг. 2

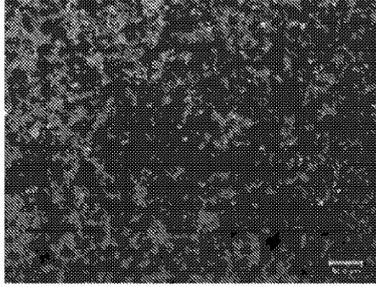


Фиг. 3



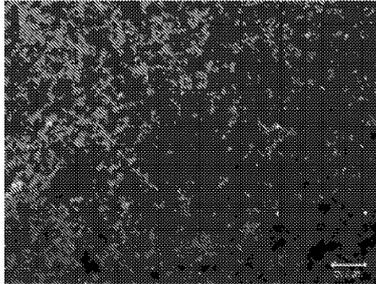
Фиг. 4

044424



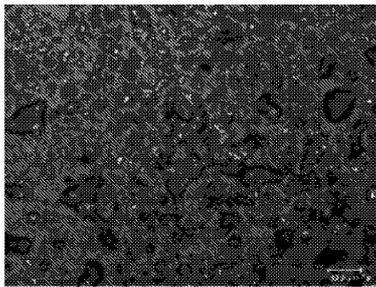
28,6 °C

Фиг. 5А



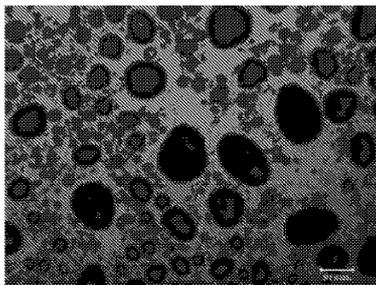
210,0°С, без изменений

Фиг. 5В



230,0°С, расплавление с разложен.

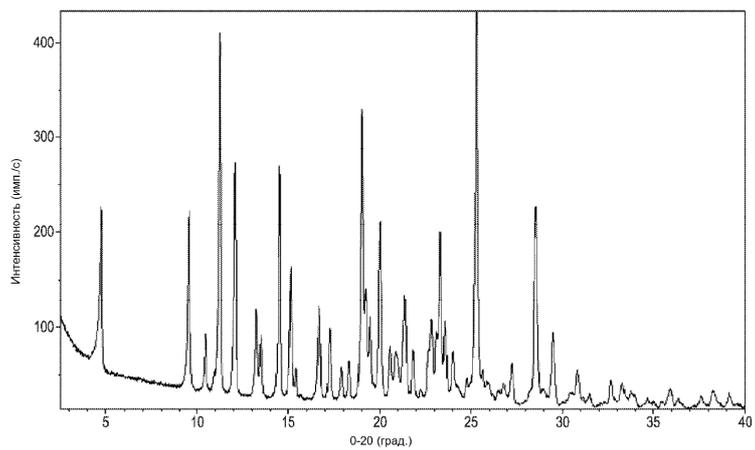
Фиг. 5С



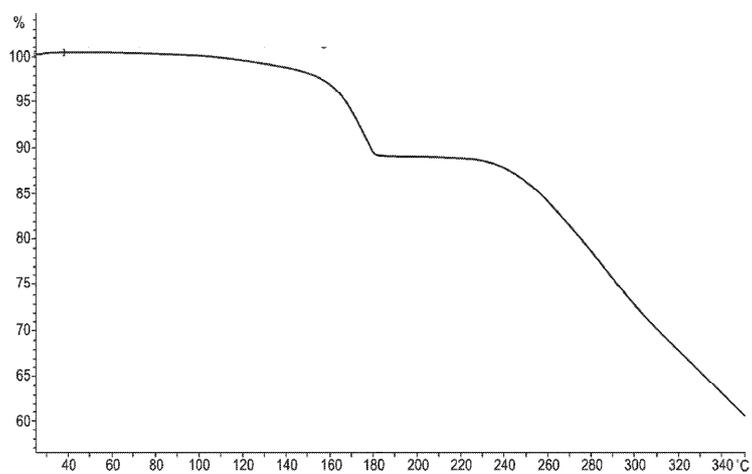
231,3°С,
полное расплавление с разложен.

Фиг. 5D

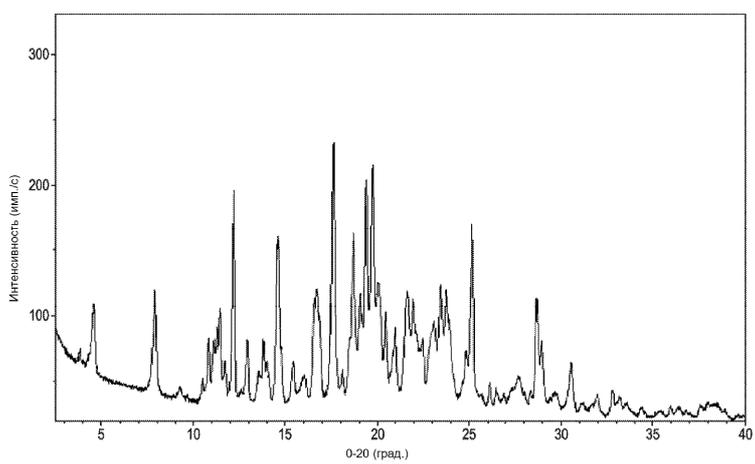
044424



Фиг. 6

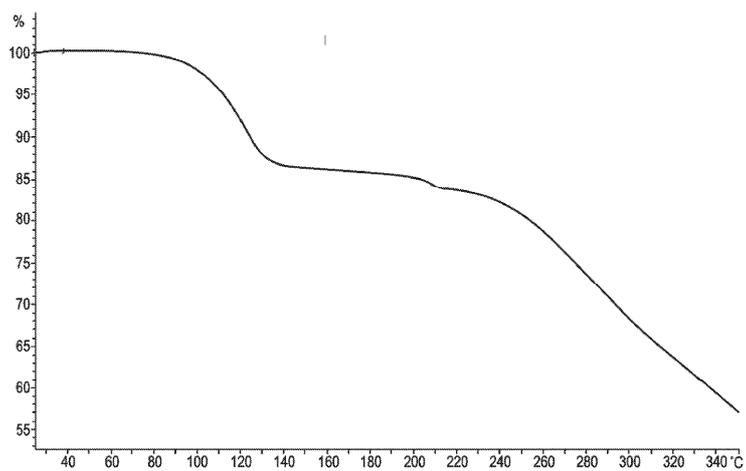


Фиг. 7

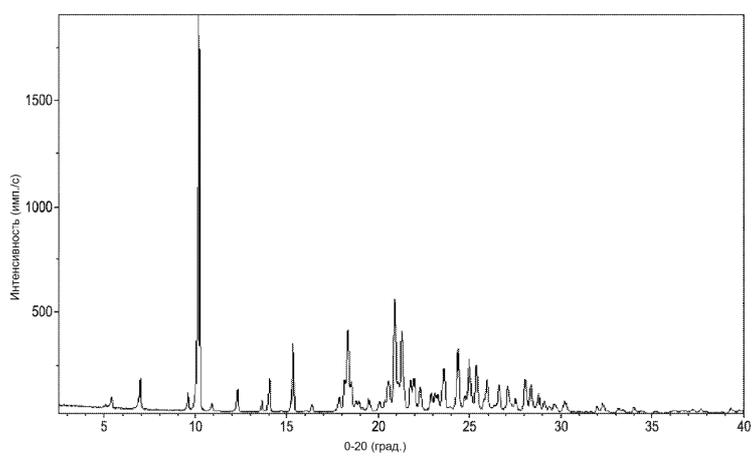


Фиг. 8

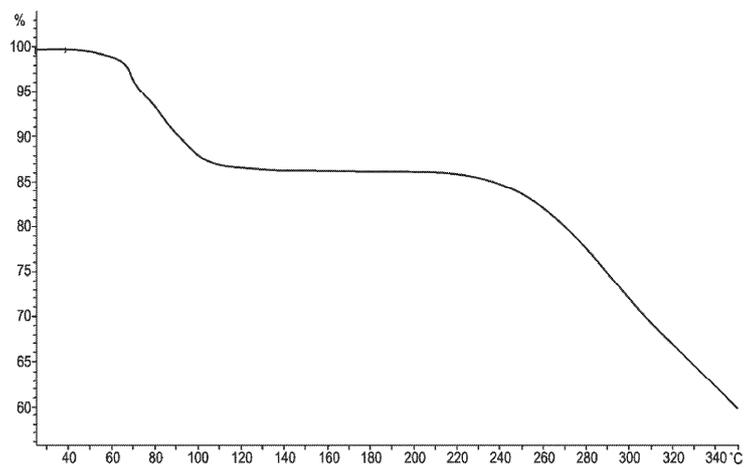
044424



Фиг. 9

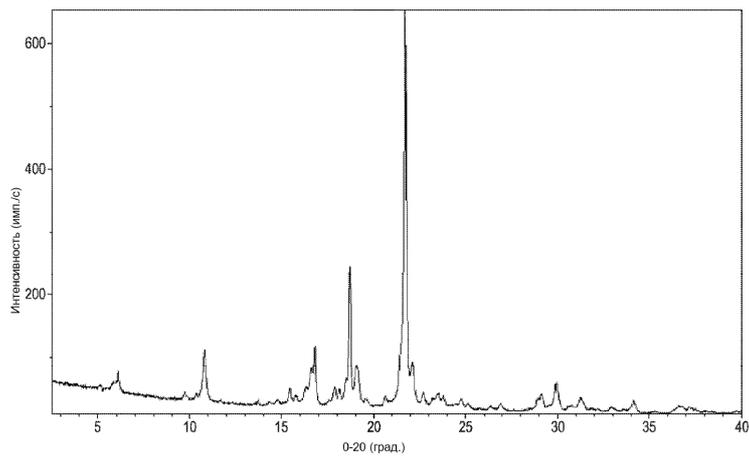


Фиг. 10

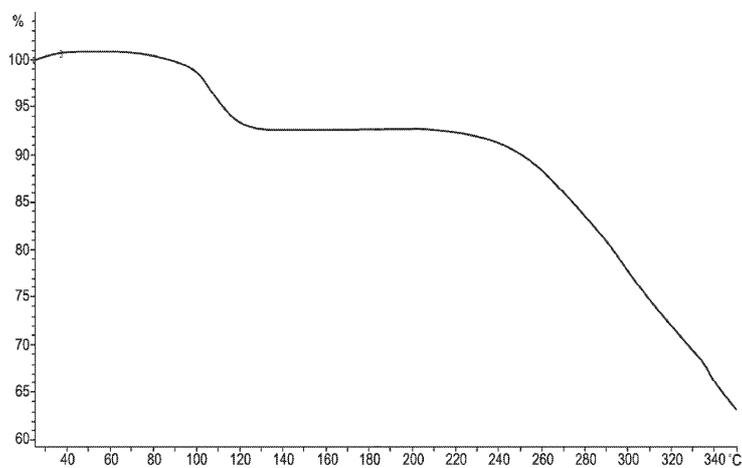


Фиг. 11

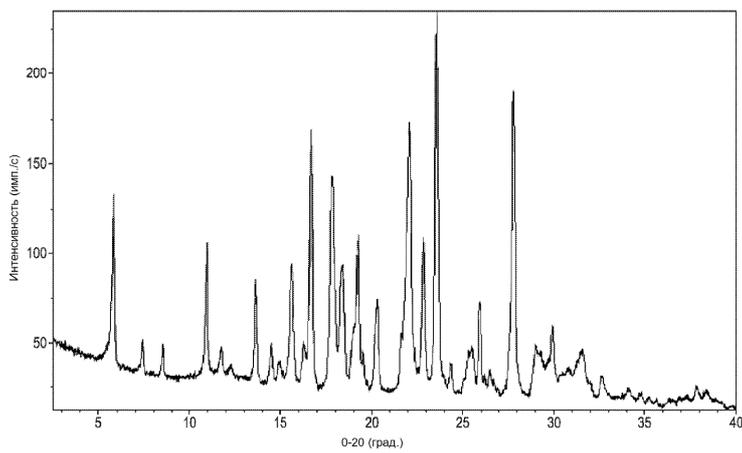
044424



Фиг. 12

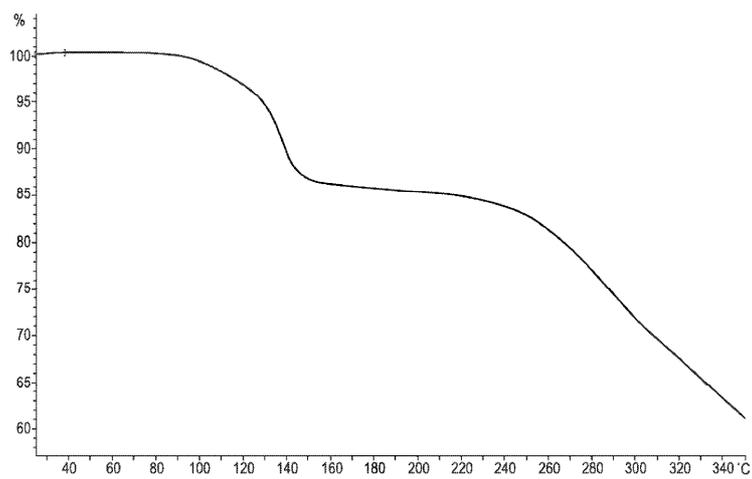


Фиг. 13

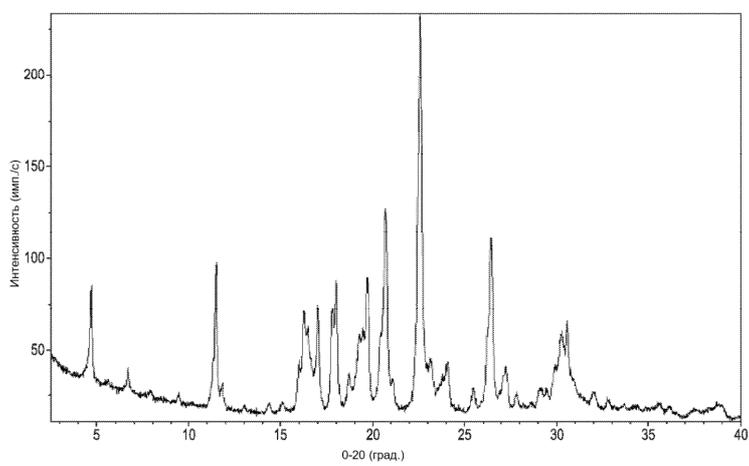


Фиг. 14

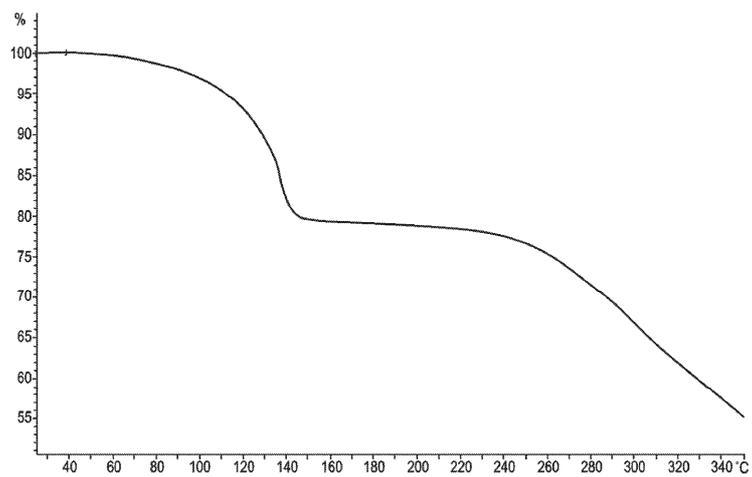
044424



Фиг. 15

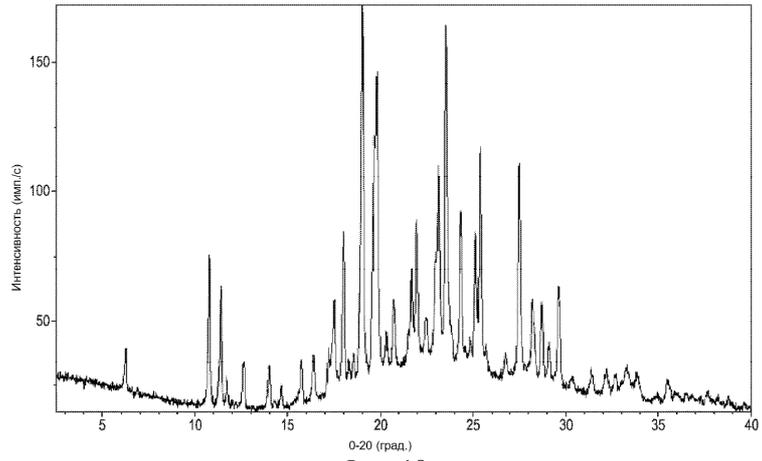


Фиг. 16

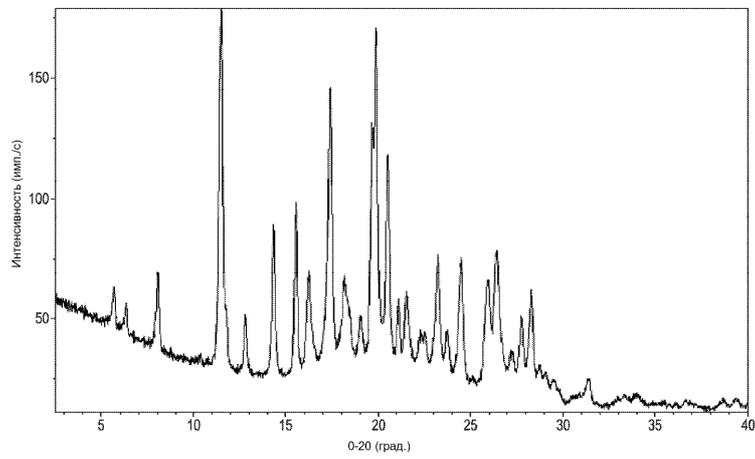


Фиг. 17

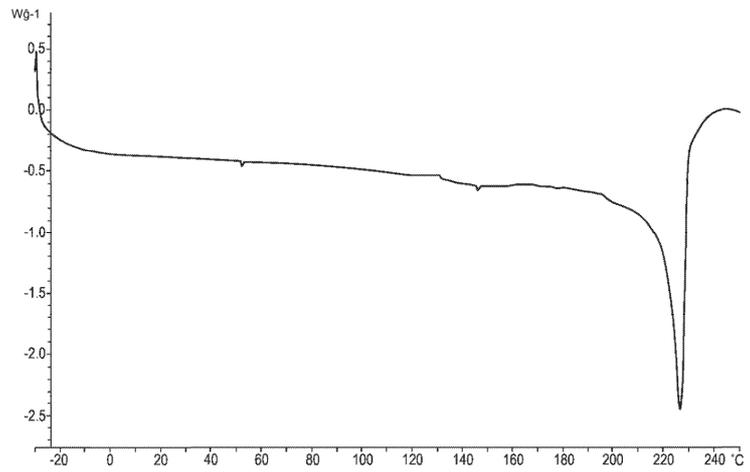
044424



Фиг. 18

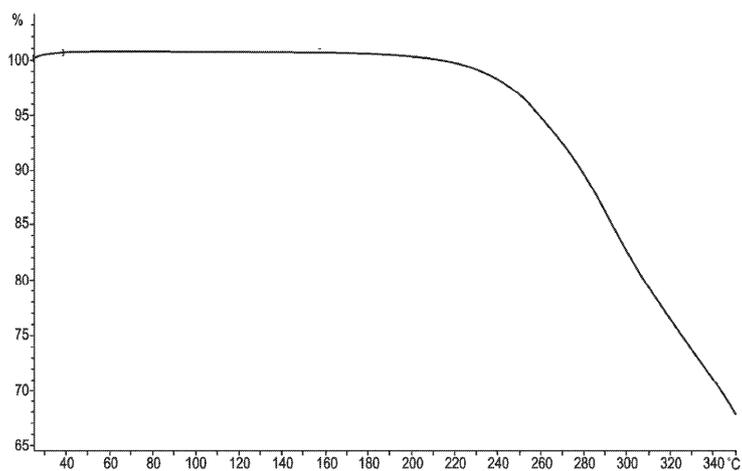


Фиг. 19

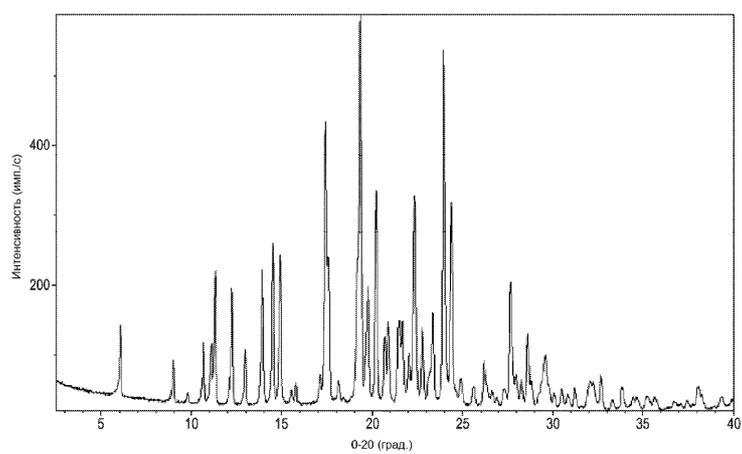


Фиг. 20

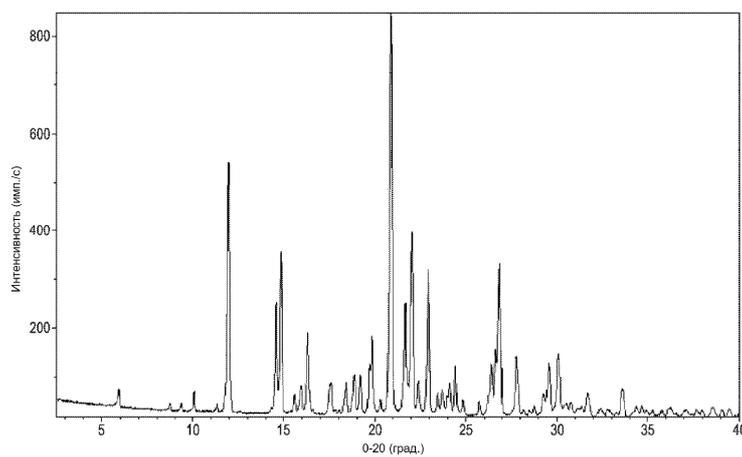
044424



Фиг. 21

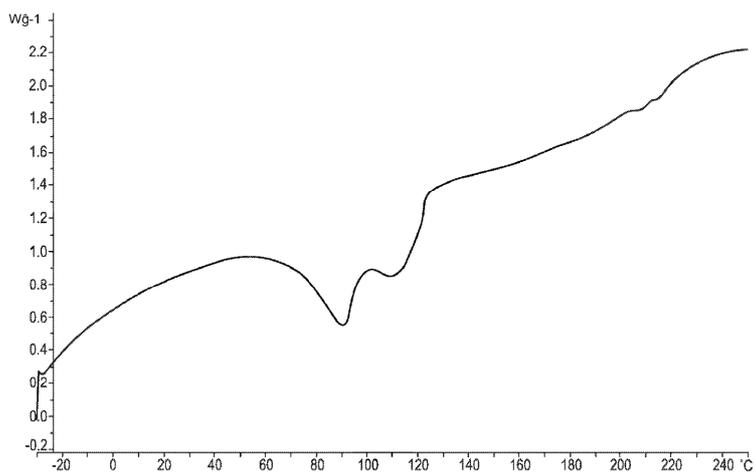


Фиг. 22

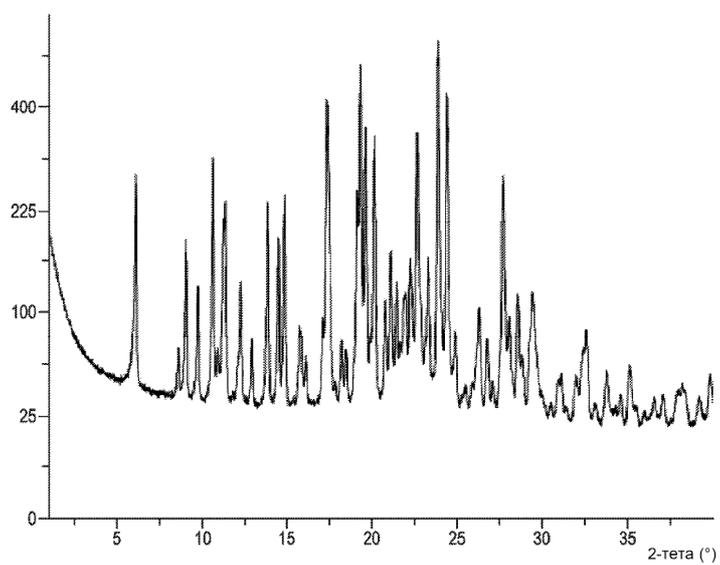


Фиг. 23

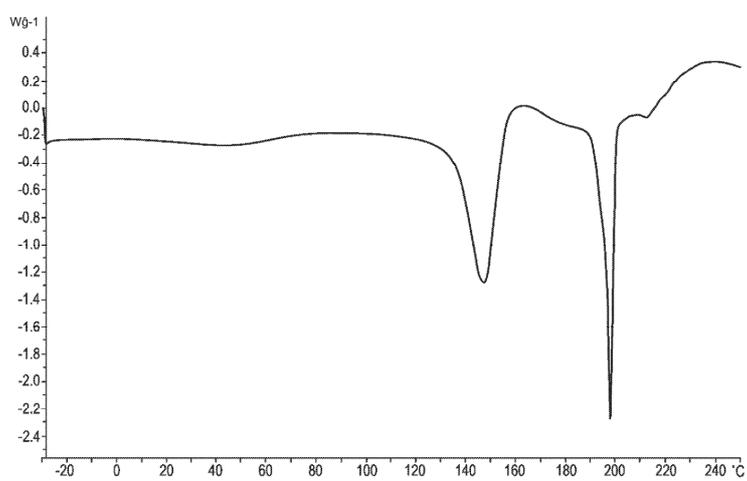
044424



Фиг. 24

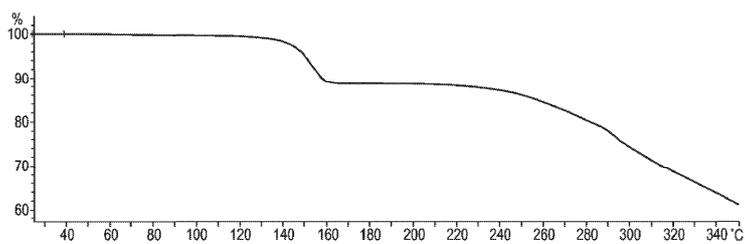


Фиг. 25

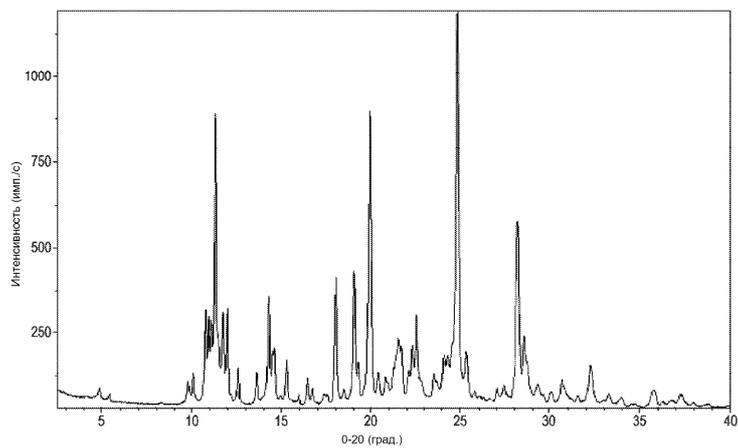


Фиг. 26

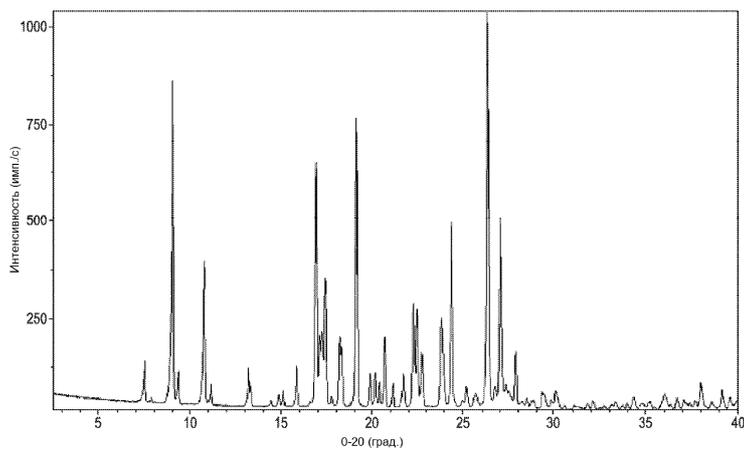
044424



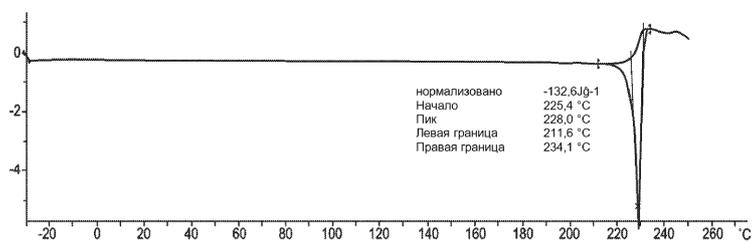
Фиг. 27



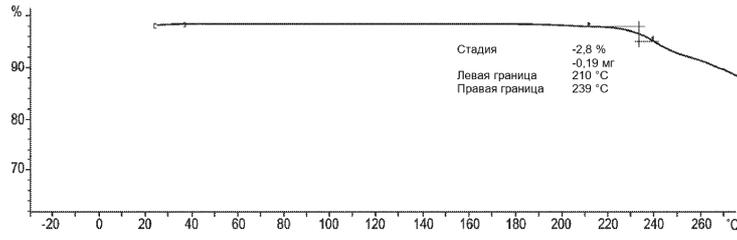
Фиг. 28



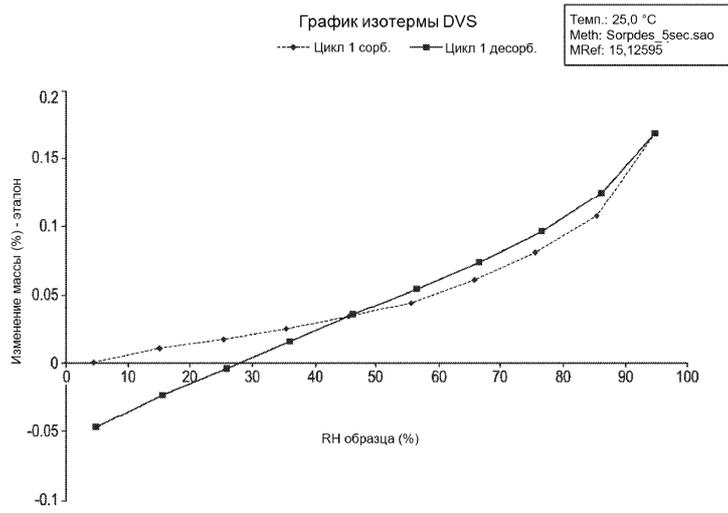
Фиг. 29



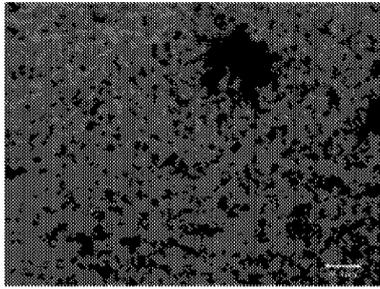
Фиг. 30



Фиг. 31

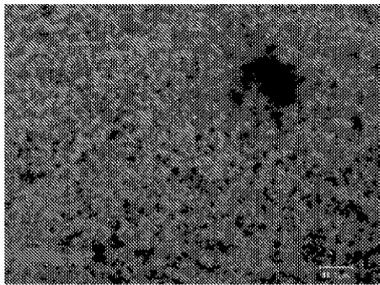


Фиг. 32



26.4°C

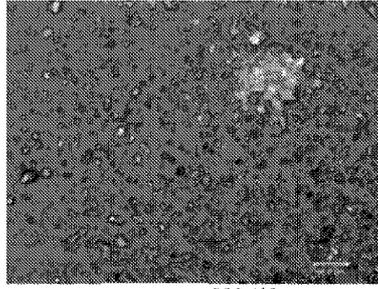
Фиг. 33А



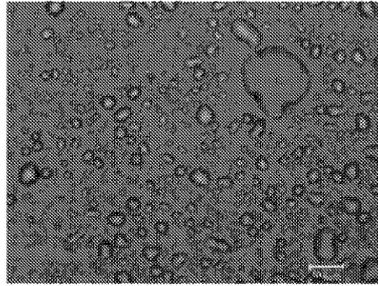
209.6°C

Фиг. 33В

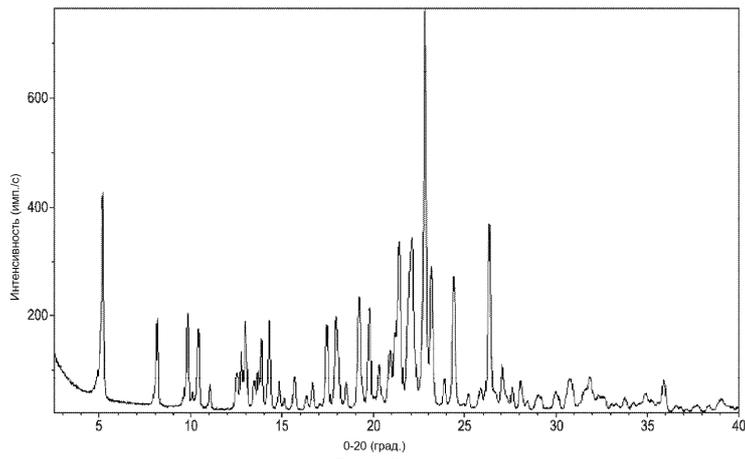
044424



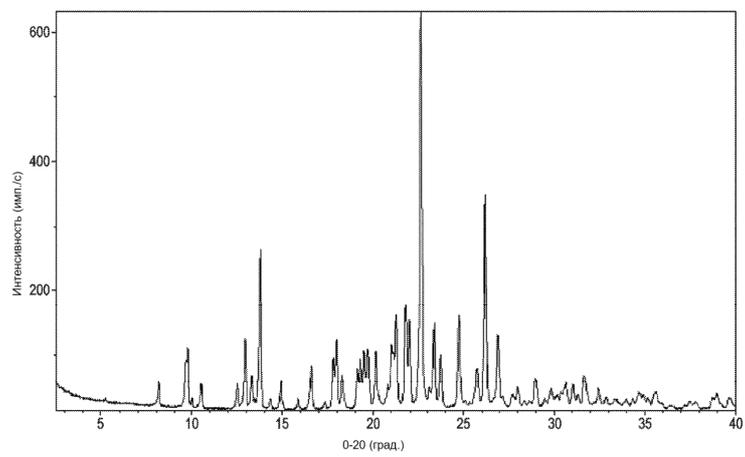
222.1°C
Фиг. 33С



223.1°C
Фиг. 33D

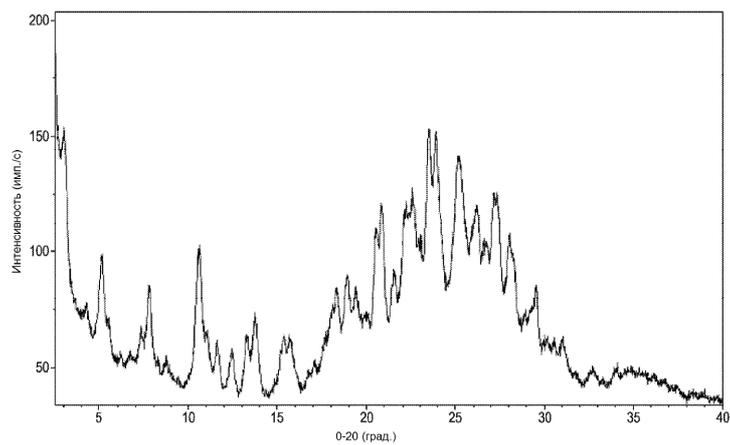


Фиг. 34

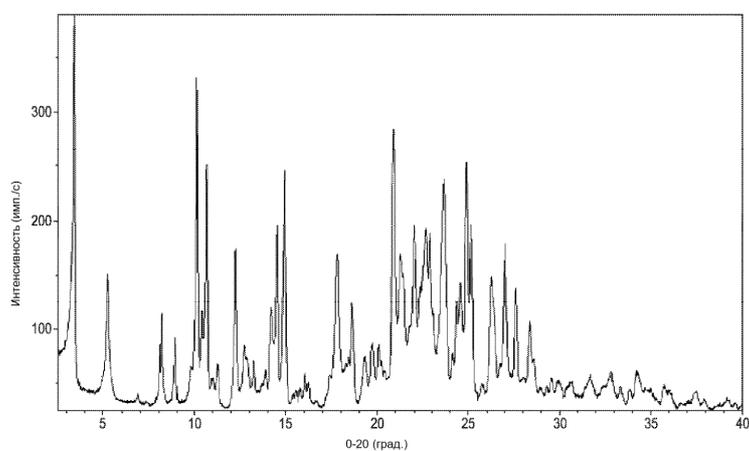


Фиг. 35

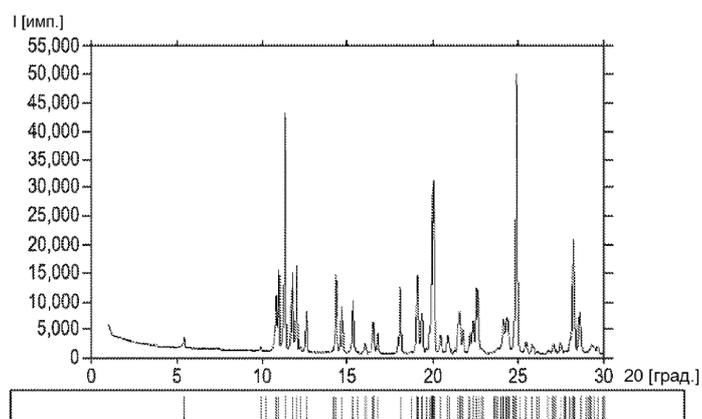
044424



Фиг. 36



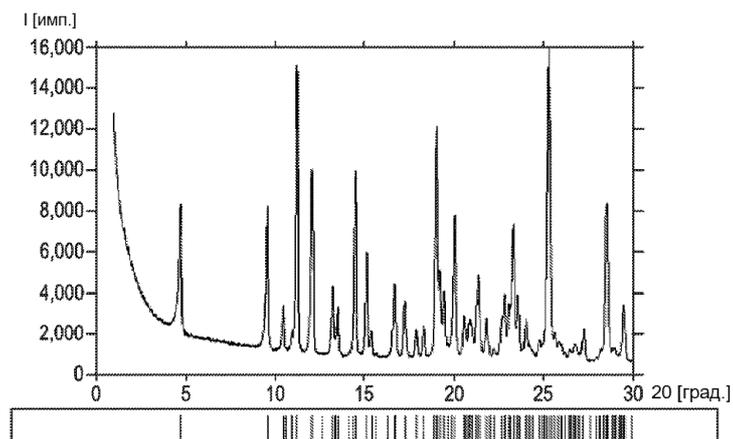
Фиг. 37



Тип Браве	C-центрический моноклинический
a [Å]	35.918
b [Å]	9.256
c [Å]	17.369
α [град.]	90
β [град.]	116.38
γ [град.]	90
Объем [Å ³ /ячейка]	5,172.6
Хиральное содержание?	Не определено
Символ угасания	C 1 с 1
Пространственная группа(ы)	Cc (9), C2/c (15)

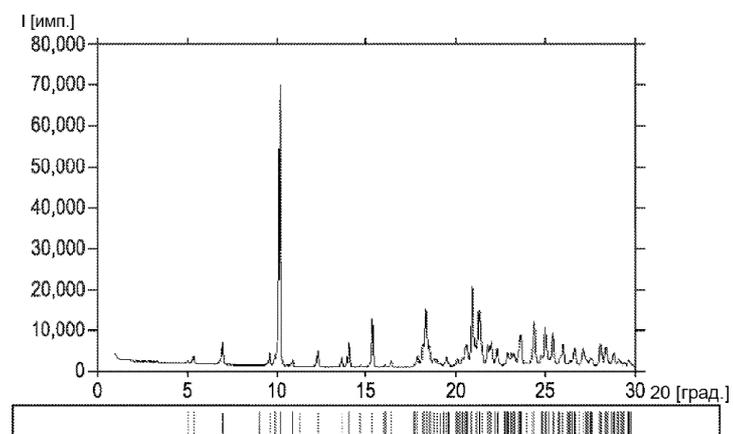
Фиг. 38

044424



Тип Браве	Элементарный моноклинный
a [Å]	19.400
b [Å]	9.289
c [Å]	16.992
α [град.]	90
β [град.]	108.17
γ [град.]	90
Объем [Å ³ /ячейка]	2,909.4
Хиральное содержание?	Ахиральный
Символ угасания	P 1 2 ₁ /c 1
Пространственная(ые) группа(ы)	P2 ₁ /c (14)

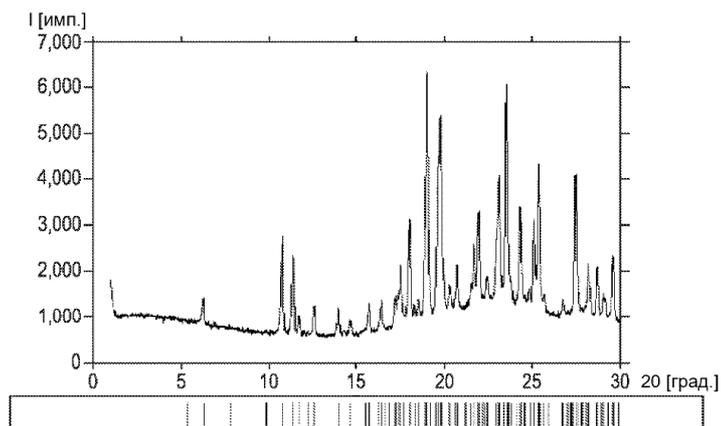
Фиг. 39



Тип Браве	Элементарный моноклинный
a [Å]	5.034
b [Å]	18.352
c [Å]	34.622
α [град.]	90
β [град.]	92.14
γ [град.]	90
Объем [Å ³ /ячейка]	3,196.3
Хиральное содержание?	Ахиральный
Символ угасания	P 1 2 ₁ /n 1
Пространственная(ые) группа(ы)	P2 ₁ /n (14)

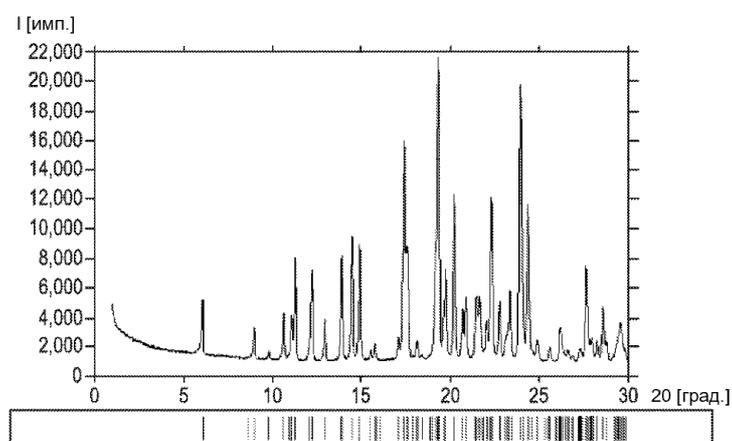
Фиг. 40

044424



Тип Браве	Элементарный моноклинный
a [Å]	5.718
b [Å]	32.737
c [Å]	15.491
α [град.]	90
β [град.]	91.46
γ [град.]	90
Объем [Å ³ /ячейка]	2,898.8
Хиральное содержание?	Ахиральный
Символ угасания	P 1 2 ₁ /c 1
Пространственная(ые) группа(ы)	P2 ₁ /c (14)

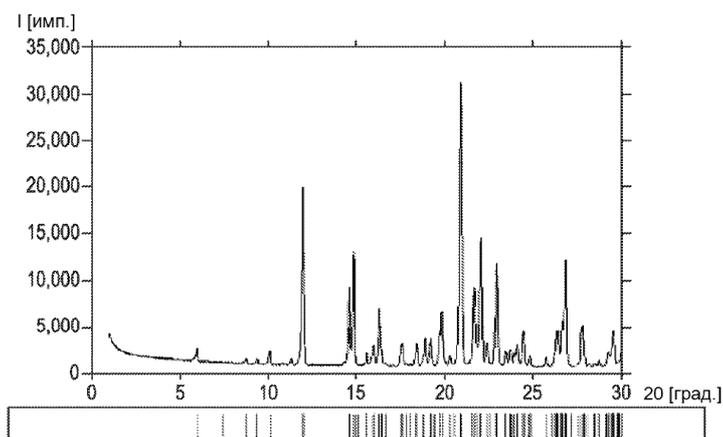
Фиг. 41



Тип Браве	Триклинный
a [Å]	10.079
b [Å]	10.592
c [Å]	14.589
α [град.]	98.17
β [град.]	90.51
γ [град.]	103.21
Объем [Å ³ /ячейка]	1,499.5
Хиральное содержание?	Не определено
Символ угасания	P -
Пространственная(ые) группа(ы)	P1 (1), P1̄ (2)

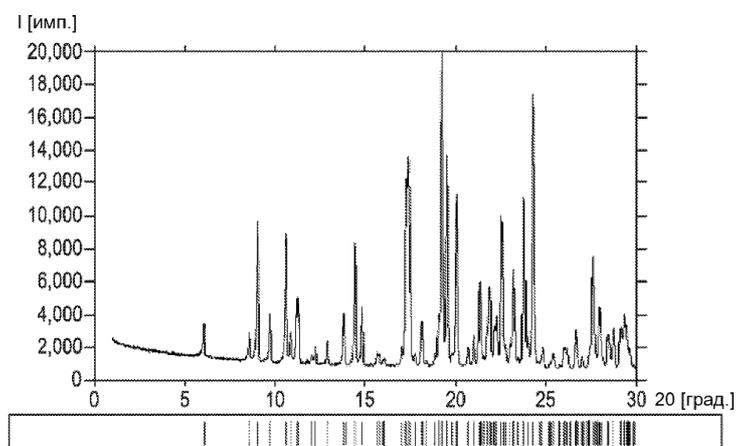
Фиг. 42

044424



Тип Браве	Элементарный моноклинный
a [Å]	6.152
b [Å]	23.805
c [Å]	18.961
α [град.]	90
β [град.]	97.82
γ [град.]	90
Объем [Å ³ /ячейка]	2,751.0
Хиральное содержание?	Ахиральный
Символ угасания	P 1 2 ₁ /n 1
Пространственная(ые) группа(ы)	P2 ₁ /n (14)

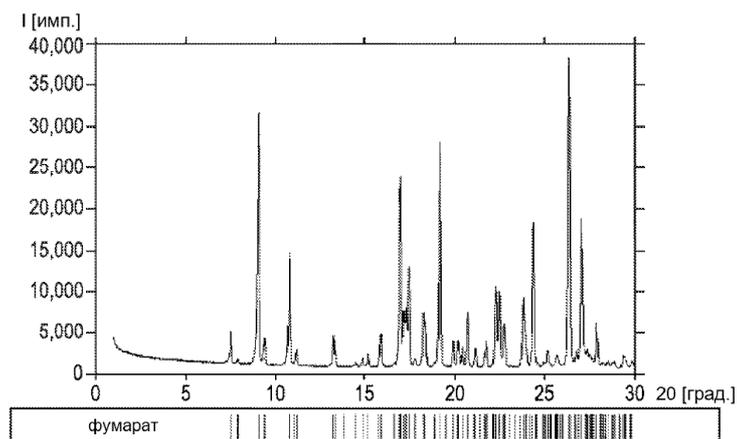
Фиг. 43



Тип Браве	Триклинный
a [Å]	10.044
b [Å]	10.691
c [Å]	14.626
α [град.]	98.58
β [град.]	91.18
γ [град.]	103.65
Объем [Å ³ /ячейка]	1,506.5
Хиральное содержание?	Не определено
Символ угасания	P -
Пространственная(ые) группа(ы)	P1 (1), P1̄ (2)

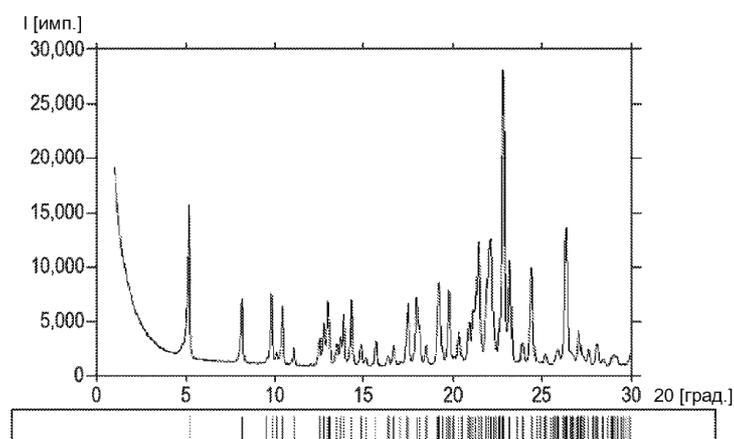
Фиг. 44

044424



	фумарат
Тип Браве	Триклинный
a [Å]	10.711
b [Å]	11.401
c [Å]	12.626
α [град.]	86.78
β [град.]	67.95
γ [град.]	77.89
Объем [Å ³ /ячейка]	1,396.8
Хиральное содержание?	Не определено
Символ угасания	P -
Пространственная(ые) группа(ы)	P1 (1), P1̄ (2)

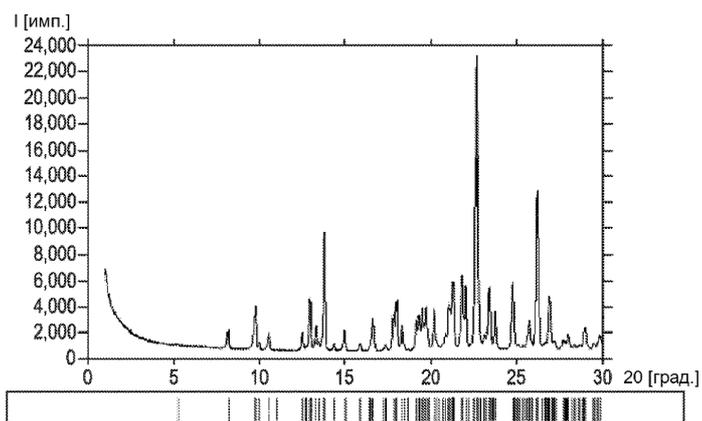
Фиг. 45



	НСI
Тип Браве	Элементарный моноклинный
a [Å]	10.809
b [Å]	9.043
c [Å]	33.901
α [град.]	90
β [град.]	91.90
γ [град.]	90
Объем [Å ³ /ячейка]	3,310.0
Хиральное содержание?	Ахиральный
Символ угасания	P 1 2 ₁ /c 1
Пространственная(ые) группа(ы)	P2 ₁ /c (14)

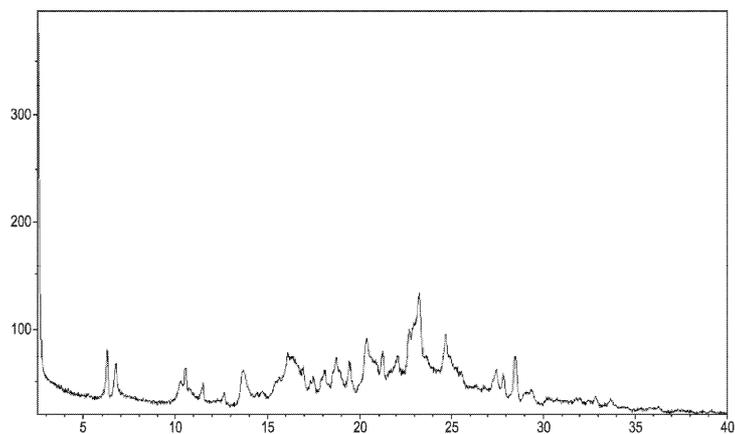
Фиг. 46

044424

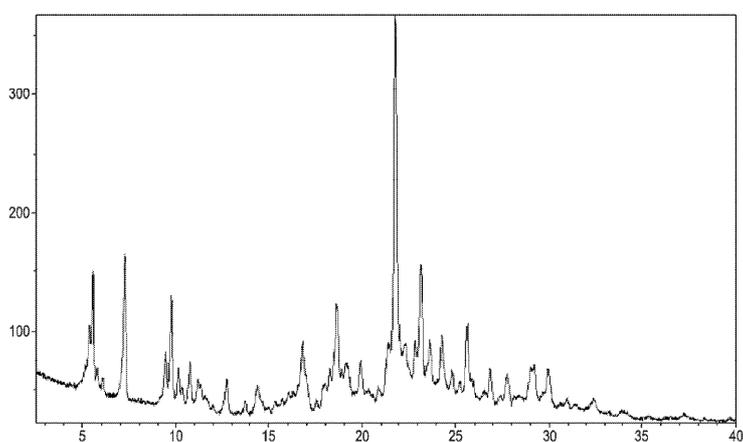


НСI	
Тип Браве	Элементарный моноклинный
a [Å]	10.754
b [Å]	9.117
c [Å]	33.444
α [град.]	90
β [град.]	90.66
γ [град.]	90
Объем [Å ³ /ячейка]	3,278.8
Хиральное содержание?	Ахиральный
Символ угасания	P 1 2 ₁ /c 1
Пространственная группа(ы)	P2 ₁ /c (14)

Фиг. 47

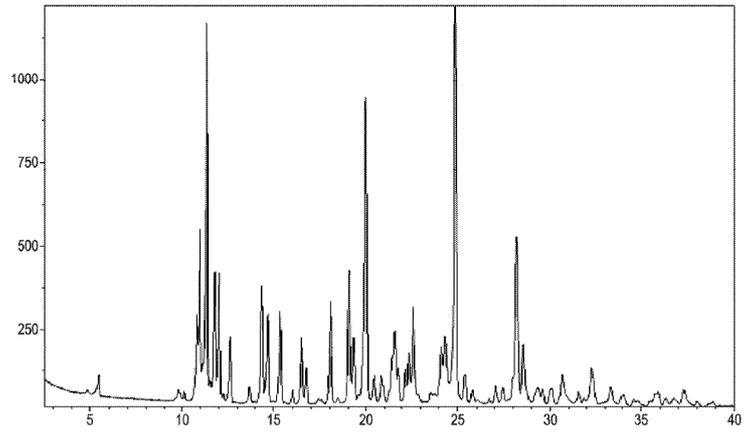


Фиг. 48

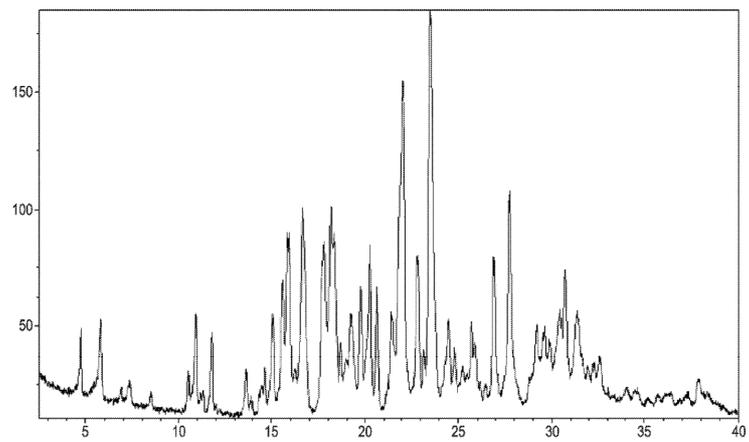


Фиг. 49

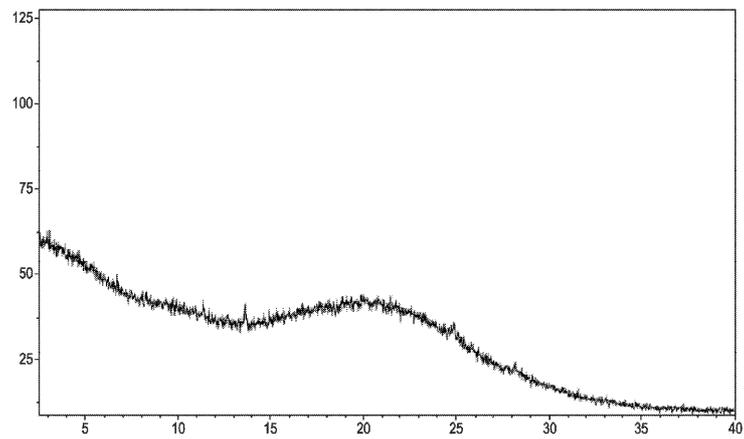
044424



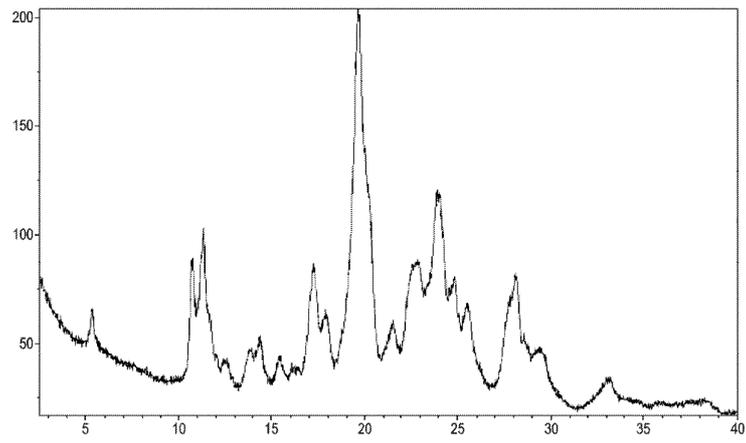
Фиг. 50



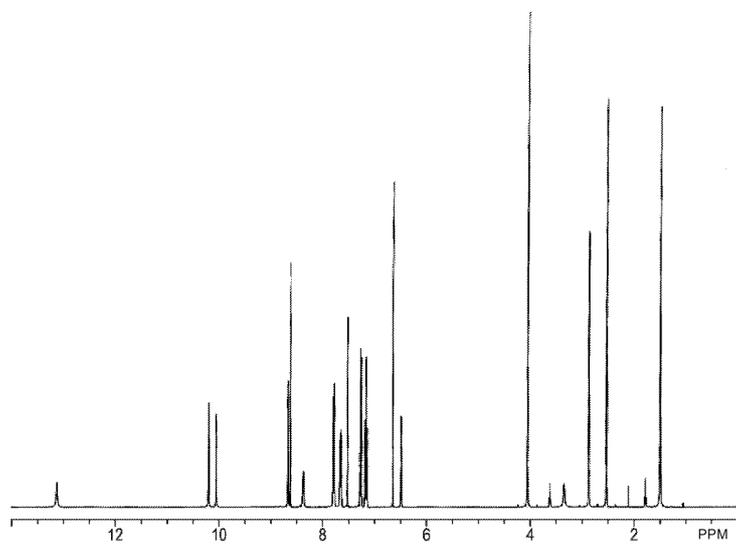
Фиг. 51



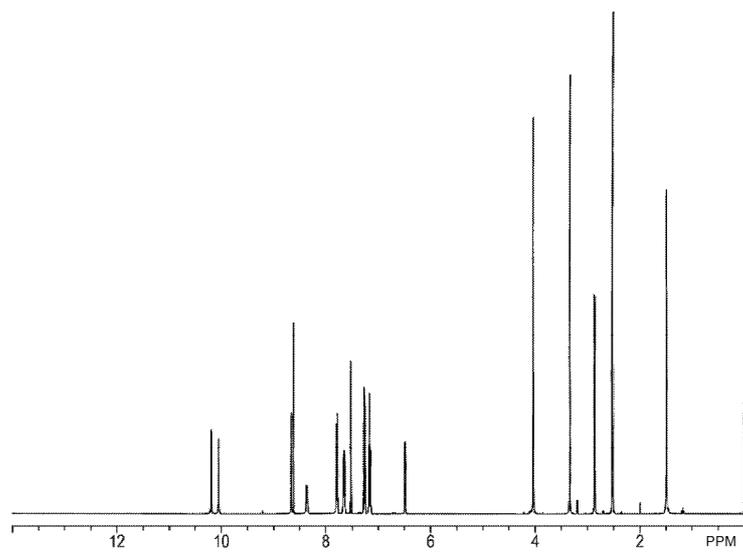
Фиг. 52



Фиг. 53

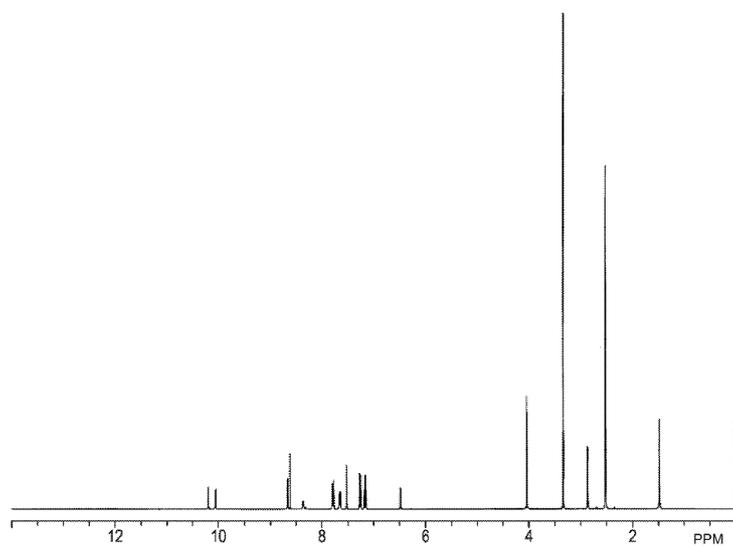


Фиг. 54



Фиг. 55

044424



Фиг. 56



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

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