

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202391361** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2023.06.28

(51) Int. Cl. *A61K 9/20* (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61K 31/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.11.04

(54) **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ ИНГИБИТОРОВ КИНАЗЫ**

(31) 63/110,124

(32) 2020.11.05

(33) US

(86) PCT/US2021/057996

(87) WO 2022/098828 2022.05.12

(71) Заявитель:
ЭКСЕЛИКСИС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Лиеджанто Исвади, Чэнь Тцу-Юань
(US)

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

(57) Изобретение относится к фармацевтическим композициям ингибитора с-Met, соединения 1. Настоящее изобретение также относится к способам лечения заболевания, расстройства или синдрома, по меньшей мере, частично опосредованного модуляцией активности протеинкиназы *in vivo* с использованием фармацевтической композиции, и к способам изготовления фармацевтических композиций.

202391361
A1

202391361
A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-578022EA/025

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ ИНГИБИТОРОВ КИНАЗЫ ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Данная заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке на патент США с серийным номером 63/110 124, полное содержание которой включено в данный документ посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0002] Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям свободного основания или фармацевтически приемлемым солям соединения 1. Изобретение также относится к фармацевтическим препаратам кристаллических солевых форм соединения 1. Кроме того, изобретение относится к способам лечения заболевания, расстройства или синдрома, опосредованного по меньшей мере частично путем модулирования активности протеинкиназы *in vivo* соединением 1 в виде фармацевтической композиции.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0003] Ax1 человека принадлежит к подсемейству Tyro3, Ax1 и Mer (TAM) рецепторных тирозинкиназ, которое включает Mer. Киназы TAM характеризуются внеклеточным лиганд-связывающим доменом, состоящим из двух иммуноглобулиноподобных доменов и двух доменов фибронектина III типа. Ax1 сверхэкспрессируется в ряде типов опухолевых клеток и первоначально был клонирован у пациентов с хроническим миелогенным лейкозом. При сверхэкспрессии Ax1 проявляет трансформирующий потенциал. Считается, что передача сигналов Ax1 вызывает рост опухоли посредством активации пролиферативных и антиапоптотических сигнальных путей. Ax1 был связан с такими видами рака, как рак легких, миелоидный лейкоз, рак матки, рак яичников, глиомы, меланома, рак щитовидной железы, почечно-клеточная карцинома, остеосаркома, рак желудка, рак предстательной железы и рак молочной железы. Сверхэкспрессия Ax1 приводит к плохому прогнозу для пациентов с указанными видами рака.

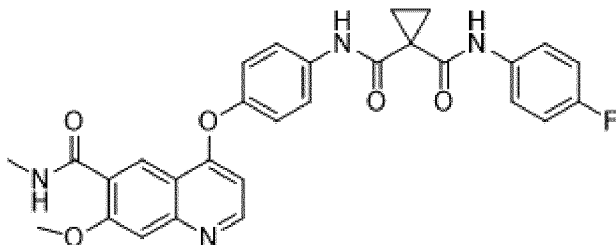
[0004] Активация Mer, как и Ax1, передает сигнальные пути ниже по течению, которые вызывают рост и активацию опухоли. Mer связывает лиганды, такие как растворимый белок Gas-6. Связывание Gas-6 с Mer индуцирует аутофосфорилирование Mer на его внутриклеточном домене, что приводит к активации нижестоящего сигнала. Сверхэкспрессия Mer в раковых клетках приводит к усилению метастазирования, скорее всего, за счет образования растворимого белка внеклеточного домена Mer в качестве рецептора-приманки. Опухолевые клетки секретируют растворимую форму внеклеточного рецептора Mer, который снижает способность растворимого лиганда Gas-6 активировать Mer на эндотелиальных клетках, что приводит к прогрессированию рака.

[0005] Следовательно, существует потребность в соединениях, которые ингибируют тирозинкиназы рецептора TAM, такие как Ax1 и Mer, для лечения некоторых

видов рака.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0006] В настоящем изобретении предложены фармацевтические композиции соединения 1, N-(4-фторфенил)-N-(4-((7-метокси-6-(метилкарбамоил)хинолин-4-ил)окси)фенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид, имеющий структуру:



Соединение 1

или его фармацевтически приемлемые соли, где соединение 1 представляет собой кристаллическое твердое вещество. Неожиданно было обнаружено, что составы, раскрытые в данном документе, обладают улучшенной технологичностью и свойствами по сравнению с другими формами.

[0007] Соединение 1 раскрыто в WO 2019/148044, содержание которого полностью включено в настоящий документ посредством ссылки. Различные кристаллические твердые формы и кристаллические соли соединения 1 описаны в WO 2020/123800, полное содержание которого включено в настоящий документ посредством ссылки.

[0008] В одном аспекте фармацевтическая композиция представляет собой фармацевтическую композицию, пригодную для перорального введения. Фармацевтическая композиция включает:

- соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль;
- один или более разбавителей;
- одно или более связующих;
- один или более разрыхлителей;
- один или более глидантов;
- один или более смазывающих материалов; и необязательно пленочное покрытие.

[0009] Соединение 1 может присутствовать в фармацевтической композиции в виде кристаллического твердого вещества в виде свободного основания или в виде кристаллической фармацевтически приемлемой соли. Во избежание сомнений, «Соединение 1» включает эти кристаллические формы свободных оснований, а также кристаллические формы солей, если не указано иное.

[0010] В одном варианте осуществления данного аспекта Соединение 1 представляет собой кристаллическую твердую форму, охарактеризованную как Форма А, Форма В, Форма С, Форма D, Форма Е, Форма F, Форма G, Форма H, Форма K, Форма O или Форма Q.

[0011] В другом варианте осуществления данных аспектов Соединение 1

представляет собой кристаллическую HCl соль Соединения 1.

[0012] В другом варианте осуществления данных аспектов Соединение 1 представляет собой кристаллическую соль фумаровой кислоты Соединения 1 или ее гидрат или сольват.

[0013] В другом варианте осуществления Соединение 1 представляет собой кристаллическую соль фосфорной кислоты Соединения 1 или ее гидрат или сольват.

[0014] В еще одном аспекте изобретение относится к способу лечения заболевания, расстройства или синдрома, по меньшей мере частично опосредованного модулированием активности протеинкиназы *in vivo*, включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли.

[0015] В еще одном аспекте изобретение относится к способу лечения рака, включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли.

[0016] В другом аспекте изобретение относится к способу ингибирования протеинкиназы, включающему приведение протеинкиназы в контакт с фармацевтической композицией соединения 1 в виде кристаллической формы или формы кристаллической соли, как описано в данном документе.

[0017] В еще одном аспекте изобретение относится к способу приготовления фармацевтической композиции Соединения 1.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0018] ОПРЕДЕЛЕНИЯ, СОКРАЩЕНИЯ И АББРЕВИАТУРЫ

[0019] Аналитические методики

Сокращения и аббревиатуры	Полное название/описание
ДСК	Дифференциальная сканирующая калориметрия
ДСП	Динамическая (водяная) сорбция паров
HSM	Высокотемпературная микроскопия
ЯМР	Спектроскопия ядерного магнитного резонанса
ОМ	Оптическая микроскопия
PLM	Микроскопия в поляризованном свете
ТГА	Термогравиметрия или термогравиметрический анализ
РПД	Рентгеновская порошковая дифракция

[0020] Экспериментальные методики

Сокращения и аббревиатуры	Полное название/описание
СС	Экстренное охлаждение
СР	Экстренное осаждение

Сокращения и аббревиатуры	Полное название/описание
FC	Быстрое охлаждение
FE	Быстрое испарение
RC	Реакция кристаллизации
SC	Медленное охлаждение
SE	медленное испарение
VD	Диффузия паров
VS	Напряжение пара

[0021] Прочая информация

Сокращения и аббревиатуры	Полное название/описание
~	Около или приблизительно
API	Активный фармацевтический ингредиент
B/E	Двулучепреломление и экстинкция
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
Макс/макс	Максимум или максимумы
Obs	Наблюдение
ПО	Предпочтительная ориентация
ppt	Осадок или осадки
хол	Холодильник
ОВ	Относительная влажность
КТ	Комнатная температура
Раст/раст	Раствор
вак	Вакуум
% масс	Массовый процент

[0022] Растворители

Сокращения и аббревиатуры	Полное название/описание
ACN	Ацетонитрил
AcOH	Уксусная кислота

Сокращения и аббревиатуры	Полное название/описание
ДХМ	Дихлорметан
ДМСО	Диметилсульфоксид
EtOAc	Этилацетат
EtOH	Этанол
HFIPA	Гексафторизопропанол
ИПС	Изопропиловый спирт, 2-пропанол
МЭК	Метилэтилкетон
MeOH	Метанол
MTBE	Метилтретбутиловый эфир
ТФЭ	2,2,2-Трифторэтанол
ТГФ	Тетрагидрофуран

[0023] При использовании в данном документе применяются следующие определения, если не указано иное.

[0024] В целях данного изобретения химические элементы определены в соответствии с периодической системой элементов, версия CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 95th Ed. Кроме того, общие принципы органической химии описаны в "Organic Chemistry," 2nd Ed., Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 2006 и «March's Advanced Organic Chemistry," 7th Ed., Ed.: Smith, M.B., и March, J., John Wiley & Sons, New York: 2013, полное содержание которых включено в данный документ посредством ссылки.

[0025] В контексте данного документа термин «около», когда он относится к числовому значению или диапазону, допускает степень изменчивости значения или диапазона, например, в пределах 10%, в пределах 5%, в пределах 4%, в пределах 3%, в пределах 2%, в пределах 1% или в пределах 0,5% от установленного значения или от установленного предела диапазона. Заявленное значение может быть дозой, количеством или массовым процентом ингредиентов композиции или лекарственной формы.

[0026] В контексте данного документа термин «низкая/ограниченная/значительная гигроскопичность» относится к материалу, который демонстрирует водопоглощение $<0,5/\geq 2,0$ мас.% в определенном диапазоне ОВ.

[0027] В контексте данного документа термин «стехиометрический гидрат» относится к кристаллическому материалу с определенным содержанием воды в расширенном диапазоне ОВ. Типичными стехиометрическими гидратами являются полугидраты, моногидраты, сесквигидраты, дигидраты и т. д.

[0028] В контексте данного документа термин «переменный гидрат» относится к кристаллическому материалу с переменным содержанием воды в расширенном диапазоне ОВ, но без изменения фазы.

[0029] В контексте данного документа химический термин, обозначенный как

«форма», относится к химическому соединению или его соли, которое состоит из одной фазы.

[0030] В контексте данного документа термин «низкая/ограниченная/промежуточная/хорошая/высокая растворимость» относится к материалу, имеющему растворимость $<1/1-20/20-100/100-200/>$ 200 мг/мл.

[0031] В контексте данного документа термин «неупорядоченный кристаллический» относится к материалу, который дает картину РПД с широкими пиками (относительно инструментальной ширины пиков) и/или сильным диффузным рассеянием относительно пиков. Неупорядоченные материалы могут быть:

- 1) микрокристаллическими,
- 2) кристаллическими с большой плотностью дефектов,
- 3) смесями кристаллической и рентгеноаморфной фаз или
- 4) сочетанием вышеперечисленного.

[0032] В контексте данного документа термин «недостаточный сигнал» означает, что спектрографический анализ образца дал спектр или картину (выходной сигнал), с недостаточным сигналом, превышающим ожидаемый фоновый шум.

[0033] В контексте данного документа термин «единая кристаллическая фаза» относится к рентгенограмме РПД, которая, как считается, содержит признаки единой кристаллической формы в результате того, что пики Брэгга индексируются с помощью одной элементарной ячейки. Индексация - это процесс присвоения метки индекса Миллера каждому пику на дифракционной картине. Кроме того, в процессе индексации определяется размер и форма элементарной ячейки кристалла.

[0034] В контексте данного документа термин «суспензия» относится к суспензии, приготовленной путем добавления достаточного количества твердых веществ к данному растворителю в условиях окружающей среды, таким образом, что присутствуют нерастворенные твердые вещества. Типичная суспензия включает перемешивание (как правило, путем перемешивания или осцилляции), действие, которое также называют «суспендированием», в запечатанном флаконе при заданной температуре в течение длительного периода времени. Как правило, твердые вещества извлекаются через заданный период времени с использованием описанного в данном документе способа.

[0035] В контексте данного документа термин «рентгеноаморфный» или «аморфный» относится к материалу, имеющему диффузное рассеяние, но не имеющему признаков пиков Брэгга на дифрактограмме ХПД.

[0036] В контексте данного документа термин «кристаллический» относится к соединениям в твердом состоянии, имеющим периодическое и повторяющееся трехмерное внутреннее расположение атомов, ионов или молекул, характерное для кристаллов, например, расположенных в фиксированных геометрических узорах или решетках, которые имеют жесткий дальний порядок. Термин «кристаллический» не обязательно означает, что соединение существует в виде кристаллов, но что оно имеет такое кристаллоподобное структурное внутреннее расположение. Соединения,

являющиеся кристаллическими, дают картину РПД с острыми пиками (аналогичными ширине инструментальных пиков) и слабым диффузным рассеянием относительно пиков.

[0037] В контексте данного документа термин «по существу кристаллический» относится к твердому материалу, который преимущественно расположен в фиксированных геометрических узорах или решетках, имеющих жесткий дальний порядок. Например, по существу кристаллические материалы имеют кристалличность более чем около 85% (например, кристалличность более чем около 90%, кристалличность более чем около 95% или кристалличность более чем около 99%, или кристалличность около 100). Также отмечается, что термин «по существу кристаллический» включает дескриптор «кристаллический», который определен в предыдущем абзаце.

[0038] «Пациент» для целей настоящего изобретения включает людей и любых других животных, особенно млекопитающих, и другие организмы. Таким образом, методы применимы как для терапии человека, так и для ветеринарии. В предпочтительном варианте осуществления пациентом является млекопитающее, а в наиболее предпочтительном варианте осуществления пациентом является человек. Примеры предпочтительных млекопитающих включают мышей, крыс, других грызунов, кроликов, собак, кошек, свиней, крупный рогатый скот, овец, лошадей и приматов.

[0039] «Киназозависимые заболевания или состояния» относятся к патологическим состояниям, которые зависят от активности одной или более киназ. Киназы прямо или косвенно участвуют в путях передачи сигнала различных клеточных активностей, включая пролиферацию, адгезию, миграцию, дифференцировку и инвазию. Заболевания, связанные с деятельностью киназы, включают рост опухолей, патологическую неоваскуляризацию, которая поддерживает рост солидных опухолей, и связанные с другими заболеваниями, при которых происходит чрезмерная локальная васкуляризация, например, глазные заболевания (диабетическая ретинопатия, возрастная макулярная дегенерация и тому подобное) и воспаление (псориаз, ревматоидный артрит и т.п.).

[0040] «Терапевтически эффективное количество» представляет собой количество кристаллической формы или формы кристаллической соли по настоящему изобретению, которое при введении пациенту облегчает симптом заболевания. Количество кристаллической формы или формы кристаллической соли по настоящему изобретению, которое составляет «терапевтически эффективное количество», будет варьироваться в зависимости от соединения, состояния заболевания и его тяжести, возраста пациента, подлежащего лечению, и т.п. Терапевтически эффективное количество может быть обычным образом определено специалистом в данной области с учетом его собственных знаний и данного изобретения.

[0041] Выражение «фармацевтически приемлемый» используется в настоящем документе для обозначения тех соединений, материалов, композиций и/или лекарственных форм, которые, в рамках здравого медицинского суждения, подходят для использования в контакте с тканями человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции, иммуногенности или других проблем или

осложнений, соизмеримых с разумным соотношением пользы и риска.

[0042] В контексте данного документа выражение «фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество» относится к фармацевтически приемлемому материалу, композиции или носителю, такому как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, растворитель или инкапсулирующий материал. Как правило, вспомогательные вещества безопасны, нетоксичны, не являются биологически или иным образом нежелательными и включают вспомогательные вещества, которые приемлемы для применения в ветеринарии, а также в фармацевтике для человека. В одном варианте осуществления каждый компонент является «фармацевтически приемлемым», как определено в данном документе. См., например, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, Pa., 2005; Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th ed.; Rowe et al, Eds.; The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2009; Handbook of Pharmaceutical Additives, 3rd ed.; Ash and Ash Eds.; Gower Publishing Company: 2007; Pharmaceutical Preparation and Formulation, 2nd ed.; Gibson Ed.; CRC Press LLC: Boca Raton, Fla., 2009.

[0043] В контексте данного документа термин «сила» относится к массе Соединения 1 как эквивалента свободного основания в стандартной лекарственной форме фармацевтической композиции. Например, таблетка, содержащая 22,20 мг гемифумаратной соли Соединения 1, представляет собой таблетку с дозировкой 20 мг, поскольку 22,20 мг гемифумарата Соединения 1 эквивалентны 20 мг свободного основания Соединения 1. Аналогично, таблетка, содержащая 44,40 мг гемифумарата Соединения 1, представляет собой таблетку с дозировкой 40 мг.

[0044] В контексте данного документа термин «одновременно» означает в одно и то же время. Например, если две схемы лечения одного пациента проводятся одновременно, то они проводятся в одно и то же время. Следует понимать, что одновременное применение двух схем лечения не обязательно означает, что фактическая доставка двух лекарственных средств происходит в одно и то же время, поскольку каждая схема может требовать разного режима дозирования и/или разных способов доставки.

[0045] «Рак» относится к любому физиологическому состоянию у млекопитающих, характеризующемуся нерегулируемым ростом клеток; в частности, к клеточно-пролиферативным заболеваниям, включая, но не ограничиваясь ими: сердце: саркома (ангиосаркома, фибросаркома, рабдомиосаркома, липосаркома), миксома, рабдомиома, фиброма, липома и тератома; голова и шея: плоскоклеточные карциномы головы и шеи, рак гортани и гипофарингеальной области, рак носовой полости и околоносовых пазух, рак носоглотки, рак слюнных желез, рак полости рта и орфарингеальной области; легкие: бронхогенная карцинома (плоскоклеточная, недифференцированная мелкоклеточная, недифференцированная крупноклеточная, аденокарцинома, немелкоклеточный рак легкого), альвеолярная (бронхиолярная) карцинома, альвеолярная саркома, альвеолярная саркома мягких тканей, бронхиальная аденома, саркома, лимфома, хондроматозная гамартома, мезотелиома; толстая кишка: колоректальный рак, аденокарцинома,

желудочно-кишечные стромальные опухоли, лимфома, карциноиды, синдром Тюрко; желудочно-кишечный тракт: рак желудка, аденокарцинома желудочно-пищеводного перехода, пищевода (плоскоклеточный рак, аденокарцинома, лейомиосаркома, лимфома), желудка (карцинома, лимфома, лейомиосаркома), поджелудочной железы (протоковая аденокарцинома, инсулинома, глюкагонома, гастринома, карциноидные опухоли, вилома), тонкой кишки (аденокарцинома, лимфома, карциноидные опухоли, саркома Карпоза, лейомиома, гемангиома, липома, нейрофиброма, фиброма), толстая кишка (аденокарцинома, тубулярная аденома, ворсинчатая аденома, гамартома, лейомиома); грудь: метастатический рак молочной железы, протоковая карцинома *in situ*, инвазивная протоковая карцинома, тубулярная карцинома, медуллярная карцинома, муцинозная карцинома, дольковая карцинома *in situ*, тройной негативный рак молочной железы; мочеполовой тракт: почки (аденокарцинома, опухоль Вильмса [нефробластома], лимфома, лейкемия, почечно-клеточный рак, метастатический почечно-клеточный рак), мочевого пузыря и уретры (плоскоклеточный рак, переходно-клеточный рак, аденокарцинома, уротелиальная карцинома), предстательная железа (аденокарцинома, саркома) , кастрационно-резистентный рак предстательной железы, метастазы в кости, метастазы в кости, связанные с кастрационно-резистентным раком предстательной железы, яичко (семинома, тератома, эмбриональная карцинома, тератоканцинома, хориокарцинома, саркома, интерстициально-клеточная карцинома, фиброма, фиброаденома, аденоматоидные опухоли, липома), ясно клеточная карцинома, папиллярная карцинома, рак полового члена, плоскоклеточная карцинома полового члена; печень: гепатома (гепатоцеллюлярная карцинома), холангиокарцинома, гепатобластома, ангиосаркома, гепатоцеллюлярная аденома, гемангиома; кости: остеогенная саркома (остеосаркома), фибросаркома, злокачественная фиброзная гистиоцитома, хондросаркома, саркома Юинга, злокачественная лимфома (ретикулоцеллюлярная саркома), множественная миелома, хордома злокачественной гигантоклеточной опухоли, остеохондрома (костно-хрящевые экзостозы), доброкачественная хондрома, хондробластома, хондромиксофиброма, остеомиксофиброма остеомы и гигантоклеточные опухоли; щитовидная железа: медуллярный рак щитовидной железы, дифференцированный рак щитовидной железы, папиллярный рак щитовидной железы, фолликулярный рак щитовидной железы, рак клеток Вертле и анапластический рак щитовидной железы; нервная система: череп (остеома, гемангиома, гранулема, ксантома, деформирующий остит), мозговые оболочки (менингиома, менингиосаркома, глиоматоз), головной мозг (астроцитомы, медуллобластома, глиома, эпендимомы, герминомы [пинеаломы], мультиформная глиобластома, олигодендроглиомы, шванномы, ретинобластома, врожденные опухоли), нейрофиброма спинного мозга, (менингиома, глиома, саркома), NF1, нейрофиброматоз, плексиформные нейрофибромы; гинекологические: матка (рак эндометрия), шейка матки (рак шейки матки, предопухолевая дисплазия шейки матки), яичники (карцинома яичников [серозная цистаденокарцинома, муцинозная цистаденокарцинома, неклассифицированная карцинома], гранулезно-текоклеточные опухоли, опухоли из клеток

Сертоли-Лейдига, дисгерминома, злокачественные тератомы), вульвы (плоскоклеточный рак, внутриэпителиальный рак, аденокарцинома, фибросаркома, меланома), влагалища (светлоклеточный рак, плоскоклеточный рак, ботриоидная саркома, эмбриональная рабдомиосаркома), фаллопиевы трубы (карцинома); гематологические: кровь (миелоидный лейкоз [острый и хронический], острый лимфобластный лейкоз, хронический лимфолейкоз, миелопролиферативные заболевания, множественная миелома, миелодиспластический синдром), миелофиброз, истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, болезнь Ходжкина, неходжкинская лимфома [злокачественная лимфома]; кожа: злокачественная меланома, базально-клеточная карцинома, плоскоклеточная карцинома, саркома Карпоза, родинки, диспластические невусы, липома, ангиома, дерматофиброма, келоиды, псориаз; и надпочечники: нейробластома. Таким образом, термин «раковая клетка» в данном документе включает клетку, пораженную любым из вышеперечисленных состояний. В некоторых вариантах осуществления соединение или комбинация, раскрытые в настоящем документе, могут быть использованы для лечения заболеваний, включая ВИЧ, серповидно-клеточную болезнь, болезнь трансплантат против хозяина, острую болезнь трансплантат против хозяина, хроническую болезнь трансплантат против хозяина и серповидно-клеточную анемию. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой светлоклеточную почечно-клеточную карциному, несветлоклеточную карциному, несветлоклеточную почечно-клеточную карциному, рак слюнной железы, плоскоклеточную карциному полового члена, нейроэндокринные опухоли, адренокортикальную карциному или карциному из клеток Меркеля.

[0046] Термины «лечить» или «лечение» относятся к любым показателям успеха или улучшения прогрессирования, тяжести и/или продолжительности заболевания, патологии или состояния, включая любые объективные или субъективные параметры, такие как ослабление; ремиссия; уменьшение симптомов или улучшение переносимости травмы, патологии или состояния пациента; замедление темпов дегенерации или упадка; снижение изнурительности конечной точки дегенерации; или улучшение физического или психического благополучия пациента.

[0047] Термин «усиление» относится к увеличению или улучшению функции или активности белка или клетки после введения или контакта с комбинацией, описанной в настоящем документе, по сравнению с белком или клеткой до такого введения или контакта.

[0048] Термин «введение» относится к акту доставки комбинации или композиции, описанной в данном документе, субъекту такими путями, как пероральное введение, введение через слизистую оболочку, местное введение, суппозиторий, внутривенное, парентеральное, внутрибрюшинное, внутримышечное, внутриочаговое, подоболочечное, интраназальное или подкожное введение. Парентеральное введение включает внутривенное, внутримышечное, внутриартериальное, внутрикожное, подкожное, внутрибрюшинное, внутрижелудочковое и внутричерепное введение. Введение обычно

происходит после начала заболевания, расстройства или состояния или его симптомов, но в некоторых случаях может происходить до начала заболевания, расстройства или состояния или его симптомов (например, введение пациентам, склонным к такому заболеванию, расстройству или состоянию).

[0049] Термин «совместное введение» относится к введению двух или более агентов (например, комбинации, описанной в данном документе, и другого активного агента, такого как противораковый агент, описанный в настоящем документе). Время совместного введения частично зависит от комбинации и вводимых композиций и может включать одновременное введение, непосредственно перед или сразу после введения одного или нескольких дополнительных видов терапии, например, противораковых терапий, таких как химиотерапия, гормональная терапия, лучевая терапия или иммунотерапия. Соединение согласно изобретению можно вводить само по себе или путем комбинированного введения пациенту. Предполагается, что комбинированное введение включает одновременное или последовательное введение соединения индивидуально или в комбинации (более одного соединения или агента). Таким образом, при желании препараты также можно комбинировать с другими активными веществами (например, для уменьшения метаболической деградации). Соединения, описанные в данном документе, можно использовать в комбинации друг с другом с другими активными агентами, известными, как полезные при лечении рака.

[0050] Термин «противораковый агент» используется в соответствии с его простым обычным значением и относится к композиции, обладающей противоопухолевыми свойствами или способностью ингибировать рост или пролиферацию клеток. В вариантах осуществления противораковое средство представляет собой химиотерапевтическое средство. В вариантах осуществления противораковое средство представляет собой указанное в данном документе средство, применимое в способах лечения рака. В вариантах осуществления противораковое средство представляет собой средство, одобренное FDA или аналогичным регулирующим органом страны, отличной от США, для лечения рака.

[0051] Термин «химиотерапевтический» или «химиотерапевтическое средство» используется в соответствии с его обычным значением и относится к химической композиции или соединению, обладающему противоопухолевыми свойствами или способностью ингибировать рост или пролиферацию клеток. «Химиотерапия» относится к терапии или схеме, которая включает введение химиотерапевтического или противоракового агента, описанного в данном документе.

[0052] В целом, номенклатура, используемая в данном приложении, основана на соглашениях о наименовании, принятых международным союзом чистой и прикладной химии (IUPAC). Представленные в данном документе химические структуры были получены с использованием CHEMDRAW®. Любая открытая валентность, появляющаяся у атома углерода, кислорода или азота в приведенных здесь структурах, указывает на присутствие атома водорода.

ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

Фармацевтическая композиция

[0053] Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, подходящей для перорального введения, содержащей соединение I или его фармацевтически приемлемую соль.

[0054] В одном аспекте фармацевтическая композиция содержит:

Соединение 1;

один или более разбавителей;

одно или более связующих;

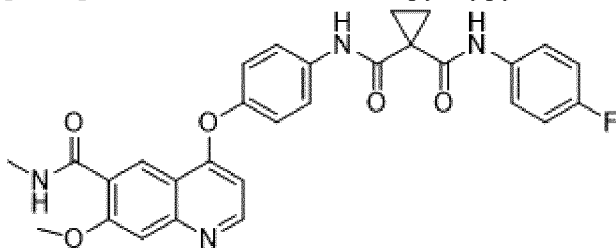
один или более разрыхлителей;

один или более глидантов;

один или более смазывающих материалов; и необязательно

пленочное покрытие.

[0055] Соединение 1 имеет структуру



Соединение 1

и также известно как 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. В контексте данного документа соединение 1 включает кристаллические твердые формы свободного основания соединения 1, а также кристаллические солевые формы соединения 1 или его соли, сольваты или гидраты.

[0056] Примеры фармацевтически приемлемых разбавителей, связующих веществ, разрыхлителей, глидантов, смазывающих веществ и покрытий более подробно описаны в справочниках, легко доступных квалифицированному практикующему врачу, например, в Handbook of Pharmaceutical Excipients, 7th Ed. R. Rowe, P. Sheskey, and S. Owen, Eds., 2012, Pharmaceutical Press, London England.; and Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed. P. Gerbino, Ed., Lipincott Willoiams & Wilkins, Philidelphia, PA.

[0057] Разбавитель может представлять собой любой разбавитель, известный специалисту в данной области. В одном варианте осуществления разбавитель представляет собой неорганический разбавитель, полисахарид, моно- или дисахарид или сахарный спирт. В другом варианте осуществления разбавитель содержит лактозу, микрокристаллическую целлюлозу, крахмал, кукурузный крахмал, кроскармеллозу натрия или их смесь.

[0058] Связующим может быть любое связующее, известное специалисту в данной

области техники. Подходящие связующие включают натрийкарбоксиметилцеллюлозу, поливинилпирролидон (ПВП), коповидон, сополимер поливинилпирролидона и винилацетата (ПВП/ВА), гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, этилцеллюлозу или их смесь. В другом варианте связующим является ПВП. В другом варианте связующим является гидроксипропилцеллюлоза.

[0059] Разрыхлителем может быть любой разрыхлитель, известный специалисту в данной области. Подходящие разрыхлители включают кроскармеллозу натрия, кросповидон, низкозамещенную гидроксипропилцеллюлозу, натрия крахмал гликолят или их смесь.

[0060] Глидантом может быть любой агент скольжения, известный специалисту в данной области техники. Подходящие скользящие вещества включают крахмал, кукурузный крахмал, диоксид кремния, коллоидный диоксид кремния или их смесь. В другом варианте осуществления глидант представляет собой диоксид кремния. В другом варианте осуществления глидант представляет собой коллоидный диоксид кремния.

[0061] Смазывающее вещество может представлять собой любое смазывающее вещество, известное специалисту в данной области техники. В другом варианте осуществления смазывающее вещество представляет собой стеариновую кислоту или стеарат магния.

[0062] В этих и других вариантах осуществления пленочное покрытие может представлять собой любое пленочное покрытие, известное специалисту в данной области техники. Такие покрытия широко коммерчески доступны, например, покрытия, содержащие в качестве ингредиентов

[0063] В контексте данного документа термины «пленочное покрытие» и «с пленочным покрытием» относятся к смеси фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, которые обычно наносят на прессованные таблетки, шарики, гранулы или частицы активного ингредиента, которые прессуют в таблетки. Понятно, что выбранное покрытие должно быть совместимо с активным агентом. Кроме того, понятно, что специалист в данной области должен знать, как манипулировать покрытием для достижения распада в желудке путем выбора вспомогательных веществ, из которых состоит покрытие, его типа и/или его толщины.

[0064] Подходящие полимеры для пленочного покрытия согласно настоящему изобретению растворимы при pH от около 1,2 до около 5, такие как, например, гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ) отдельно и/или в сочетании с гидроксипропилцеллюлозой (ГПЦ), карбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, этилцеллюлоза, акриловые смолы и поливинилпирролидон и желатин или другие коммерчески доступные препараты для нанесения пленочного покрытия, такие как Dri-Klear® (Crompton & Knowles Corp., Mahwah, N.J.) или Opadry® (Colorcon, West Point Pa.).

[0065] В другом варианте осуществления пленочное покрытие состоит из коммерческого продукта для пленочного покрытия, предназначенного для пленочного покрытия на водной основе, содержащего водорастворимую пленкообразующую смолу,

гидроксипропилметилцеллюлозу и полиэтиленгликоль (или другие подходящие пластификаторы, такие как пропиленгликоль или глицерин) и необязательно содержащий диоксид титана (или другой краситель или агент, придающий непрозрачность). Такой продукт коммерчески доступен под торговым названием Opadry® II Blue (Colorcon, West Point, PA).

[0066] Подходящая смесь для покрытия может содержать от 0 до около 20% по массе диоксида титана или красителя, от около 5 до около 95% по массе гидроксипропилметилцеллюлозы и от 0 до около 25% по массе полиэтиленгликоля. В одном варианте осуществления покрытие содержит 10,5% неводных добавок, из которых 7,5% составляет Opadry®, по отношению к общей массе покрытия.

[0067] Покрытие может дополнительно содержать ароматизирующие агенты, агенты, маскирующие вкус, и агенты, вызывающие слюноотделение, как определено выше, в небольших количествах, таких как, например, от 0,1 до 1,0% (мас./мас.), предпочтительно от 0,1 до 0,4% в расчете на массу всей смеси для покрытия. Предпочтительный ароматизатор и/или агент, маскирующий вкус, может быть выбран из группы агентов, определенных выше.

[0068] Количество покрытия, нанесенного на таблетку, обычно находится в диапазоне от около 1,0% до около 6,0% увеличения веса, предпочтительно от 2,0% до 5,0% увеличения веса, что означает увеличение веса таблетки после нанесения покрытия по отношению к массе непокрытой таблетки.

[0069] В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит:
соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль;

один или более разбавителей, выбранных из группы, состоящей из неорганического разбавителя, полисахарида, моно- или дисахарида, сахарного спирта и их смеси;

одно или несколько связующих веществ, выбранных из группы, состоящей из натрийкарбосиметилцеллюлозы, поливинилпирролидона (ПВП), коповидона, сополимера поливинилпирролидона и винилацетата (ПВП/ВА), гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, этилцеллюлозы и их смеси;

один или более разрыхлителей, выбранных из группы, состоящей из краскармеллозы натрия, красповидона, низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы, крахмала, натрия крахмал гликолята и их смеси;

один или более глидантов;

один или более смазывающих материалов; и необязательно пленочное покрытие.

[0070] В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит:
соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль;

один или более разбавителей, выбранных из группы, состоящей из неорганического разбавителя, полисахарида, моно- или дисахарида и сахарного спирта;

одно или более связующих веществ, выбранных из группы, состоящей из

натрийкарбоксиметилцеллюлозы, поливинилпирролидона (ПВП), коповидона, сополимера поливинилпирролидона и винилацетата (ПВП/ВА), гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы и этилцеллюлозы;

один или несколько разрыхлителей, выбранных из группы, состоящей из натрийкроскармеллозы, кросповидона, низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы и натрия крахмал гликолята;

один или более глидантов;

один или более смазывающих материалов; и необязательно пленочное покрытие.

[0071] В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит: соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль;

один или более разбавителей, выбранных из группы, состоящей из неорганического разбавителя, полисахарида, моно- или дисахарида и сахарного спирта;

одно или более связующих веществ, выбранных из группы, состоящей из натрийкарбоксиметилцеллюлозы, поливинилпирролидона (ПВП), коповидона, сополимера поливинилпирролидона и винилацетата (ПВП/ВА), гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы и этилцеллюлозы;

один или несколько разрыхлителей, выбранных из группы, состоящей из натрийкроскармеллозы, кросповидона, низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы и натрия крахмал гликолята;

диоксид кремния;

один или более смазывающих материалов; и необязательно пленочное покрытие.

[0072] В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит: соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль;

один или более разбавителей, выбранных из группы, состоящей из неорганического разбавителя, полисахарида, моно- или дисахарида и сахарного спирта;

одно или более связующих веществ, выбранных из группы, состоящей из натрийкарбоксиметилцеллюлозы, поливинилпирролидона (ПВП), коповидона, сополимера поливинилпирролидона и винилацетата (ПВП/ВА), гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы и этилцеллюлозы;

один или несколько разрыхлителей, выбранных из группы, состоящей из натрийкроскармеллозы, кросповидона, низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы и натрия крахмал гликолята;

диоксид кремния;

стеариновую кислоту или стеарат магния; и необязательно пленочное покрытие.

[0073] В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть спрессованы в форму единичной стандартной дозы, такую как таблетка или капсула, или добавлены в форму стандартной дозы, например,

капсулу. В другом варианте осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть приготовлены для введения в виде порошка или суспензии. Фармацевтический состав по настоящему изобретению, который содержит порошок, можно, например, посыпать или смешать с полутвердым носителем, таким как яблочный соус или другой пищевой продукт, для введения субъекту. Порошок также можно, например, добавить к жидкому носителю, подходящему для введения субъектам, такому как раствор около 2% масс./об. гидроксипропилцеллюлозы и около 0,1% масс./об. полисорбата 80 в воде или около 0,2% гидроксипропилцеллюлозы, и 0,1% Tween 80 в воде с образованием суспензии.

[0074] В одном варианте осуществления лекарственная форма по настоящему изобретению включает таблетку, содержащую Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, в количестве от около 5 мг до около 200 мг (эквивалент свободного основания), от около 10 мг до около 150 мг (эквивалент свободного основания), от около 15 мг до около 120 мг (эквивалент свободного основания) или от около 20 мг до около 100 мг (эквивалент свободного основания).

[0075] В одном варианте осуществления лекарственная форма по настоящему изобретению включает капсулу, содержащую Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль в количестве от около 5 до около 200 мг (эквивалент свободного основания), от около 10 мг до около 150 мг (эквивалент свободного основания), от около 15 мг до около 120 мг (эквивалент свободного основания) или от около 20 мг до около 100 мг (эквивалент свободного основания).

[0076] В одном варианте осуществления лекарственная форма по настоящему изобретению включает таблетку, содержащую Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, например, в количестве около (эквивалент свободного основания) 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг, 35 мг, 40 мг, 45 мг, 50 мг, 55 мг, 60 мг, 65 мг, 70 мг, 75 мг, 80 мг, 85 мг, 90 мг, 95 мг или 100 мг. В другом варианте осуществления лекарственная форма по настоящему изобретению включает таблетку, содержащую соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль в количестве около (эквивалент свободного основания) 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг, 35 мг, 40 мг, 45 мг, 50 мг, 55 мг, 60 мг, 65 мг, 70 мг, 75 мг, 80 мг, 85 мг, 90 мг, 95 мг, 100 мг, 110 мг, 120 мг, 130 мг, 140 мг, 150 мг, 160 мг, 170 мг, 180 мг или 200 мг. В другом варианте осуществления лекарственная форма по настоящему изобретению включает капсулу, например, в дозе около 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг, 35 мг, 40 мг, 45 мг, 50 мг, 55 мг, 60 мг, 65 мг, 70 мг, 75 мг, 80 мг, 85 мг, 90 мг, 95 мг или 100 мг. В одном варианте осуществления лекарственная форма по настоящему изобретению включает капсулу, содержащую Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, в количестве около (эквивалент свободного основания) 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг, 35 мг, 40 мг, 45 мг, 50 мг, 55 мг, 60 мг, 65 мг, 70 мг, 75 мг, 80 мг, 85 мг, 90 мг, 95 мг, 100 мг, 110 мг, 120 мг, 130 мг, 140 мг, 150 мг, 160 мг, 170 мг, 180 мг или 200 мг. В другом варианте осуществления лекарственная форма по настоящему изобретению представляет собой таблетку, содержащую

Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, например, в дозе около 20 мг, 40 мг, 60 мг, 80 мг или 100 мг. В другом варианте осуществления лекарственная форма по настоящему изобретению представляет собой таблетку, содержащую Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, например, в дозе около 20 мг, 40 мг, 60 мг, 80 мг, 100 мг или 120 мг. В другом варианте осуществления лекарственная форма по настоящему изобретению представляет собой капсулу, содержащую Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, например, в дозе около 20 мг, 40 мг, 60 мг, 80 мг или 100 мг. В другом варианте осуществления лекарственная форма по настоящему изобретению представляет собой капсулу, содержащую Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, например, в дозе около 20 мг, 40 мг, 60 мг, 80 мг, 100 мг или 120 мг.

[0077] Подходящие методики составления фармацевтических композиций по настоящему изобретению в виде таблеток хорошо известны в данной области техники и могут включать смешивание активного ингредиента и стабилизирующего полимера с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами для таблетирования и прессование смеси в таблетку, например, с помощью пресса для таблетирования. Количество и природу используемых вспомогательных веществ для таблетирования можно легко выбрать на основе желаемых характеристик таблетки, таких как размер, твердость, рассыпчатость и т.п. Таблетки, содержащие фармацевтические композиции по настоящему изобретению, также могут быть покрыты, например, пленочными покрытиями, такими как покрытия Opadry®, поставляемые компанией Colorcon (West Point Pa), или энтеросолюбильными покрытиями, предназначенными для предотвращения растворения таблеток до прохождения через желудок и/или верхний отдел кишечника. Подходящие покрытия для таблеток и способы их нанесения хорошо известны в данной области техники.

[0078] Подходящие методики приготовления фармацевтических композиций по настоящему изобретению в виде капсул также хорошо известны в данной области техники и могут включать смешивание активного ингредиента и стабилизирующего полимера с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами для капсулы и заполнение смеси в капсулу. В одном варианте осуществления фармацевтический состав по настоящему изобретению (с дополнительными вспомогательными веществами или без них) может быть заполнен в капсулу, такую как твердая желатиновая капсула. Твердые желатиновые капсулы могут быть любого подходящего размера, например размера «0», «0EL», «3», «4» и т.п. Например, в одном варианте осуществления капсула по настоящему изобретению, содержащая 20 мг соединения 1, может быть заполнена в твердую желатиновую капсулу размера 4, где целевая масса наполнения капсулы может составлять 100 мг. В другом варианте осуществления капсула по настоящему изобретению, имеющая дозировку активного ингредиента 100 мг, может быть заполнена в твердую желатиновую капсулу размера 0el, где целевая масса наполнения капсулы может составлять 400 мг.

[0079] В одном варианте осуществления фармацевтической композиции Соединение 1 может присутствовать в количестве по меньшей мере от около 1 процента до около 99 процентов по массе (масс./масс.). В другом варианте осуществления Соединение 1 может присутствовать в количестве по меньшей мере от около 10 процентов до около 90 процентов по массе (масс./масс.). В другом варианте осуществления Соединение 1 может присутствовать в количестве по меньшей мере от около 20 процентов до около 70 процентов по массе (масс./масс.). В другом варианте осуществления Соединение 1 может присутствовать в количестве по меньшей мере от около 10 процентов до около 50 процентов по массе (масс./масс.). В другом варианте осуществления Соединение 1 может присутствовать в количестве по меньшей мере от около 20 процентов до около 40 процентов по массе (масс./масс.). В другом варианте осуществления Соединение 1 может присутствовать в количестве по меньшей мере от около 25 процентов до около 35 процентов по массе (масс./масс.). В другом варианте осуществления Соединение 1 может присутствовать в фармацевтической композиции в количестве по меньшей мере около 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96% , 97%, 98%, 99%, 99,5%, 99,9% или 100% мас/мас (мас./мас.).

[0080] В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению стабильны при воздействии заранее определенных условий в течение заранее определенного времени. Например, фармацевтические составы по настоящему изобретению можно хранить при различных заданных температурах и относительной влажности в течение определенных или заданных периодов времени, например, в открытом или закрытом контейнере. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению стабильны при хранении при около 5, 25, 30, 37, 40 или 45 Цельсия и при около 0%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30% 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% относительной влажности в течение периода времени по меньшей мере около 0,5, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, 10, 10,5, 11, 11,5, 12, 12,5, 13, 13,5, 14, 14,5, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 48, 50, 51, 52, 53, 55 или 60 часов; 1 недели, 2 недель, 3 недель или 4 недель; 1 месяца, 2 месяцев, 3 месяцев, 4 месяцев, 5 месяцев, 6 месяцев или 12 месяцев.

[0081] В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению стабильны при хранении в открытом или закрытом контейнере при температуре: около 30 градусов Цельсия и относительной влажности около 90 процентов в течение по меньшей мере около 20 часов; около 40 градусов Цельсия и около 60 процентов относительной влажности в течение по меньшей мере одной недели, двух недель или трех недель; около 40 градусов Цельсия и около 75 процентов относительной влажности в течение по меньшей мере около одной недели, двух недель или трех недель; около 25 градусов Цельсия и около 60 процентов относительной влажности в течение по меньшей мере около одного месяца; около 40 градусов Цельсия и около 75 процентов относительной влажности в течение по меньшей мере одного месяца; около 25 градусов

Цельсия и около 75 процентов относительной влажности в течение по меньшей мере около 3 месяцев; или 5 градусов Цельсия при любой относительной влажности в течение по меньшей мере около трех месяцев. В некоторых вариантах осуществления «хранение в открытом контейнере» означает, что контейнер открывали два раза в день в течение определенного периода времени, например до четырех недель, но в остальном он оставался закрытым.

[0082] В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция, содержащая соединение 1, стабильна при хранении в открытом или закрытом контейнере при: около 30 градусов Цельсия и около 90 процентах относительной влажности в течение по меньшей мере около 20 часов; около 40 градусов Цельсия и около 60 процентов относительной влажности в течение по меньшей мере одной недели, двух недель или трех недель; около 4 градусов Цельсия и около 75 процентов относительной влажности в течение по меньшей мере около одной недели, двух недель или трех недель; около 25 градусов Цельсия и около 60 процентов относительной влажности в течение по меньшей мере около одного месяца; около 40 градусов Цельсия и около 75 процентов относительной влажности в течение как минимум одного месяца; около 25 градусов Цельсия и около 75 процентов относительной влажности в течение по меньшей мере около 3 месяцев; или 5 градусов Цельсия при любой относительной влажности в течение по меньшей мере около трех месяцев.

[0083] В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция, содержащая Соединение 1, стабильна при хранении в открытом или закрытом контейнере при: около 25 градусах Цельсия и относительной влажности около 60 процентов в течение периода, по меньшей мере, около 1 месяца, 2 месяцев, 3 месяцев, 4 месяцев, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев или 12 месяцев. В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция, содержащая соединение 1, стабильна при хранении в открытом или закрытом контейнере при около 25 градусах Цельсия и относительной влажности около 60 процентов в течение по меньшей мере 1 месяца, 2 месяцев или 3 месяцев с общим содержанием примесей менее 0,1%. В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция, содержащая Соединение 1, стабильна при хранении в открытом или закрытом контейнере при температуре около 25 градусов Цельсия и относительной влажности около 60 процентов в течение по меньшей мере 6 месяцев с общим содержанием примесей менее 0,5%. В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция, содержащая Соединение 1, стабильна при хранении в открытом или закрытом контейнере при температуре около 25 градусов Цельсия и относительной влажности около 60 процентов в течение по меньшей мере 12 месяцев с общим содержанием примесей менее 0,5%.

[0084] В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция, содержащая Соединение 1, стабильна при хранении в открытом или закрытом контейнере при: около 40 градусах Цельсия и около 75% относительной влажности в течение по меньшей мере около 1 месяца, 2 месяцев, 3 месяцев, 4 месяцев, 5 месяцев, 6 месяцев, 7

месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев или 12 месяцев. В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция, содержащая соединение 1, стабильна при хранении в открытом или закрытом контейнере при температуре около 40 градусов Цельсия и относительной влажности около 75 процентов в течение по меньшей мере 1 месяца, 2 месяцев или 3 месяцев с общим содержанием примесей менее 0,1%. В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция, содержащая Соединение 1, стабильна при хранении в открытом или закрытом контейнере при температуре около 40 градусов Цельсия и относительной влажности около 75 процентов в течение по меньшей мере 6 месяцев с общим содержанием примесей менее 0,5%.

[0085] Стабильность фармацевтических композиций по настоящему изобретению также можно измерить путем исследования других физических характеристик, например, путем исследования растворения фармацевтической композиции в конце заданного периода времени после того, как она была подвергнута заранее заданным условиям, например температуре и относительной влажности в течение заданных периодов времени. Подходящие способы измерения профиля растворения настоящих фармацевтических композиций известны в данной области. Типичными способами измерения профиля растворения настоящих фармацевтических композиций являются либо тест на растворение в корзине, либо тест на растворение с помощью лопастной мешалки, например, в симулированной желудочной жидкости.

[0086] В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция, содержащая Соединение 1, демонстрирует более 25%, 30%, 40% или 50% растворения через 5 минут после хранения в открытом или закрытом контейнере при температуре около 25 градусов Цельсия и относительной влажности около 60 процентов в течение по меньшей мере около 0 месяцев, 1 месяца, 2 месяцев, 3 месяцев, 4 месяцев, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев или 12 месяцев. В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция, содержащая Соединение 1, демонстрирует более 50% растворения через 5 минут после хранения в открытом или закрытом контейнере при температуре около 25 градусов Цельсия и относительной влажности около 60 процентов в течение по меньшей мере, около 1 месяца, 2 месяцев, 3 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев или 12 месяцев. В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция, содержащая Соединение 1, демонстрирует более 70% растворения через 10 минут после хранения в открытом или закрытом контейнере при температуре около 25 градусов Цельсия и относительной влажности около 60 процентов в течение периода по меньшей мере около 0 месяцев, 1 месяца, 2 месяцев, 3 месяцев, 4 месяцев, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев или 12 месяцев. В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция, содержащая Соединение 1, демонстрирует более 90% растворения через 45 минут после хранения в открытом или закрытом контейнере при температуре около 25 градусов Цельсия и относительной влажности около 60 процентов в течение периода по меньшей мере около 0 месяцев, 1 месяца, 2 месяцев, 3 месяцев, 4 месяцев, 5 месяцев, 6 месяцев, 7

месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев или 12 месяцев. В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция, содержащая Соединение 1, демонстрирует более 95% растворения через 75 минут после хранения в открытом или закрытом контейнере при температуре около 25 градусов Цельсия и относительной влажности около 60 процентов в течение периода по меньшей мере около 0 месяцев, 1 месяца, 2 месяцев, 3 месяцев, 4 месяцев, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев или 12 месяцев.

[0087] В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция, содержащая Соединение 1, демонстрирует более 25%, 30%, 40% или 50% растворения через 5 минут после хранения в открытом или закрытом контейнере при температуре около 40 градусов Цельсия и относительной влажности около 75 процентов в течение периода по меньшей мере около 0 месяцев, 1 месяца, 2 месяцев, 3 месяцев, 4 месяцев, 5 месяцев или 6 месяцев. В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция, содержащая Соединение 1, демонстрирует более 40%, 50%, 60% или 70% растворения через 10 минут после хранения в открытом или закрытом контейнере при температуре около 40 градусов Цельсия и относительной влажности около 75 процентов в течение периода по меньшей мере около 0 месяцев, 1 месяца, 2 месяцев, 3 месяцев, 4 месяцев, 5 месяцев или 6 месяцев. В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция, содержащая Соединение 1, демонстрирует более 70%, 80% или 90% растворения через 45 минут после хранения в открытом или закрытом контейнере при температуре около 40 градусов Цельсия и относительной влажности около 75% в течение периода по меньшей мере около 0 месяцев, 1 месяца, 2 месяцев, 3 месяцев, 4 месяцев, 5 месяцев или 6 месяцев. В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция, содержащая Соединение 1, демонстрирует более 90% или 95% растворения через 75 минут после хранения в открытом или закрытом контейнере при температуре около 40 градусов Цельсия и относительной влажности около 75 процентов в течение периода по меньшей мере около 0 месяцев, 1 месяца, 2 месяцев, 3 месяцев, 4 месяцев, 5 месяцев или 6 месяцев.

[0088] В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению включают, например, таблетки, капсулы, саше, порошки, суспензии, суппозитории и т.п. В таких лекарственных формах по изобретению количество активного ингредиента, содержащего лекарственную форму, может быть любым подходящим количеством, например, около 0,5 мг, 1 мг, 1,5 мг, 2 мг, 2,5 мг, 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг, 35 мг, 40 мг, 45 мг, 50 мг, 55 мг, 60 мг, 65 мг, 70 мг, 75 мг, 80 мг, 85 мг, 90 мг, 95 мг, 96 мг, 97 мг, 98 мг, 99 мг или 100 мг на единицу лекарственной формы. В некоторых вариантах осуществления лекарственные формы по настоящему изобретению содержат около 25 мг, 50 мг, 75 мг, 80 мг или 100 мг активного ингредиента на лекарственную форму, например, Соединения 1.

[0089] Хотя приведены примерные количества или диапазоны для соединения 1 и других ингредиентов фармацевтической композиции, фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут содержать любое количество этих компонентов,

подходящее для целей получения желаемых фармакологических свойств и свойств стабильности, как описано в данном документе. В дополнение к этим к фармацевтическим композициям могут быть добавлены другие фармацевтически приемлемые ингредиенты, например адьюванты, антиоксиданты, буферы, красители, компрессионные добавки, эмульгаторы, смягчающие средства, инкапсулирующие материалы, наполнители, вкусовые агенты, гранулирующие агенты, хелаторы металлов, осморегуляторы, регуляторы pH, консерванты, солюбилизаторы, сорбенты, стабилизаторы, подсластители, поверхностно-активные вещества, суспендирующие агенты, загустители или регуляторы вязкости.

[0090] В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция представляет собой таблетированную фармацевтическую композицию, пригодную для перорального введения.

[0091] В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция в виде таблетки содержит:

Соединение 1;

Микрокристаллическую целлюлозу;

Лактозу;

Гидроксипропилцеллюлозу;

кроскармеллозу натрия;

Диоксид кремния; и

Стеариновую кислоту или стеарат магния; и необязательно пленочное покрытие.

[0092] В одном варианте осуществления таблетированная фармацевтическая композиция содержит:

Соединение 1;

Микрокристаллическую целлюлозу

Безводную лактозу

Гидроксипропилцеллюлозу;

Кроскармеллозу натрия

коллоидный диоксид кремния; и

стеариновую кислоту или стеарат магния; и необязательно пленочное покрытие.

[0093] Таблетированные фармацевтические композиции Соединения 1 могут быть описаны с точки зрения массовых процентов («по массе») каждого ингредиента, который присутствует в лекарственной форме, где сумма массовых процентов не превышает 100 процентов.

[0094] Таким образом, в одном варианте осуществления таблетированная фармацевтическая композиция содержит:

от около 20 до около 40 массовых процентов соединения 1;

от около 35 до около 45 массовых процентов микрокристаллической целлюлозы;

от около 15 до около 25 массовых процентов лактозы;
от около 2 до около 8 массовых процентов гидроксипропилцеллюлозы;
от около 4 до около 8 массовых процентов кроскармеллозы натрия;
от около 0,1 до около 0,5 массовых процентов диоксида кремния; и
от около 0,5 до около 3,5 массовых процентов стеарата магния; и необязательно пленочное покрытие.

[0095] В одном варианте осуществления таблетированная фармацевтическая композиция содержит:

от около 20 до около 40 массовых процентов соединения 1;
от около 35 до около 45 массовых процентов микрокристаллической целлюлозы;
от около 15 до около 25 массовых процентов безводной лактозы;
от около 2 до около 8 массовых процентов гидроксипропилцеллюлозы;
от около 4 до около 8 массовых процентов кроскармеллозы натрия;
от около 0,1 до около 0,5 массовых процентов коллоидного диоксида кремния; и
от около 0,5 до около 3,5 массовых процентов стеарата магния; и необязательно пленочное покрытие.

[0096] В одном варианте осуществления таблетированная фармацевтическая композиция содержит:

от около 25 до около 35 массовых процентов Соединения 1;
от около 37 до около 43 массовых процентов микрокристаллической целлюлозы;
от около 18 до около 22 массовых процентов безводной лактозы;
от около 2 до около 6 массовых процентов гидроксипропилцеллюлозы;
от около 5 до около 7 массовых процентов кроскармеллозы натрия;
от около 0,2 до около 0,4 массовых процентов коллоидного диоксида кремния; и
от около 0,5 до около 3,5 массовых процентов стеарата магния; и необязательно пленочное покрытие.

[0097] В одном варианте осуществления таблетированная фармацевтическая композиция содержит:

от около 25 до около 35 массовых процентов Соединения 1;
от около 37 до около 43 массовых процентов микрокристаллической целлюлозы;
от около 18 до около 22 массовых процентов безводной лактозы;
от около 2 до около 4 массовых процентов гидроксипропилцеллюлозы;
от около 5 до около 7 массовых процентов кроскармеллозы натрия;
от около 0,2 до около 0,4 массовых процентов коллоидного диоксида кремния; и
от около 0,5 до около 1,5 массовых процентов стеарата магния; и необязательно пленочное покрытие.

[0098] Так, в другом варианте осуществления изобретения таблетированная фармацевтическая композиция содержит:

от около 20 до около 40 массовых процентов соединения 1;
от около 35 до около 45 массовых процентов микрокристаллической целлюлозы;

от около 15 до около 25 массовых процентов лактозы;
от около 2 до около 8 массовых процентов гидроксипропилцеллюлозы;
от около 2 до около 8 массовых процентов кроскармеллозы натрия;
от около 0,1 до около 0,5 массовых процентов диоксида кремния; и
от около 1 до около 5 массовых процентов стеариновой кислоты; и необязательно пленочное покрытие.

[0099] Так, в другом варианте осуществления изобретения таблетированная фармацевтическая композиция содержит:

от около 20 до около 40 массовых процентов соединения 1;
от около 35 до около 45 массовых процентов микрокристаллической целлюлозы;
от около 15 до около 25 массовых процентов безводной лактозы;
от около 2 до около 8 массовых процентов гидроксипропилцеллюлозы;
от около 2 до около 8 массовых процентов кроскармеллозы натрия;
от около 0,1 до около 0,5 массовых процентов коллоидного диоксида кремния; и
от около 1 до около 5 массовых процентов стеариновой кислоты; и необязательно пленочное покрытие.

[00100] В одном варианте осуществления таблетированная фармацевтическая композиция содержит:

от около 25 до около 35 массовых процентов Соединения 1;
от около 35 до около 40 массовых процентов микрокристаллической целлюлозы;
от около 16 до около 22 массовых процентов безводной лактозы;
от около 3 до около 7 массовых процентов гидроксипропилцеллюлозы;
от около 3 до около 7 массовых процентов кроскармеллозы натрия;
от около 0,1 до около 0,5 массовых процентов коллоидного диоксида кремния; и
от около 0,5 до около 3,5 массовых процентов стеариновой кислоты; и необязательно пленочное покрытие.

[00101] В одном варианте осуществления таблетированная фармацевтическая композиция содержит:

от около 25 до около 35 массовых процентов Соединения 1;
от около 35 до около 40 массовых процентов микрокристаллической целлюлозы;
от около 16 до около 22 массовых процентов безводной лактозы;
от около 3 до около 7 массовых процентов гидроксипропилцеллюлозы;
от около 3 до около 7 массовых процентов кроскармеллозы натрия;
от около 0,1 до около 0,5 массовых процентов коллоидного диоксида кремния; и
от около 1,5 до около 3,5 массовых процентов стеариновой кислоты; и необязательно пленочное покрытие.

[00102] В другом варианте осуществления таблетированная фармацевтическая композиция содержит от около 10 до около 150 мг Соединения 1 (эквивалент свободного

основания) и фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, выбранные из группы, состоящей из одного или более разбавителей, одного или более связующих веществ, одного или более дезинтегрантов, одного или более глидантов, одного или более смазывающих веществ и, необязательно, пленочное покрытие.

[00103] В другом варианте осуществления таблетированная фармацевтическая композиция содержит от около 10 до около 100 мг Соединения 1 и фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, выбранные из группы, состоящей из одного или более разбавителей, одного или более связующих веществ, одного или более дезинтегрантов, одного или более глидантов, одного или более смазывающих веществ и, необязательно, пленочное покрытие.

[00104] В другом варианте осуществления таблетированная фармацевтическая композиция содержит от около 10 до около 90 мг Соединения 1; микрокристаллическую целлюлозу; лактозу; гидроксипропилцеллюлозу; кроскармеллозу натрия; диоксид кремния; и стеариновую кислоту или стеарат магния; и необязательно пленочное покрытие.

[00105] В другом варианте таблетированная фармацевтическая композиция содержит около 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг, 35 мг, 40 мг, 45 мг, 50, 55 мг, 60 мг, 65 мг, 70 мг, 75 мг, 80 мг, 85 мг, 90 мг, 95 мг, 100 мг, 110 мг, 120 мг, 130 мг, 140 мг или 150 мг Соединения 1 (эквивалент свободного основания); микрокристаллическую целлюлозу; лактозу; гидроксипропилцеллюлозу; кроскармеллозу натрия; диоксид кремния; и стеариновую кислоту или стеарат магния; и необязательно пленочное покрытие.

[00106] В другом варианте осуществления таблетированная фармацевтическая композиция содержит около 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг, 35 мг, 40 мг, 45 мг, 50, 55 мг, 60 мг, 65 мг, 70 мг, 75 мг, 80 мг, 85 мг, 90 мг, 95 мг или 100 мг Соединения 1; микрокристаллическую целлюлозу; лактозу; гидроксипропилцеллюлозу; кроскармеллозу натрия; диоксид кремния; и стеариновую кислоту или стеарат магния; и необязательно пленочное покрытие.

[00107] В одном варианте осуществления таблетированная фармацевтическая композиция содержит:

15-150 мг Соединения 1 (эквивалент свободного основания);
микрокристаллическую целлюлозу;
лактозу;
гидроксипропилцеллюлозу;
кроскармеллозу натрия;
диоксид кремния; и
стеарат магния или стеариновую кислоту; и необязательно
пленочное покрытие.

[00108] В одном варианте осуществления таблетированная фармацевтическая композиция содержит:

15-150 мг Соединения 1 (эквивалент свободного основания);
микрокристаллическую целлюлозу;
безводную лактозу;
гидроксипропилцеллюлозу;
кроскармеллозу натрия;
коллоидный диоксид кремния; и
стеарат магния или стеариновую кислоту; и необязательно
пленочное покрытие.

[00109] В одном варианте осуществления таблетированная фармацевтическая композиция содержит:

15-100 мг Соединения 1;
микрокристаллическую целлюлозу;
лактозу;
гидроксипропилцеллюлозу;
кроскармеллозу натрия;
диоксид кремния; и
стеарат магния или стеариновую кислоту; и необязательно
пленочное покрытие.

[00110] В одном варианте осуществления таблетированная фармацевтическая композиция содержит:

15-100 мг Соединения 1;
микрокристаллическую целлюлозу;
безводную лактозу;
гидроксипропилцеллюлозу;
кроскармеллозу натрия;
коллоидный диоксид кремния; и
стеарат магния или стеариновую кислоту; и необязательно
пленочное покрытие.

[00111] В одном варианте осуществления таблетированная фармацевтическая композиция содержит:

около 20 мг Соединения 1;
микрокристаллическую целлюлозу;
безводную лактозу;
гидроксипропилцеллюлозу;
кроскармеллозу натрия;
коллоидный диоксид кремния; и
стеарат магния или стеариновую кислоту; и необязательно
пленочное покрытие.

[00112] В одном варианте осуществления таблетированная фармацевтическая композиция содержит:

около 40 мг Соединения 1;
микрокристаллическую целлюлозу;
безводную лактозу;
гидроксипропилцеллюлозу;
кроскармеллозу натрия;
коллоидный диоксид кремния; и
стеарат магния или стеариновую кислоту; и необязательно
пленочное покрытие.

[00113] В одном варианте осуществления таблетированная фармацевтическая композиция содержит:

около 60 мг Соединения 1;
микрокристаллическую целлюлозу;
безводную лактозу;
гидроксипропилцеллюлозу;
кроскармеллозу натрия;
коллоидный диоксид кремния; и
стеарат магния или стеариновую кислоту; и необязательно
пленочное покрытие.

[00114] В одном варианте осуществления таблетированная фармацевтическая композиция содержит:

около 80 мг Соединения 1;
микрокристаллическую целлюлозу;
безводную лактозу;
гидроксипропилцеллюлозу;
кроскармеллозу натрия;
коллоидный диоксид кремния; и
стеарат магния или стеариновую кислоту; и необязательно
пленочное покрытие.

[00115] В одном варианте осуществления таблетированная фармацевтическая композиция содержит:

около 100 мг Соединения 1;
микрокристаллическую целлюлозу;
безводную лактозу;
гидроксипропилцеллюлозу;
кроскармеллозу натрия;
коллоидный диоксид кремния; и
стеарат магния или стеариновую кислоту; и необязательно
пленочное покрытие.

[00116] В одном варианте осуществления таблетированная фармацевтическая композиция содержит:

около 120 мг Соединения 1;
микрокристаллическую целлюлозу;
безводную лактозу;
гидроксипропилцеллюлозу;
кроскармеллозу натрия;
коллоидный диоксид кремния; и
стеарат магния или стеариновую кислоту; и необязательно
пленочное покрытие.

[00117] В одном варианте осуществления таблетированная фармацевтическая композиция содержит:

от около 18 до 23 мг Соединения 1;
от около 30 до 35 мг микрокристаллической целлюлозы;
от около 15 до 18 мг безводной лактозы;
от около 1,5 до 4,5 мг гидроксипропилцеллюлозы;
от около 4 до 6 мг кроскармеллозы натрия;
от около 0,1 до 0,3 мг коллоидного диоксида кремния и
от около 0,5 до 0,7 мг стеарата магния и необязательно
от около 2 до 6 мг пленочного покрытия.

[00118] В одном варианте осуществления таблетированная фармацевтическая композиция содержит:

около 20 мг Соединения 1;
от около 30 до 35 мг микрокристаллической целлюлозы;
от около 15 до 18 мг безводной лактозы;
от около 1,5 до 4,5 мг гидроксипропилцеллюлозы;
от около 4 до 6 мг кроскармеллозы натрия;
от около 0,1 до 0,3 мг коллоидного диоксида кремния и
от около 0,5 до 0,7 мг стеарата магния и необязательно
от около 2 до 6 мг пленочного покрытия.

[00119] В одном варианте осуществления таблетированная фармацевтическая композиция содержит:

от около 35 до 45 мг Соединения 1;
от около 60 до 70 мг микрокристаллической целлюлозы;
от около 30 до 40 мг лактозы;
от около 2 до 10 мг гидроксипропилцеллюлозы;
от около 8 до 12 мг кроскармеллозы натрия;
от около 0,2 до 0,6 мг диоксида кремния и
от около 1 до 1,5 мг стеарата магния и необязательно
от около 4 до 12 мг пленочного покрытия.

[00120] В одном варианте осуществления таблетированная фармацевтическая композиция содержит:

около 40 мг Соединения 1;
от около 60 до 70 мг микрокристаллической целлюлозы;
от около 30 до 40 мг лактозы;
от около 2 до 10 мг гидроксипропилцеллюлозы;
от около 8 до 12 мг кроскармеллозы натрия;
от около 0,2 до 0,6 мг диоксида кремния и
от около 1 до 1,5 мг стеарата магния и необязательно
от около 4 до 12 мг пленочного покрытия.

[00121] В одном варианте осуществления таблетированная фармацевтическая композиция содержит:

от около 55 до 65 мг Соединения 1;
от около 90 до 110 мг микрокристаллической целлюлозы;
от около 40 до 60 мг безводной лактозы;
от около 4 до 14 мг гидроксипропилцеллюлозы;
от около 12 до 20 мг кроскармеллозы натрия;
от около 0,3 до 1 мг коллоидного диоксида кремния и
от около 1,5 до 2,5 мг стеарата магния и необязательно
от около 6 до 18 мг пленочного покрытия.

[00122] В одном варианте осуществления таблетированная фармацевтическая композиция содержит:

около 60 мг Соединения 1;
от около 90 до 110 мг микрокристаллической целлюлозы;
от около 40 до 60 мг безводной лактозы;
от около 4 до 14 мг гидроксипропилцеллюлозы;
от около 12 до 20 мг кроскармеллозы натрия;
от около 0,3 до 1 мг коллоидного диоксида кремния и
от около 1,5 до 2,5 мг стеарата магния и необязательно
от около 6 до 18 мг пленочного покрытия.

[00123] В одном варианте осуществления таблетированная фармацевтическая композиция содержит:

от около 70 до 90 мг Соединения 1;
от около 120 до 150 мг микрокристаллической целлюлозы;
от около 60 до 80 мг безводной лактозы;
от около 6 до 18 мг гидроксипропилцеллюлозы;
от около 15 до 25 мг кроскармеллозы натрия;
от около 0,4 до 1,5 мг коллоидного диоксида кремния и
от около 2 до 3 мг стеарата магния и необязательно
от около 8 до 26 мг пленочного покрытия.

[00124] В одном варианте осуществления таблетированная фармацевтическая композиция содержит:

около 80 мг Соединения 1;
от около 120 до 150 мг микрокристаллической целлюлозы;
от около 60 до 80 мг безводной лактозы;
от около 6 до 18 мг гидроксипропилцеллюлозы;
от около 15 до 25 мг кроскармеллозы натрия;
от около 0,4 до 1,5 мг коллоидного диоксида кремния и
от около 2 до 3 мг стеарата магния и необязательно
от около 8 до 26 мг пленочного покрытия.

[00125] В одном варианте осуществления таблетированная фармацевтическая композиция содержит:

от около 18 до 23 мг Соединения 1;
от около 30 до 40 мг микрокристаллической целлюлозы;
от около 15 до 20 мг безводной лактозы;
от около 3 до 7 мг гидроксипропилцеллюлозы;
от около 3 до 7 мг кроскармеллозы натрия;
от около 0,1 до 0,3 мг коллоидного диоксида кремния и
от около 2 до 4 мг стеариновой кислоты и необязательно
от около 2 до 5 мг пленочного покрытия.

[00126] В одном варианте осуществления таблетированная фармацевтическая композиция содержит:

около 20 мг Соединения 1;
от около 30 до 40 мг микрокристаллической целлюлозы;
от около 15 до 20 мг безводной лактозы;
от около 3 до 7 мг гидроксипропилцеллюлозы;
от около 3 до 7 мг кроскармеллозы натрия;
от около 0,1 до 0,3 мг коллоидного диоксида кремния и
от около 2 до 4 мг стеариновой кислоты и необязательно
от около 2 до 5 мг пленочного покрытия.

[00127] В одном варианте осуществления таблетированная фармацевтическая композиция содержит:

от около 35 до 45 мг Соединения 1;
от около 50 до 70 мг микрокристаллической целлюлозы;
от около 25 до 35 мг безводной лактозы;
от около 6 до 10 мг гидроксипропилцеллюлозы;
от около 6 до 10 мг кроскармеллозы натрия;
от около 0,2 до 0,6 мг коллоидного диоксида кремния и
от около 4 до 8 мг стеариновой кислоты и необязательно
от около 4 до 10 мг пленочного покрытия.

[00128] В одном варианте осуществления таблетированная фармацевтическая композиция содержит:

около 40 мг Соединения 1;
от около 50 до 70 мг микрокристаллической целлюлозы;
от около 25 до 35 мг безводной лактозы;
от около 6 до 10 мг гидроксипропилцеллюлозы;
от около 6 до 10 мг кроскармеллозы натрия;
от около 0,2 до 0,6 мг коллоидного диоксида кремния и
от около 4 до 8 мг стеариновой кислоты и необязательно
от около 4 до 10 мг пленочного покрытия.

[00129] В одном варианте осуществления таблетированная фармацевтическая композиция содержит:

от около 55 до 65 мг Соединения 1;
от около 80 до 120 мг микрокристаллической целлюлозы;
от около 40 до 70 мг безводной лактозы;
от около 12 до 15 мг гидроксипропилцеллюлозы;
от около 12 до 15 мг кроскармеллозы натрия;
от около 0,5 до 0,8 мг коллоидного диоксида кремния и
от около 6 до 12 мг стеариновой кислоты и необязательно
от около 6 до 12 мг пленочного покрытия.

[00130] В одном варианте осуществления таблетированная фармацевтическая композиция содержит:

около 60 мг Соединения 1;
от около 80 до 120 мг микрокристаллической целлюлозы;
от около 40 до 70 мг безводной лактозы;
от около 12 до 15 мг гидроксипропилцеллюлозы;
от около 12 до 15 мг кроскармеллозы натрия;
от около 0,5 до 0,8 мг коллоидного диоксида кремния и
от около 6 до 12 мг стеариновой кислоты и необязательно
от около 6 до 12 мг пленочного покрытия.

[00131] В одном варианте осуществления таблетированная фармацевтическая композиция содержит:

от около 70 до 90 мг Соединения 1;
от около 120 до 150 мг микрокристаллической целлюлозы;
от около 60 до 80 мг безводной лактозы;
от около 12 до 30 мг гидроксипропилцеллюлозы;
от около 12 до 30 мг кроскармеллозы натрия;
от около 0,5 до 1,5 мг коллоидного диоксида кремния и
от около 8 до 16 мг стеариновой кислоты и необязательно
от около 8 до 14 мг пленочного покрытия.

[00132] В одном варианте осуществления таблетированная фармацевтическая композиция содержит:

около 80 мг Соединения 1;
от около 120 до 150 мг микрокристаллической целлюлозы;
от около 60 до 80 мг безводной лактозы;
от около 12 до 30 мг гидроксипропилцеллюлозы;
от около 12 до 30 мг кроскармеллозы натрия;
от около 0,5 до 1,5 мг коллоидного диоксида кремния и
от около 8 до 16 мг стеариновой кислоты и необязательно
от около 8 до 14 мг пленочного покрытия.

[00133] В одном варианте осуществления таблетированная фармацевтическая композиция содержит:

около 100 мг Соединения 1;
от около 140 до 160 мг микрокристаллической целлюлозы;
от около 70 до 90 мг безводной лактозы;
от около 15 до 25 мг гидроксипропилцеллюлозы;
от около 20 до 30 мг кроскармеллозы натрия;
от около 0,8 до 2,0 мг коллоидного диоксида кремния и
от около 9 до 18 мг стеариновой кислоты и необязательно
от около 10 до 30 мг пленочного покрытия.

[00134] В одном варианте осуществления таблетированная фармацевтическая композиция содержит:

около 120 мг Соединения 1;
от около 165 до 195 мг микрокристаллической целлюлозы;
от около 80 до 100 мг безводной лактозы;
от около 20 до 30 мг гидроксипропилцеллюлозы;
от около 25 до 35 мг кроскармеллозы натрия;
от около 1,0 до 2,5 мг коллоидного диоксида кремния и
от около 10 до 20 мг стеариновой кислоты и необязательно
от около 15 до 35 мг пленочного покрытия.

Кристаллические твердые формы соединения

[00135] Как предусмотрено в данном документе, Соединение 1 может присутствовать в фармацевтических композициях по данному изобретению в виде кристаллической (свободного основания) твердой формы или кристаллической соли.

[00136] Таким образом, в одном варианте осуществления таблетированная фармацевтическая композиция содержит:

от около 20 до около 40 массовых процентов Соединения 1 в виде кристаллического твердого вещества или в виде кристаллической соли;
от около 35 до около 45 массовых процентов микрокристаллической целлюлозы;
от около 15 до около 25 массовых процентов лактозы;
от около 2 до около 8 массовых процентов гидроксипропилцеллюлозы;
от около 4 до около 8 массовых процентов кроскармеллозы натрия;

от около 0,1 до около 0,5 массовых процентов диоксида кремния; и
от около 0,5 до около 3,5 массовых процентов стеарата магния; и необязательно пленочное покрытие.

[00137] В другом варианте осуществления таблетированная фармацевтическая композиция содержит:

от около 20 до около 40 массовых процентов Соединения 1 в виде твердого кристаллического вещества или в виде кристаллической соли, выбранной из группы, состоящей из HCl соли Соединения 1, фумаровой соли Соединения 1 и соли фосфорной кислоты Соединения 1;

от около 35 до около 45 массовых процентов микрокристаллической целлюлозы;

от около 15 до около 25 массовых процентов лактозы;

от около 2 до около 8 массовых процентов гидроксипропилцеллюлозы;

от около 4 до около 8 массовых процентов кроскармеллозы натрия;

от около 0,1 до около 0,5 массовых процентов диоксида кремния; и

от около 0,5 до около 3,5 массовых процентов стеарата магния; и необязательно пленочное покрытие.

[00138] В одном варианте осуществления таблетированная фармацевтическая композиция содержит:

от около 20 до около 40 массовых процентов Соединения 1 в виде твердого кристаллического вещества или в виде кристаллической соли, выбранной из группы, состоящей из HCl соли Соединения 1, фумаровой соли Соединения 1 и соли фосфорной кислоты Соединения 1;

от около 35 до около 45 массовых процентов микрокристаллической целлюлозы;

от около 15 до около 25 массовых процентов безводной лактозы;

от около 2 до около 8 массовых процентов гидроксипропилцеллюлозы;

от около 4 до около 8 массовых процентов кроскармеллозы натрия;

от около 0,1 до около 0,5 массовых процентов коллоидного диоксида кремния; и

от около 0,5 до около 3,5 массовых процентов стеарата магния; и необязательно пленочное покрытие.

[00139] В одном варианте осуществления таблетированная фармацевтическая композиция содержит:

от около 25 до около 35 массовых процентов Соединения 1 в виде твердого кристаллического вещества или в виде кристаллической соли, выбранной из группы, состоящей из HCl соли Соединения 1, фумаровой соли Соединения 1 и соли фосфорной кислоты Соединения 1;

от около 37 до около 43 массовых процентов микрокристаллической целлюлозы;

от около 18 до около 22 массовых процентов безводной лактозы;

от около 2 до около 6 массовых процентов гидроксипропилцеллюлозы;

от около 5 до около 7 массовых процентов кроскармеллозы натрия;

от около 0,2 до около 0,4 массовых процентов коллоидного диоксида кремния; и

от около 0,5 до около 3,5 массовых процентов стеарата магния; и необязательно пленочное покрытие.

[00140] В одном варианте осуществления таблетированная фармацевтическая композиция содержит:

от около 25 до около 35 массовых процентов Соединения 1 в виде твердого кристаллического вещества или в виде кристаллической соли, выбранной из группы, состоящей из HCl соли Соединения 1, фумаровой соли Соединения 1 и соли фосфорной кислоты Соединения 1;

от около 37 до около 43 массовых процентов микрокристаллической целлюлозы;

от около 18 до около 22 массовых процентов безводной лактозы;

от около 2 до около 4 массовых процентов гидроксипропилцеллюлозы;

от около 5 до около 7 массовых процентов кроскармеллозы натрия;

от около 0,2 до около 0,4 массовых процентов коллоидного диоксида кремния; и

от около 0,5 до около 1,5 массовых процентов стеарата магния; и необязательно пленочное покрытие.

[00141] Так, в другом варианте осуществления изобретения таблетированная фармацевтическая композиция содержит:

от около 20 до около 40 массовых процентов Соединения 1 в виде твердого кристаллического вещества или в виде кристаллической соли, выбранной из группы, состоящей из HCl соли Соединения 1, фумаровой соли Соединения 1 и соли фосфорной кислоты Соединения 1;

от около 35 до около 45 массовых процентов микрокристаллической целлюлозы;

от около 15 до около 25 массовых процентов лактозы;

от около 2 до около 8 массовых процентов гидроксипропилцеллюлозы;

от около 2 до около 8 массовых процентов кроскармеллозы натрия;

от около 0,1 до около 0,5 массовых процентов диоксида кремния; и

от около 1 до около 5 массовых процентов стеариновой кислоты; и необязательно пленочное покрытие.

[00142] Так, в другом варианте осуществления изобретения таблетированная фармацевтическая композиция содержит:

от около 20 до около 40 массовых процентов Соединения 1 в виде твердого кристаллического вещества или в виде кристаллической соли, выбранной из группы, состоящей из HCl соли Соединения 1, фумаровой соли Соединения 1 и соли фосфорной кислоты Соединения 1;

от около 35 до около 45 массовых процентов микрокристаллической целлюлозы;

от около 15 до около 25 массовых процентов безводной лактозы;

от около 2 до около 8 массовых процентов гидроксипропилцеллюлозы;

от около 2 до около 8 массовых процентов кроскармеллозы натрия;

от около 0,1 до около 0,5 массовых процентов коллоидного диоксида кремния; и

от около 1 до около 5 массовых процентов стеариновой кислоты; и необязательно

пленочное покрытие.

[00143] В одном варианте осуществления таблетированная фармацевтическая композиция содержит:

от около 25 до около 35 массовых процентов Соединения 1 в виде твердого кристаллического вещества или в виде кристаллической соли, выбранной из группы, состоящей из HCl соли Соединения 1, фумаровой соли Соединения 1 и соли фосфорной кислоты Соединения 1;

от около 35 до около 40 массовых процентов микрокристаллической целлюлозы;

от около 16 до около 22 массовых процентов безводной лактозы;

от около 3 до около 7 массовых процентов гидроксипропилцеллюлозы;

от около 3 до около 7 массовых процентов кроскармеллозы натрия

от около 0,1 до около 0,5 массовых процентов коллоидного диоксида кремния; и

от около 0,5 до около 3,5 массовых процентов стеариновой кислоты; и
необязательно

пленочное покрытие.

[00144] В одном варианте осуществления таблетированная фармацевтическая композиция содержит:

от около 25 до около 35 массовых процентов Соединения 1 в виде твердого кристаллического вещества или в виде кристаллической соли, выбранной из группы, состоящей из HCl соли Соединения 1, фумаровой соли Соединения 1 и соли фосфорной кислоты Соединения 1;

от около 35 до около 40 массовых процентов микрокристаллической целлюлозы;

от около 16 до около 22 массовых процентов безводной лактозы;

от около 3 до около 7 массовых процентов гидроксипропилцеллюлозы;

от около 3 до около 7 массовых процентов кроскармеллозы натрия

от около 0,1 до около 0,5 массовых процентов коллоидного диоксида кремния; и

от около 1,5 до около 3,5 массовых процентов стеариновой кислоты; и
необязательно

пленочное покрытие.

[00145] В одном варианте осуществления фармацевтические композиции по данному изобретению содержат Соединение 1 в виде кристаллического твердого вещества (свободного основания).

[00146] В одном варианте осуществления кристаллическая твердая форма Соединения 1 характеризуется как Форма А, Форма В, Форма С, Форма D, Форма Е, Форма F, Форма G, Форма H, Форма I, Форма J, Форма K, Форма L, Форма M, Форма N, Форма O, Форма P или Форма Q. В другом варианте осуществления 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 другом варианте осуществления кристаллическая твердая форма Соединения 1 характеризуется как Форма I, Форма J, Форма L, Форма M, Форма N или Форма P. Кристаллическая

твердая форма Соединения 1, характеризуется как Форма А, Форма В, Форма С, Форма D, Форма Е, Форма F, Форма G, Форма H, Форма I, Форма J, Форма K, Форма L, Форма M, Форма N, Форма O, форма Р или форма Q раскрыты в WO 2020/123800, содержание которых полностью включено в данный документ посредством ссылки для всех целей.

[00147] В одном варианте осуществления кристаллическое твердое вещество характеризуется как Форма А Соединения 1.

[00148] В одном варианте осуществления кристаллическое твердое вещество характеризуется как Форма В Соединения 1.

[00149] В одном варианте осуществления кристаллическое твердое вещество характеризуется как Форма С Соединения 1.

[00150] В одном варианте осуществления кристаллическое твердое вещество характеризуется как Форма D Соединения 1.

[00151] В одном варианте осуществления кристаллическое твердое вещество характеризуется как Форма Е Соединения 1.

[00152] В одном варианте осуществления кристаллическое твердое вещество характеризуется как Форма F Соединения 1.

[00153] В одном варианте осуществления кристаллическое твердое вещество характеризуется как Форма G Соединения 1.

[00154] В одном варианте осуществления кристаллическое твердое вещество характеризуется как Форма H Соединения 1.

[00155] В одном варианте осуществления кристаллическое твердое вещество характеризуется как Форма I Соединения 1.

[00156] В одном варианте осуществления кристаллическое твердое вещество характеризуется как Форма J Соединения 1.

[00157] В одном варианте осуществления кристаллическое твердое вещество характеризуется как Форма K Соединения 1.

[00158] В одном варианте осуществления кристаллическое твердое вещество характеризуется как Форма L Соединения 1.

[00159] В одном варианте осуществления кристаллическое твердое вещество характеризуется как Форма M Соединения 1.

[00160] В одном варианте осуществления кристаллическое твердое вещество характеризуется как Форма N Соединения 1.

[00161] В одном варианте осуществления кристаллическое твердое вещество характеризуется как Форма O Соединения 1.

[00162] В одном варианте осуществления кристаллическое твердое вещество характеризуется как Форма Р Соединения 1.

[00163] В одном варианте осуществления кристаллическое твердое вещество характеризуется как Форма Q Соединения 1.

Кристаллические солевые формы Соединения 1

[00164] В другом варианте осуществления фармацевтические композиции по

данному изобретению содержат Соединение 1 в виде кристаллической соли или ее гидрата или сольвата.

[00165] В одном варианте осуществления кристаллическая соль характеризуется как HCl Форма А Соединения 1, HCl Форма В Соединения 1, HCl Форма С Соединения 1 или HCl Форма D Соединения 1. Формы кристаллической соли характеризуемые как HCl Форма А Соединения 1, HCl Форма В Соединения 1, HCl Форма С Соединения 1 или HCl Форма D Соединения 1 раскрыты в WO 2020/123800, содержание которого полностью включено в данный документ посредством ссылки для всех целей.

[00166] В одном варианте осуществления кристаллическая соль характеризуется как HCl Форма А Соединения 1.

[00167] В одном варианте осуществления кристаллическая соль характеризуется как HCl Форма В Соединения 1.

[00168] В одном варианте осуществления кристаллическая соль характеризуется как HCl Форма С Соединения 1.

[00169] В одном варианте осуществления кристаллическая соль характеризуется как HCl Форма D Соединения 1.

[00170] В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция, описанная в данном документе, содержит кристаллическую соль фумаровой кислоты Соединения 1 или ее гидрат или сольват. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая соль фумаровой кислоты Соединения 1 характеризуется как фумаратная Форма А Соединения 1 или гемифумаратная форма В Соединения 1. Кристаллическая соль фумаровой кислоты Соединения 1, характеризуемая как фумаратная Форма А Соединения 1 или гемифумаратная Форма В Соединения 1 раскрыта в WO 2020/123800, содержание которого полностью включено в данный документ посредством ссылки для всех целей.

[00171] В одном варианте осуществления кристаллическая соль характеризуется как фумаратная Форма А Соединения 1.

[00172] В одном варианте осуществления кристаллическая соль фумаровой кислоты характеризуется как гемифумаратная Форма В Соединения 1.

[00173] В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит кристаллическую соль фосфорной кислоты Соединения 1 или ее гидрат или сольват. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая соль фосфорной кислоты Соединения 1 характеризуется как фосфатная Форма А Соединения 1. Кристаллическая соль фосфорной кислоты Соединения 1, характеризуемая как фосфатная Форма А Соединения 1, раскрыта в WO 2020/123800, содержание которого полностью включено в данный документ посредством ссылки для всех целей.

[00174] В одном варианте осуществления таблетированная фармацевтическая композиция содержит:

от около 25 до около 35 массовых процентов гемифумаратной соли Соединения 1;
от около 37 до около 43 массовых процентов микрористаллической целлюлозы;

от около 18 до около 22 массовых процентов безводной лактозы;
от около 2 до около 6 массовых процентов гидроксипропилцеллюлозы;
от около 5 до около 7 массовых процентов кроскармеллозы натрия;
от около 0,2 до около 0,4 массовых процентов коллоидного диоксида кремния; и
от около 0,5 до около 3,5 массовых процентов стеарата магния; и необязательно пленочное покрытие.

[00175] В одном варианте осуществления таблетированная фармацевтическая композиция содержит:

от около 25 до около 35 массовых процентов гемифумаратной соли Соединения 1;
от около 37 до около 43 массовых процентов микрокристаллической целлюлозы;
от около 18 до около 22 массовых процентов безводной лактозы;
от около 2 до около 4 массовых процентов гидроксипропилцеллюлозы;
от около 5 до около 7 массовых процентов кроскармеллозы натрия;
от около 0,2 до около 0,4 массовых процентов коллоидного диоксида кремния; и
от около 0,5 до около 1,5 массовых процентов стеарата магния; и необязательно пленочное покрытие.

[00176] В одном варианте осуществления таблетированная фармацевтическая композиция содержит:

от около 25 до около 35 массовых процентов гемифумаратной солевой Формы В Соединения 1;

от около 37 до около 43 массовых процентов микрокристаллической целлюлозы;
от около 18 до около 22 массовых процентов безводной лактозы;
от около 2 до около 6 массовых процентов гидроксипропилцеллюлозы;
от около 5 до около 7 массовых процентов кроскармеллозы натрия;
от около 0,2 до около 0,4 массовых процентов коллоидного диоксида кремния; и
от около 0,5 до около 3,5 массовых процентов стеарата магния; и необязательно пленочное покрытие.

[00177] В одном варианте осуществления таблетированная фармацевтическая композиция содержит:

около 27,75 массовых процентов гемифумаратной соли Соединения 1;
около 41,47 массовых процентов микрокристаллической целлюлозы;
около 20,73 массовых процентов безводной лактозы;
Около 3 массовых процентов гидроксипропилцеллюлозы;
около 6 массовых процентов кроскармеллозы натрия;
около 0,3 массовых процента коллоидного диоксида кремния; и
около 0,75 массовых процентов стеарата магния; и необязательно пленочное покрытие.

[00178] В одном варианте осуществления таблетированная фармацевтическая композиция содержит:

около 27,75 массовых процентов гемифумаратной солевой Формы В Соединения 1;

около 41,47 массовых процентов микрокристаллической целлюлозы;
около 20,73 массовых процентов безводной лактозы;
Около 3 массовых процентов гидроксипропилцеллюлозы;
около 6 массовых процентов кроскармеллозы натрия;
около 0,3 массовых процента коллоидного диоксида кремния; и
около 0,75 массовых процентов стеарата магния; и необязательно пленочное покрытие.

[00179] В одном варианте осуществления таблетированная фармацевтическая композиция содержит:

от около 20 до 25 мг гемифумаратной соли Соединения 1;
от около 30 до 35 мг микрокристаллической целлюлозы;
от около 15 до 18 мг безводной лактозы;
от около 1,5 до 4,5 мг гидроксипропилцеллюлозы;
от около 4 до 6 мг кроскармеллозы натрия;
от около 0,1 до 0,3 мг коллоидного диоксида кремния и
от около 0,5 до 0,7 мг стеарата магния и необязательно
от около 2 до 6 мг пленочного покрытия.

[00180] В одном варианте осуществления таблетированная фармацевтическая композиция содержит:

от около 20 до 25 мг гемифумаратной солевой Формы В Соединения 1;
от около 30 до 35 мг микрокристаллической целлюлозы;
от около 15 до 18 мг безводной лактозы;
от около 1,5 до 4,5 мг гидроксипропилцеллюлозы;
от около 4 до 6 мг кроскармеллозы натрия;
от около 0,1 до 0,3 мг коллоидного диоксида кремния и
от около 0,5 до 0,7 мг стеарата магния и необязательно
от около 2 до 6 мг пленочного покрытия.

[00181] В одном варианте осуществления таблетированная фармацевтическая композиция содержит:

около 22,20 мг гемифумаратной солевой Формы В Соединения 1;
от около 30 до 35 мг микрокристаллической целлюлозы;
от около 15 до 18 мг безводной лактозы;
от около 1,5 до 4,5 мг гидроксипропилцеллюлозы;
от около 4 до 6 мг кроскармеллозы натрия;
от около 0,1 до 0,3 мг коллоидного диоксида кремния и
от около 0,5 до 0,7 мг стеарата магния и необязательно
от около 2 до 6 мг пленочного покрытия.

[00182] В одном варианте осуществления таблетированная фармацевтическая композиция содержит:

около 22,20 мг гемифумаратной солевой Формы В Соединения 1;

около 33,17 мг микрокристаллической целлюлозы;
около 16,59 мг безводной лактозы;
около 2,4 мг гидроксипропилцеллюлозы;
около 4,8 мг кроскармеллозы натрия;
около 0,24 мг коллоидного диоксида кремния; и
около 0,6 мг стеарата магния и необязательно
около 3,2 мг пленочного покрытия.

[00183] В одном варианте осуществления таблетированная фармацевтическая композиция содержит:

от около 25 до около 35 массовых процентов гемифумаратной соли Соединения 1;
от около 35 до около 40 массовых процентов микрокристаллической целлюлозы;
от около 16 до около 22 массовых процентов безводной лактозы;
от около 3 до около 7 массовых процентов гидроксипропилцеллюлозы;
от около 3 до около 7 массовых процентов кроскармеллозы натрия
от около 0,1 до около 0,5 массовых процентов коллоидного диоксида кремния; и
от около 0,5 до около 3,5 массовых процентов стеариновой кислоты; и
необязательно

пленочное покрытие.

[00184] В одном варианте осуществления таблетированная фармацевтическая композиция содержит:

от около 25 до около 35 массовых процентов гемифумаратной соли Соединения 1;
от около 35 до около 40 массовых процентов микрокристаллической целлюлозы;
от около 16 до около 22 массовых процентов безводной лактозы;
от около 3 до около 7 массовых процентов гидроксипропилцеллюлозы;
от около 3 до около 7 массовых процентов кроскармеллозы натрия
от около 0,1 до около 0,5 массовых процентов коллоидного диоксида кремния; и
от около 1,5 до около 3,5 массовых процентов стеариновой кислоты; и
необязательно

пленочное покрытие.

[00185] В одном варианте осуществления таблетированная фармацевтическая композиция содержит:

от около 25 до около 35 массовых процентов гемифумаратной солевой Формы В Соединения 1;
от около 35 до около 40 массовых процентов микрокристаллической целлюлозы;
от около 16 до около 22 массовых процентов безводной лактозы;
от около 3 до около 7 массовых процентов гидроксипропилцеллюлозы;
от около 3 до около 7 массовых процентов кроскармеллозы натрия
от около 0,1 до около 0,5 массовых процентов коллоидного диоксида кремния; и
от около 0,5 до около 3,5 массовых процентов стеариновой кислоты; и
необязательно

пленочное покрытие.

[00186] В одном варианте осуществления таблетированная фармацевтическая композиция содержит:

около 27,75 массовых процентов гемифумаратной соли Соединения 1;

около 38,63 массовых процентов микрокристаллической целлюлозы;

около 19,32 массовых процентов безводной лактозы;

Около 5 массовых процентов гидроксипропилцеллюлозы;

около 6 массовых процентов кроскармеллозы натрия

около 0,3 массовых процента коллоидного диоксида кремния; и

около 3 массовых процентов стеариновой кислоты и необязательно

пленочное покрытие.

[00187] В одном варианте осуществления таблетированная фармацевтическая композиция содержит:

около 27,75 массовых процентов гемифумаратной солевой Формы В Соединения 1;

около 38,63 массовых процентов микрокристаллической целлюлозы;

около 19,32 массовых процентов безводной лактозы;

Около 5 массовых процентов гидроксипропилцеллюлозы;

около 6 массовых процентов кроскармеллозы натрия

около 0,3 массовых процента коллоидного диоксида кремния; и

около 3 массовых процентов стеариновой кислоты и необязательно

пленочное покрытие.

[00188] В одном варианте осуществления таблетированная фармацевтическая композиция содержит:

от около 20 до 25 мг гемифумаратной соли Соединения 1;

от около 30 до 40 мг микрокристаллической целлюлозы;

от около 15 до 20 мг безводной лактозы;

от около 3 до 7 мг гидроксипропилцеллюлозы;

от около 3 до 7 мг кроскармеллозы натрия;

от около 0,1 до 0,3 мг коллоидного диоксида кремния и

от около 2 до 4 мг стеариновой кислоты и необязательно

от около 2 до 5 мг пленочного покрытия.

[00189] В одном варианте осуществления таблетированная фармацевтическая композиция содержит:

от около 20 до 25 мг гемифумаратной солевой Формы В Соединения 1;

от около 30 до 40 мг микрокристаллической целлюлозы;

от около 15 до 20 мг безводной лактозы;

от около 3 до 7 мг гидроксипропилцеллюлозы;

от около 3 до 7 мг кроскармеллозы натрия;

от около 0,1 до 0,3 мг коллоидного диоксида кремния и

от около 2 до 4 мг стеариновой кислоты и необязательно

от около 2 до 5 мг пленочного покрытия.

[00190] В одном варианте осуществления таблетированная фармацевтическая композиция содержит:

около 22,20 мг гемифумаратной солевой Формы В Соединения 1;

от около 30 до 40 мг микрокристаллической целлюлозы;

от около 15 до 20 мг безводной лактозы;

от около 3 до 7 мг гидроксипропилцеллюлозы;

от около 3 до 7 мг кроскармеллозы натрия;

от около 0,1 до 0,3 мг коллоидного диоксида кремния и

от около 2 до 4 мг стеариновой кислоты и необязательно

от около 2 до 5 мг пленочного покрытия.

[00191] В одном варианте осуществления таблетированная фармацевтическая композиция содержит:

около 22,20 мг гемифумаратной солевой Формы В Соединения 1;

около 30,9 мг микрокристаллической целлюлозы;

около 15,46 мг безводной лактозы;

около 4 мг гидроксипропилцеллюлозы;

около 4,8 мг кроскармеллозы натрия;

около 0,24 мг коллоидного диоксида кремния; и

около 2,4 мг стеариновой кислоты и необязательно

около 3,2 мг пленочного покрытия.

[00192] В одном варианте осуществления таблетированная фармацевтическая композиция содержит:

от около 83 до 93 мг гемифумаратной соли Соединения 1;

от около 120 до 150 мг микрокристаллической целлюлозы;

от около 60 до 80 мг безводной лактозы;

от около 12 до 30 мг гидроксипропилцеллюлозы;

от около 12 до 30 мг кроскармеллозы натрия;

от около 0,5 до 1,5 мг коллоидного диоксида кремния и

от около 8 до 16 мг стеариновой кислоты и необязательно

от около 8 до 14 мг пленочного покрытия.

[00193] В одном варианте осуществления таблетированная фармацевтическая композиция содержит:

от около 83 до 93 мг гемифумаратной солевой Формы В Соединения 1;

от около 120 до 150 мг микрокристаллической целлюлозы;

от около 60 до 80 мг безводной лактозы;

от около 12 до 30 мг гидроксипропилцеллюлозы;

от около 12 до 30 мг кроскармеллозы натрия;

от около 0,5 до 1,5 мг коллоидного диоксида кремния и

от около 8 до 16 мг стеариновой кислоты и необязательно

от около 8 до 14 мг пленочного покрытия.

[00194] В одном варианте осуществления таблетированная фармацевтическая композиция содержит:

около 88,78 мг гемифумаратной солевой Формы В Соединения 1;

от около 120 до 150 мг микрокристаллической целлюлозы;

от около 60 до 80 мг безводной лактозы;

от около 12 до 30 мг гидроксипропилцеллюлозы;

от около 12 до 30 мг кроскармеллозы натрия;

от около 0,5 до 1,5 мг коллоидного диоксида кремния и

от около 8 до 16 мг стеариновой кислоты и необязательно

от около 8 до 14 мг пленочного покрытия.

[00195] В одном варианте осуществления таблетированная фармацевтическая композиция содержит:

около 88,78 мг гемифумаратной солевой Формы В Соединения 1;

около 123,62 мг микрокристаллической целлюлозы;

около 61,82 мг безводной лактозы;

около 16 мг гидроксипропилцеллюлозы;

около 19,2 мг кроскармеллозы натрия;

около 0,96 мг коллоидного диоксида кремния; и

около 9,6 мг стеариновой кислоты и необязательно

около 12,8 мг пленочного покрытия.

[00196] В одном варианте осуществления таблетированная фармацевтическая композиция содержит:

от около 100 до 120 мг гемифумаратной солевой Формы В Соединения 1;

от около 140 до 160 мг микрокристаллической целлюлозы;

от около 70 до 90 мг безводной лактозы;

от около 15 до 25 мг гидроксипропилцеллюлозы;

от около 20 до 30 мг кроскармеллозы натрия;

от около 0,8 до 2,0 мг коллоидного диоксида кремния и

от около 9 до 18 мг стеариновой кислоты и необязательно

от около 10 до 30 мг пленочного покрытия.

[00197] В одном варианте осуществления таблетированная фармацевтическая композиция содержит:

около 111 мг гемифумаратной солевой Формы В Соединения 1;

от около 140 до 160 мг микрокристаллической целлюлозы;

от около 70 до 90 мг безводной лактозы;

от около 15 до 25 мг гидроксипропилцеллюлозы;

от около 20 до 30 мг кроскармеллозы натрия;

от около 0,8 до 2,0 мг коллоидного диоксида кремния и

от около 9 до 18 мг стеариновой кислоты и необязательно

от около 10 до 30 мг пленочного покрытия.

[00198] В одном варианте осуществления таблетированная фармацевтическая композиция содержит:

около 111 мг гемифумаратной солевой Формы В Соединения 1;

около 154,52 мг микрокристаллической целлюлозы;

около 77,28 мг безводной лактозы;

около 20 мг гидроксипропилцеллюлозы;

около 24 мг кроскармеллозы натрия;

около 1,2 мг коллоидного диоксида кремния; и

около 12 мг стеариновой кислоты и необязательно

около 16 мг пленочного покрытия.

[00199] В одном варианте осуществления таблетированная фармацевтическая композиция содержит:

от около 130 до 140 мг гемифумаратной солевой Формы В Соединения 1;

от около 165 до 195 мг микрокристаллической целлюлозы;

от около 80 до 100 мг безводной лактозы;

от около 20 до 30 мг гидроксипропилцеллюлозы;

от около 25 до 35 мг кроскармеллозы натрия;

от около 1,0 до 2,5 мг коллоидного диоксида кремния и

от около 10 до 20 мг стеариновой кислоты и необязательно

от около 15 до 35 мг пленочного покрытия.

[00200] В одном варианте осуществления таблетированная фармацевтическая композиция содержит:

около 132 мг гемифумаратной солевой Формы В Соединения 1;

от около 165 до 195 мг микрокристаллической целлюлозы;

от около 80 до 100 мг безводной лактозы;

от около 20 до 30 мг гидроксипропилцеллюлозы;

от около 25 до 35 мг кроскармеллозы натрия;

от около 1,0 до 2,5 мг коллоидного диоксида кремния и

от около 10 до 20 мг стеариновой кислоты и необязательно

от около 15 до 35 мг пленочного покрытия.

[00201] В одном варианте осуществления таблетированная фармацевтическая композиция содержит:

около 132 мг гемифумаратной солевой Формы В Соединения 1;

около 185,42 мг микрокристаллической целлюлозы;

около 92,74 мг безводной лактозы;

около 24 мг гидроксипропилцеллюлозы;

около 28,8 мг кроскармеллозы натрия;

около 1,44 мг коллоидного диоксида кремния; и

около 14,4 мг стеариновой кислоты и необязательно

около 19,2 мг пленочного покрытия.

Способы лечения

[00202] В еще одном аспекте изобретение относится к способу лечения заболевания, расстройства или синдрома, опосредованного по меньшей мере частично модуляцией активности протеин киназы *in vivo*, включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции кристаллической формы или кристаллической солевой формы Соединения 1, как описано в данном документе.

[00203] В одном варианте осуществления этого аспекта заболевание, расстройство или синдром, опосредуемый по меньшей мере частично модуляцией активности протеинкиназы *in vivo*, представляет собой рак.

[00204] В одном варианте осуществления рак выбран из рака сердца, рака головы и шеи, рака легких, рака толстой кишки, рака желудочно-кишечного тракта, рака молочной железы, рака мочевого пузыря, рака печени, рака костей, рака щитовидной железы, рака нервной системы, гинекологического рака, гематологического рака, рак кожи и рака надпочечников.

[00205] В дополнительном варианте осуществления рак сердца выбран из ангиосаркомы, фибросаркомы, рабдомиосаркомы, липосаркомы, миксомы, рабдомиомы, фибромы, липомы и тератомы.

[00206] В другом дополнительном варианте осуществления рак головы и шеи выбран из плоскоклеточной карциномы головы и шеи, рака гортани и гипофарингеальной области, рака носовой полости и околоносовых пазух, рака носоглотки, рака слюнных желез, рака ротовой полости и ротоглотки.

[00207] В другом дополнительном варианте осуществления рак легкого выбран из бронхогенных карцином, выбранных из плоскоклеточного, недифференцированного мелкоклеточного, недифференцированного крупноклеточного, аденокарциномы и немелкоклеточного рака легкого; альвеолярной (бронхиолярной) карциномы, бронхиальной аденомы, саркомы, лимфомы, хондроматоза, гамартомы и мезотелиомы.

[00208] В другом дополнительном варианте осуществления рак толстой кишки выбран из колоректального рака, аденокарциномы, желудочно-кишечных стромальных опухолей, лимфомы, карциноидов и синдрома Тюрко.

[00209] В другом дополнительном варианте осуществления рак желудочно-кишечного тракта выбран из рака желудка, аденокарциномы желудочно-пищеводного перехода, плоскоклеточного рака пищевода, аденокарциномы пищевода, лейомиосаркомы пищевода, лимфомы пищевода, рака желудка, лимфомы желудка, лейомиосаркомы желудка, аденокарциномы протоков поджелудочной железы, инсулиномы поджелудочной железы, глюкагономы поджелудочной железы, гастриномы поджелудочной железы, карциноидных опухолей поджелудочной железы, випомы, аденокарциномы тонкого кишечника, лимфомы тонкого кишечника, карциноидных опухолей тонкого кишечника, саркомы Карпоза тонкого кишечника, лейомиомы тонкого кишечника, гемангиомы тонкого кишечника, липомы тонкого кишечника, нейрофибромы тонкого кишечника,

фибромы тонкого кишечника, аденокарциномы толстого кишечника, тубулярной аденомы толстого кишечника, большой ворсинчатой аденомы кишечника, гамартомы толстого кишечника и лейомиомы толстого кишечника.

[00210] В другом дополнительном варианте осуществления рак молочной железы выбран из метастатического рака молочной железы, протоковой карциномы *in situ*, инвазивной протоковой карциномы, тубулярной карциномы, медуллярной карциномы, муцинозной карциномы, лобулярной карциномы *in situ* и тройного негативного рака молочной железы;

[00211] В другом дополнительном варианте осуществления рак мочеполового тракта выбран из аденокарциномы почки, нефробластомы почки, лимфомы почки, почечно-клеточного рака, плоскоклеточного рака мочевого пузыря или уретры, переходно-клеточного рака мочевого пузыря или уретры, аденокарциномы мочевого пузыря или уретры, уротелиальной карциномы мочевого пузыря или уретры, аденокарциномы предстательной железы, саркомы предстательной железы, кастрационно-резистентного рака предстательной железы, семиномы, тератомы яичка, эмбриональной карциномы, тератокарциномы яичка, хориокарциномы яичка, саркомы яичка, интерстициально-клеточной карциномы яичка, фибромы яичка, фиброаденомы яичка, аденоматоидной опухоли яичка, липомы яичка, светлоклеточной карциномы и папиллярной карциномы.

[00212] В другом дополнительном варианте осуществления рак печени выбран из гепатоцеллюлярной карциномы, холангиокарциномы, гепатобластомы, ангиосаркомы, гепатоцеллюлярной аденомы или гемангиомы.

[00213] В другом дополнительном варианте осуществления рак кости выбран из остеогенной саркомы, фибросаркомы, злокачественной фиброзной гистиоцитомы, хондросаркомы, саркомы Юинга, злокачественной лимфомы, ретикулярно-клеточной саркомы, множественной миеломы, злокачественной гигантоклеточной опухоли хордомы, остеохондромы, доброкачественной хондромы, хондробластомы, хондромиксофибромы, остеоид-остеомы и гигантоклеточных опухолей.

[00214] В другом дополнительном варианте осуществления рак щитовидной железы выбран из медуллярного рака щитовидной железы, дифференцированного рака щитовидной железы, папиллярного рака щитовидной железы, фолликулярного рака щитовидной железы, рака клеток Вертля и анапластического рака щитовидной железы;

[00215] В другом дополнительном варианте осуществления рак нервной системы выбран из остеомы черепа, гемангиомы черепа, гранулемы черепа, ксантомы черепа, деформирующего остеоита черепа, менингиомы, менингиосаркомы, глиоматозы мозговых оболочек, астроцитомы головного мозга, медуллобластомы, глиомы, эпендимомы головного мозга, герминомы [пинеаломы], мультиформной глиобластомы, олигодендроглиомы, шванномы, ретинобластомы, врожденных опухолей головного мозга, нейрофибромы спинного мозга, менингиомы и саркомы головного мозга.

[00216] В другом дополнительном варианте осуществления гинекологический рак

выбран из рака эндометрия, рака шейки матки, предопухоловой дисплазии шейки матки, карциномы яичника, выбранной из серозной цистаденокарциномы, муцинозной цистаденокарциномы и неклассифицированной карциномы яичника, гранулезно-текально-клеточных опухолей, опухолей из клеток Сертоли-Лейдига, дисгерминомы и злокачественной тератомы; плоскоклеточного рака вульвы, интраэпителиального рака вульвы, аденокарциномы вульвы, фибросаркомы вульвы, меланомы вульвы, светлоклеточного рака влагалища, плоскоклеточного рака влагалища, эмбриональной рабдомиосаркомы и рака маточной трубы.

[00217] В другом дополнительном варианте осуществления гематологический рак выбран из миелоидного лейкоза [острого и хронического], острого лимфобластного лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза, миелопролиферативных заболеваний, множественной миеломы, миелодиспластического синдрома, болезни Ходжкина и неходжкинской лимфомы [злокачественной лимфомы].

[00218] В другом дополнительном варианте осуществления рак кожи выбран из злокачественной меланомы, базально-клеточной карциномы, плоскоклеточной карциномы, саркомы Карпоза, родинок, диспластических невусов, липомы, ангиомы, дерматофибромы, келоидов и псориаза.

[00219] В другом дополнительном воплощении рак надпочечника представляет собой нейробластому.

[00220] В другом дополнительном варианте осуществления рак представляет собой прогрессирующую светлоклеточную почечно-клеточную карциному, гормон-рецептор-позитивный рак молочной железы или кастрационно-резистентный рак предстательной железы.

[00221] В другом дополнительном варианте осуществления рак представляет собой прогрессирующую светлоклеточную почечно-клеточную карциному.

[00222] В другом дополнительном варианте осуществления рак представляет собой гормон-рецептор-положительный рак молочной железы.

[00223] В другом дополнительном варианте осуществления рак представляет собой кастрационно-резистентный рак предстательной железы.

[00224] В другом варианте осуществления рак представляет собой несветлоклеточную почечно-клеточную карциному.

[00225] В другом варианте осуществления рак представляет собой светлоклеточную почечно-клеточную карциному.

Меченые соединения и способы анализа

[00226] 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.

[00227] Настоящее изобретение также включает меченую изотопами кристаллическую форму или кристаллическую солевую форму по настоящему изобретению. «Изотопно» или «радиоизотопно-меченное» соединение представляет собой кристаллическую форму или кристаллическую солевую форму по настоящему изобретению, в которой один или несколько атомов заменены или замещены атомом, атомная масса или массовое число которого отличается от атомной массы или массового числа, обычно встречающегося 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-меченого 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 данном документе, в которых один или более гидrogenов замещены дейтерием, например, водород, связанный с атомом углерода. Такие соединения проявляют повышенную устойчивость к метаболизму и, таким образом, полезны для увеличения периода полужизни любого соединения при введении млекопитающему, особенно человеку.

[00228] Понятно, что «радиоизотопно-меченое» или «меченое соединение» представляет собой соединение, которое содержит по меньшей мере один радионуклид. В некоторых вариантах осуществления изобретения радионуклид выбран из группы, включающей ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S и ^{82}Br .

[00229] 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, и специалист в данной области легко распознает способы, применимые для соединений по настоящему изобретению.

[00230] 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 конкуренцию между стандартным соединением и исследуемым соединением и таким образом определить относительную связывающую способность исследуемого соединения.

ПРИМЕРЫ

[00231] Общие методики экспериментов

[00232] *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.

[00233] *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 (~-20°C) и быстро охлаждали. Образованные твердые вещества собирали. Если твердые вещества отсутствовали, применяли дополнительные методики кристаллизации.

[00234] *Экстренное осаждение (CP)*: Чистые растворы соединения 1 и коформера получали в различных растворителях при КТ. Аликвоты различных антирастворителей добавляли в раствор, медленно, с аккуратным перемешиванием до тех пор, пока твердые вещества не выпадали из раствора в осадок. Смеси оставляли перемешиваться в течение указанного времени. Образованные твердые вещества собирали посредством фильтрации с повышенным давлением.

[00235] *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.

[00236] *Быстрое выпаривание (FE)*: Чистые растворы соединения 1 и коформера получали в различных растворителях. Флаконы оставляли незакрытыми и растворитель выпаривали при условиях окружающей среды.

[00237] *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.

[00238] *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.

[00239] *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 данном документе не указано «анализированная влажность».

[00240] *Фильтрация при повышенном давлении*: твердые вещества собирали на 0,2-мкм нейлонный или PTFE фильтры посредством продавливания суспензии через шприц и узел держателя фильтра Swinnex. Как правило, твердые вещества быстро высушивали посредством продувки воздуха 20-мл шприцем через фильтр. Если в данном документе обозначено как «анализированная влажность», твердые вещества оставались влажными с маточным раствором. Перед анализом некоторые образцы дополнительно быстро сушили в слабом потоке газообразного азота.

[00241] *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.

[00242] *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.

[00243] *Испытание на стабильность*: Различные соли Соединения 1 помещали в открытые флаконы в камеру для испытания на стабильность (например, при относительной влажности (ОВ) 60% или 75% с насыщенным раствором хлорида натрия). Камеру ОВ помещали в печь (например, при 25°C или 40°C) на определенный период времени. Образцы анализировали посредством PLM и XRPD по окончании срока.

[00244] *Испытание на растворение*: Высвобождение при растворении Соединения 1 в различных фармацевтических композициях Соединения 1 определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Фармацевтическую композицию или таблетку Соединения 1 помещали в среду растворения 0,375% Тритона

X-100 в 0,01 N HCl при температуре $37,0 \pm 0,5$ °C. Растворы образцов отбирали через 5, 10, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180 и 210 минут для анализа ВЭЖХ.

[00245] *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.

[00246] *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 данном документе.

[00247] *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 «<».

[00248] *Оценка растворимости в воде*: аликвоты воды добавляли к измеренным количествам различных солей соединения 1 при обработке ультразвуком.

[00249] *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.

[00250] *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.

[00251] *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

внутри большего флакона, содержащего антирастворитель. Небольшой флакон оставляли незакрытым и большой флакон закрывали для обеспечения диффузии пара. Любые присутствующие твердые вещества выделяли, как описано в данном документе.

[00252] *Напряжение пара*: выбранные твердые вещества переносили в небольшой флакон, который затем помещали внутри большего флакона, содержащего растворитель. Небольшой флакон оставляли незакрытым и большой флакон закрывали для обеспечения напряжения пара при указанной температуре.

[00253] Коформер означает одно или более фармацевтически приемлемых оснований и/или фармацевтически приемлемых кислот, раскрытых в данном документе в связи с соединением 1. Иллюстративные коформеры, применяемые в данном документе, включают фумаровую кислоту, HCl и фосфорную кислоту.

[00254] **Инструментальные методики**

[00255] *Дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC)*: DSC осуществляли с использованием дифференциального сканирующего калориметра Mettler-Toledo DSC3+. Калибровку температуры осуществляли с использованием адамантана, фенолсалицилата, 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.

[00256] *Динамическая Сорбция Паров (DVS)*

[00257] а. VPI: 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 минут с максимальным временем уравнивания 3 часа. Данные не корректировали на исходную влажность образцов.

[00258] б. 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 минут с максимальным временем уравнивания 3 часа. Данные не корректировали на исходную влажность образцов.

[00259] *Высокотемпературная микроскопия (HSM)*: высокотемпературную микроскопию выполняли с использованием нагревательного столика Linkam (FTIR 600), установленного на микроскопе Leica DM LP, оснащенный цветной цифровой камерой SPOT Insight™. Калибровку температуры проводили с использованием стандартов точки

плавления USP. Образцы помещали на покровное стекло, а второе покровное стекло помещали поверх образца. По мере нагревания столика каждый образец визуально наблюдали с помощью 20x объектива с использованием скрещенных поляризаторов и компенсатора красного цвета первого порядка. Изображения получали с помощью программного обеспечения SPOT (версия 4.5.9).

[00260] *Оптическая микроскопия*: образцы наблюдали под оптическим микроскопом Motic или Wolfe со скрещенными поляризаторами или под стереомикроскопом Leica с компенсатором красного первого порядка со скрещенными поляризаторами.

[00261] *Определение pKa и logP*: определение pKa и logP осуществляли посредством Pion Inc./Sirius Analytical Instruments Ltd. в Восточный Сассекс, Соединенное Королевство.

[00262] *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.

[00263] *Термогравиметрический анализ (TGA)*: термогравиметрические анализы осуществляли с использованием анализатора Mettler Toledo TGA/DSC3+. Калибровку температуры осуществляли с использованием фенолсалицилата, 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.

[00264] *Порошковая рентгеновская дифракция (XRPD)*

[00265] 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.

[00266] *в. Передача:* паттерны XRPD собирали посредством диффрактометра 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.

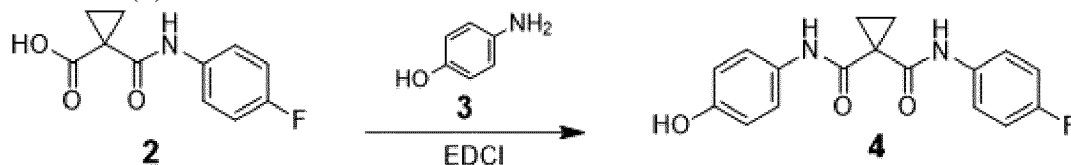
[00267] Индексирование XRPD

[00268] Индексирование и уточнение структуры являются вычислительными исследованиями. В пределах рисунка для данного индексированного паттерна XRD 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 получения соединений

[00269] Пример получения 1: синтез соединения 1

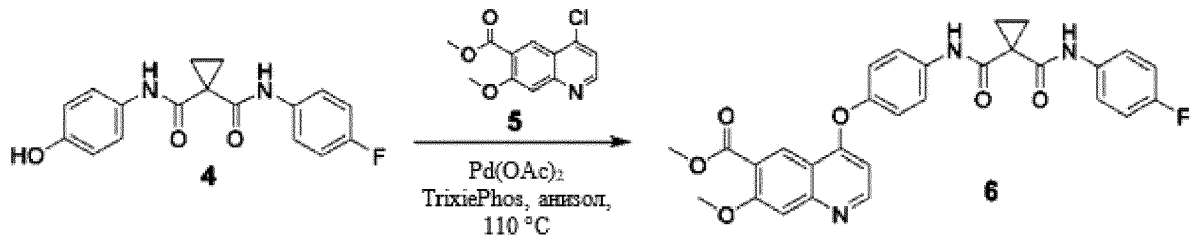
[00270] СТАДИЯ 1: N-(4-фторфенил)-N-(4-гидроксифенил)циклопропан-1,1-дикарбоксимид (4):



[00271] 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

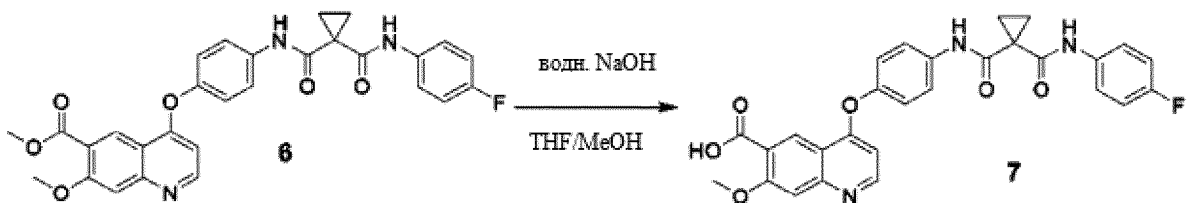
применением EtOAc (4×100 мл). Объединенные органические фазы промывали водным насыщенным NaCl (100 мл), высушивали над безводным (безводн.) Na₂SO₄ и концентрировали. Получали соединение 4 (21 г, неочищенное) (50% чистоты), ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,16 (br s, 1H), 9,72 (br s, 1H), 7,61 (dd, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,13 (t, 2H) 6,68 (d, 2H), 1,42 (s, 4H); MS (EI) для C₁₇H₁₅FN₂O₃, обнаруженное значение 314,9 (MН+).

[00272] Стадия 2: метил 4-[4-[[1-[(4-фторфенил)карбамоил]циклопропанкарбонил]амино]фенокси]-7-метоксихинолин-6-карбоксилат (6):



[00273] 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.), *rac*-2-(ди-*tert*-бутилфосфино)-1,1'-бинафтил (TrisPhos, 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 часов (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 (MН+).

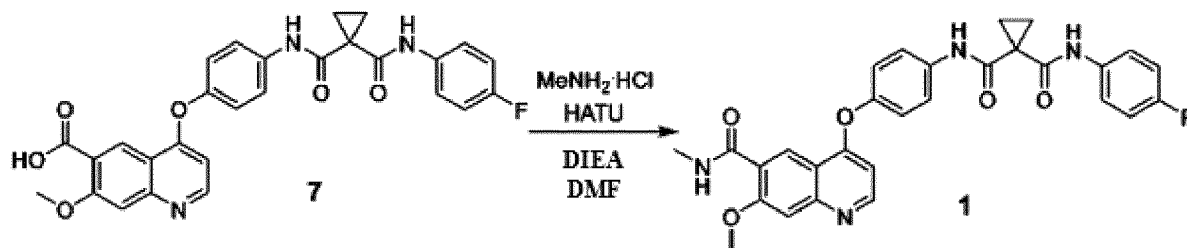
[00274] СТАДИЯ 3: 4-[4-[[1-[(4-фторфенил)карбамоил]циклопропанкарбонил]амино]фенокси]-7-метоксихинолин-6-карбоновая кислота (7)



[00275] 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 часов. 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

$C_{28}H_{22}FN_3O_6$, обнаруженное значение 516,1 (МН+).

[00276] СТАДИЯ 4: 1-N'-(4-фторфенил)-1-N-[4-[7-метокси-6-(метилкарбамоил)хинолин-4-ил]оксифенил]циклопропан-1,1-дикарбоксимид (1)



[00277] 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 часа. Добавляли метанамина гидрохлорид (79 мг, 1,2 ммоль, 2,0 экв.) и смесь перемешивали при 6-10°C в течение 17 часов. Смесь фильтровали и полученный фильтрат очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150 мм*25 мм*5 мкм, градиент: 33-63% ацетонитрила в 10 мМ водного NH_4HCO_3 , скорость потока: 25 мл/мин.). Получали соединение **1** (105,4 мг, выход 34,3%), 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 10,20 (s, 1H), 10,06 (s, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,42-8,33 (m, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,68-7,61 (m, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,19-7,11 (m, 2H), 6,46 (d, 1H), 4,02 (s, 3H), 2,84 (d, 3H) 1,47 (s, 4H); MS (EI) для $C_{29}H_{25}FN_4O_5$, обнаруженное значение 529,1 (МН+).

[00278] **Пример 1: Получение фумаратной формы А соединения 1**

[00279] Фумаровую кислоту (1 экв.) в ацетоне добавляли к свободному основанию соединения **1** (1 экв.) и полученную красноватую суспензию перемешивали при около 50 °С в течение 4 дней. Затем суспензию SC до КТ и перемешивали в течение дополнительного 1 дня с получением розовой суспензии. Затем твердые вещества удаляли посредством фильтрации при повышенном давлении с получением смеси фумаратной формы А и формы свободного основания А.

[00280] **Пример 2: Получение гемифумаратной формы В соединения 1**

[00281] Фумаровую кислоту (2 экв.) в ацетоне добавляли к свободному основанию соединения **1** (1 экв.) и полученную красноватую суспензию перемешивали при около 50 °С 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.

[00282] **Пример 3: Получение HCl формы А соединения 1**

[00283] 1 экв. HCl добавляли к свободному основанию соединения **1** в THF и полученную в результате темную красноватую суспензию перемешивали при КТ 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.

[00284] **Пример 4: Получение HCl формы В соединения 1**

[00285] 1 экв. HCl добавляли к свободному основанию соединения 1 в хлороформе и полученную красноватую суспензию перемешивали при около 50 °С 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.

[00286] Пример 5: Получение HCl формы С соединения 1

[00287] 1 экв. HCl добавляли к свободному основанию соединения 1 в метаноле при температуре около 60 °С с получением в результате желтоватой суспензии. Затем раствор СС до около -20 °С и выдерживали в холоде в течение около 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 КТ с получением грязно-белого твердого вещества HCl формы С соединения 1, которую отделяли посредством фильтрации при повышенном давлении.

[00288] Пример 6: Получение HCl формы D соединения 1

[00289] 2 экв. HCl добавляли к свободному основанию соединения 1 при около 50°С, и полученную в результате розовую суспензию перемешивали при 50°С в течение 5 дней. Твердое вещество HCl формы D соединения 1 отделяли посредством фильтрации при повышенном давлении.

[00290] Пример 7: Получение формы А соединения 1

[00291] 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 таблице 1. Данный список в Таблице 1 не является исключительным, вероятно, существует гораздо больше процедур, позволяющих получить эту форму.

[00292] Таблица 1: Выбранные процедуры для получения формы А Соединения 1

Растворитель	Условия
ACN/вода 80:20	1) Суспензия при 2-8°С в течение 14 дней; или 2) Суспензия при комнатной температуре в течение 14 дней
Хлороформ	Суспензия при 57 °С в течение 2 дней
ДХМ	Суспензия при комнатной температуре в течение 14 дней
Этилацетат	Суспензия при 76 °С в течение 3 дней
Этанол	1) Суспензия при комнатной температуре в течение 14 дней; или 2) Суспензия при 76 °С в течение 3 дней

Растворитель	Условия
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 °С в течение 3 дней
Метанол	1) Суспензия при комнатной температуре в течение 14 дней; 2) Суспензия при 57-58 °С 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 °С в течение 4 дней
Тetraгидрофуран/вода 50:50	Суспензия при комнатной температуре в течение 14 дней

[00293] Пример 8: Получение формы В соединения 1

[00294] Соединение 1 растворяли в AcOH и кристаллизовали посредством VD с использованием диэтилового эфира в качестве антирастворителя.

[00295] Пример 9: Получение формы С соединения 1

[00296] Соединение 1 растворяли в HFIP и кристаллизовали посредством CP с использованием MTBE в качестве антирастворителя.

[00297] Пример 10: Получение формы D соединения 1

[00298] Соединение 1 растворяли в метаноле и кристаллизовали посредством CC. Затем смесь суспендировали при 2-8 °С с получением формы D.

[00299] Пример 11: Получение формы E соединения 1

[00300] Способ А: соединение 1 растворяли в THF и кристаллизовали посредством CC.

[00301] Способ В: соединение 1 растворяли в 90:10 THF:вода и осаждали посредством CP.

[00302] Пример 12: Получение формы F соединения 1

[00303] Способ А: соединение 1 растворяли в хлороформе и кристаллизовали посредством SE.

[00304] Способ В: соединение 1 суспендировали в хлороформе.

[00305] Пример 13: Получение формы G соединения 1

[00306] Соединение 1 растворяли в хлороформе и кристаллизовали посредством помещения смеси в морозильную камеру.

[00307] Пример 14: Получение формы H соединения 1

[00308] Форму H получали посредством VS аморфного соединения 1 с DCM.

[00309] Пример 15: Получение формы K фумарата соединения 1

[00310] Форму K соединения 1 получали посредством удаления растворителя из формы F или формы G, которые являются сольватами хлороформа.

[00311] Пример 16: Получение формы O соединения 1

[00312] 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.

[00313] Пример 17: Получение фосфатной формы A соединения 1

[00314] 1 молярный эквивалент фосфорной кислоты добавляли к суспензии соединения 1 в хлороформе, а затем полученную смесь суспендировали в течение 3 дней при температуре около $\sim 50^{\circ}\text{C}$. Продукт выделяли посредством фильтрации при повышенном давлении.

[00315] Пример 18: Получение формы I соединения 1

[00316] Соединение 1 в смеси 90:10 THF/вода экстренно осаждали гептаном, а затем перемешивали при температурах замораживания в течение 7 дней.

[00317] Пример 19: Получение формы J соединения 1

[00318] Соединение 1 суспендировали в ацетоне в течение 14 дней.

[00319] Пример 20: Получение формы L соединения 1

[00320] Соединение 1 суспендировали в хлороформе в течение 14 дней.

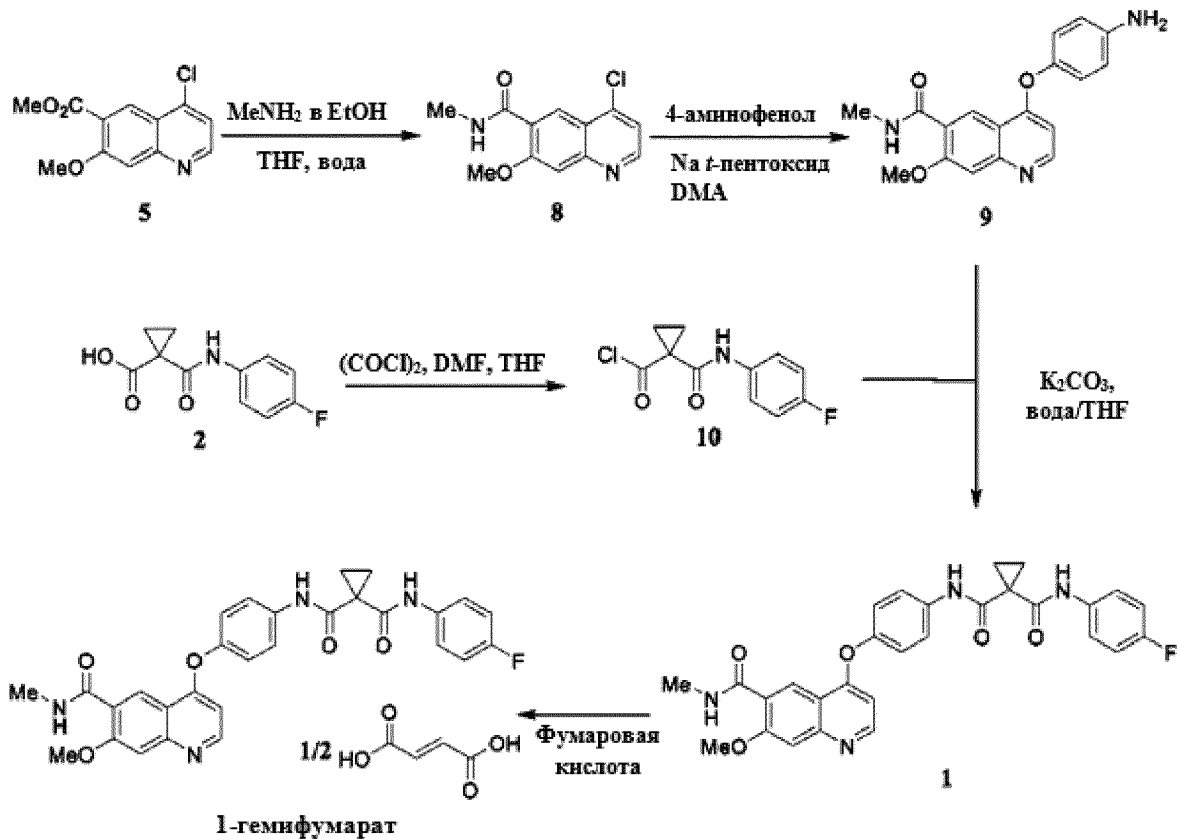
[00321] Пример 21: Получение формы M соединения 1

[00322] Обезвоживание формы E соединения 1 в вакуумной печи при $\sim 77^{\circ}\text{C}$ в течение 1 дня.

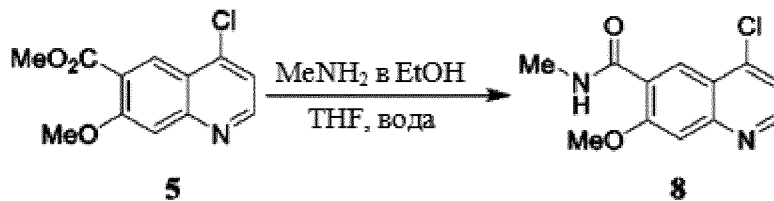
[00323] Пример 22: Получение формы N соединения 1

[00324] Соединение 1 суспендировали в смеси 70:30 TFE/MTBE в течение 7 дней при комнатной температуре.

[00325] Пример получения 2: Синтез гемифумарата Соединения 1

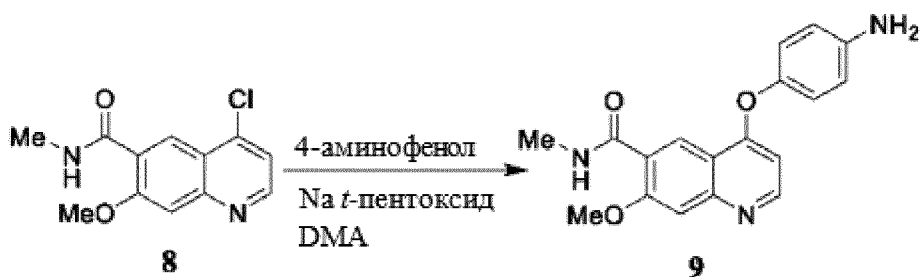


[00326] Синтез 4-хлор-7-метокси-N-метилхинолин -6-карбоксамид



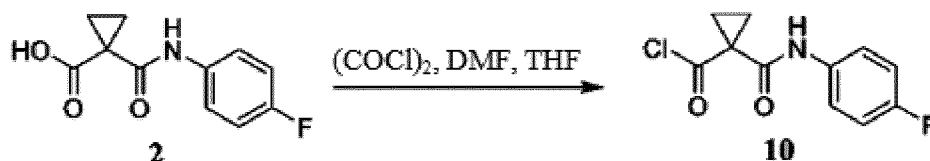
[00327] К суспензии метил-4-хлор-7-метоксихинолин-6-карбоксилата **5** (2 г, 8 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли метиламин в EtOH (33% мас./мас., 8 М, 20 мл, 160 ммоль) и H₂O (10 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре. Смесь превратилась в прозрачный раствор через около 10 мин и оставалась в виде прозрачного раствора в течение реакции. Перемешивание продолжали до полного израсходования исходного материала, что подтверждается результатами ЖХМС и ВЭЖХ. Это заняло около 3 часов. Затем смесь концентрировали, остаток суспендировали в 20 мл воды и фильтровали. Некоторое количество EtOAc использовали для переноса материала из колбы в фильтровальную воронку. Продукт сушили с получением 4-хлор-7-метокси-N-метилхинолин-6-карбоксамид в виде белого твердого вещества (выход 1,8 г, 90%, чистота по ВЭЖХ >97%).

[00328] Синтез **4-(4-аминофенокси)-7-метокси-N-метилхинолин-6-карбоксамид**



[00329] В трехгорлую круглодонную колбу объемом 5 л, оснащенную термометром, входом для азота и магнитной мешалкой, загружали 4-хлор-7-метокси-N-метилхинолин-6-карбоксамид (**3**; 300 г; 1 экв.), 4-аминофенол (195,9 г; 1,5 экв.) и ДМА (1500 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре и в течение 5 минут при перемешивании добавляли раствор *трет*-пентоксида натрия (184,52 г; 1,4 экв.), растворенного в безводном ТГФ (313 мл). Затем реакционную смесь нагревали до 75-80°C и перемешивали еще 2-6 часов. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду (3 л) и перемешивали, по меньшей мере, еще в течение 1 часа. Продукт фильтровали и дважды промывали 600 мл 1:1 ДМА/вода, затем один раз 1200 мл воды. Продукт переносили в чашку для кристаллизации и сушили в вакуумной печи при 40-45°C в течение как минимум 18 часов с получением светло-коричневого блестящего твердого вещества (370-377 г; 96-97%).

[00330] **Синтез 1-((4-фторфенил)карбамоил)циклопропан-1-карбонилхлорида**



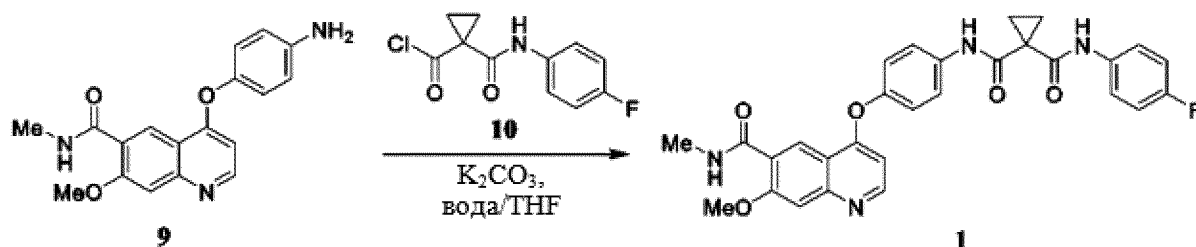
[00331] В трехгорлую круглодонную колбу объемом 250 мл, оснащенную термометром, входом для азота и магнитной мешалкой, загружали 1-((4-фторфенил)карбамоил)циклопропан-1-карбоновую кислоту (**2**, 19,11 г; 1,3 экв.), 75 мл безводного ТГФ и 0,25 мл ДМФ (катализатор). Смесь перемешивали до растворения всех твердых веществ, охлаждали до 5-10 °С и затем добавляли оксалилхлорид (7,13 мл; 1,28 экв.). Полученную смесь выдерживали при 10-15 °С в течение 2-3 часов, и завершение реакции подтверждали ИРС (контроль во время процесса). После завершения реакции полученную смесь продуктов использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[00332] **Альтернативный синтез 1-((4-фторфенил)карбамоил)циклопропан-1-карбонилхлорида**

[00333] В трехгорлую круглодонную колбу объемом 250 мл, оснащенную термометром, входом для азота и магнитной мешалкой, загружали 1-((4-фторфенил)карбамоил)циклопропан-1-карбоновую кислоту (**2**, 19,11 г; 1,3 экв.), 75 мл безводного ТГФ и 0,25 мл ДМФ (катализатор). Смесь перемешивали до растворения всех твердых веществ, охлаждали до 5-15 °С и затем добавляли оксалилхлорид (7,13 мл; 1,28 экв.).

экв.). Полученную смесь нагревали до комнатной температуры и затем перемешивали в течение 2-4 часов. Смесь полученного продукта использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[00334] **Синтез N-(4-фторфенил)-N-(4-((7-метокси-6-(метилкарбамоил)хинолин-4-ил)окси)фенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамида (1)**



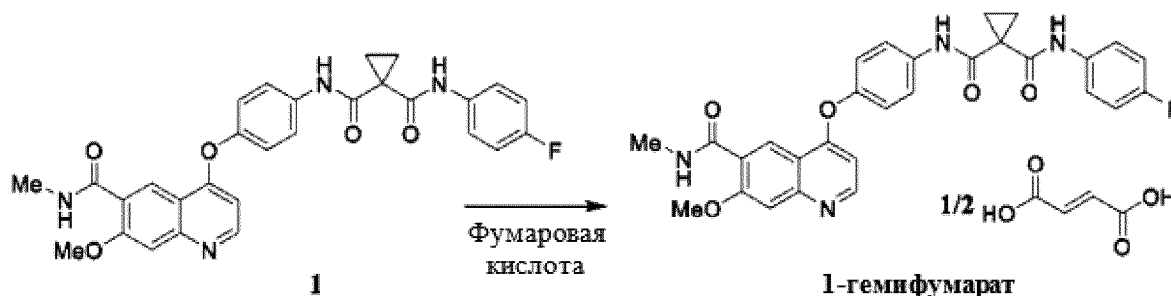
[00335] В трехгорлую круглодонную колбу объемом 500 мл, снабженную термометром, входом для азота и магнитной мешалкой, загружали 4-(4-аминофенокси)-7-метокси-N-метилхинолин-6-карбоксамида (**9**, 21,3 г; 1,0 экв.), 210 мл безводного ТГФ и раствор карбоната калия (27,32 г; 3 экв.) в 100 мл воды. Добавленный водный раствор K_2CO_3 промывали дополнительными 6,4 мл воды. При энергичном перемешивании реакционную смесь, содержащую Соединение **10** из предыдущего примера, переносили в настоящую реакционную смесь в течение не менее 30 минут, поддерживая внутреннюю температуру от 20 до 25°C. Оборудование для переноса промывали 32 мл безводного ТГФ. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 0,5-1 часа. Полученную смесь нагревали до 35-40°C и давали фазам разделиться. Нижний водный слой отбрасывали, а верхнюю органическую фазу нагревали до 55-60°C, затем отфильтровывали и промывали 21 мл ТГФ. Отфильтрованную органическую фазу переносили в трехгорлую круглодонную колбу объемом 1 л, снабженную термометром, входом для азота и механической мешалкой и добавляли воду при температуре 55-60 °C. В полученный раствор вносили затравку Соединения **1** и к полученному затравочному слою добавляли воду в качестве антирастворителя в течение 4-4,5 часов при поддержании температуры 50-55°C. Полученную суспензию охлаждали до 20-25 °C и выдерживали не менее 2 часов. Затем продукт фильтровали, промывали водой/ТГФ и сушили.

[00336] **Альтернативный синтез N-(4-фторфенил)-N-(4-((7-метокси-6-(метилкарбамоил)хинолин-4-ил)окси)фенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамида (1)**

[00337] В трехгорлую круглодонную колбу объемом 500 мл, снабженную термометром, входом для азота и магнитной мешалкой, загружали 4-(4-аминофенокси)-7-метокси-N-метилхинолин-6-карбоксамида (**9**, 21,3 г; 1,0 экв.), 210 мл безводного ТГФ и раствор карбоната калия (27,32 г; 3 экв.) в 100 мл воды. Добавленный водный раствор K_2CO_3 промывали дополнительными 6,4 мл воды. При энергичном перемешивании реакционную смесь, содержащую Соединение **10** из предыдущего примера, переносили в настоящую реакционную смесь в течение 0,5-1 часа при поддержании внутренней температуры ниже 27 °C. Оборудование для переноса промывали 32 мл безводного ТГФ. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 0,5-1

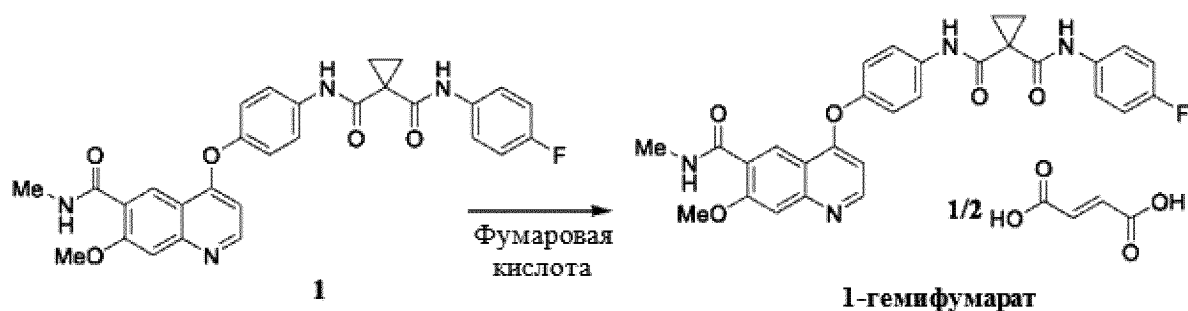
часа. Полученную смесь нагревали до 35-40°C и давали фазам разделиться. Нижний водный слой отбрасывали, а верхнюю органическую фазу нагревали до 45-50°C, затем отфильтровывали через бумажный фильтр и промывали 21 мл ТГФ. Отфильтрованную органическую фазу переносили в трехгорлую круглодонную колбу объемом 1 л, снабженную термометром, входом для азота и механической мешалкой и добавляли в течение минимум 1 часа 694 мл отфильтрованной воды. Полученную смесь перемешивали при 20-25°C в течение как минимум 12 часов, затем продукт фильтровали и дважды промывали 42 мл смеси вода:ТГФ, 2:1. Затем продукт сушили на фильтровальной бумаге при комнатной температуре или в вакуумной печи при 40-45 °С с получением твердого вещества от белого до бежевого цвета (31,36 г; 90%).

[00338] **Синтез N-(4-фторфенил)-N-(4-((7-метокси-6-(метилкарбамоил)хинолин-4-ил)окси)фенил)циклопропан-1,1-дикарбоксимид·1/2 фумаровой кислоты (1·гемифумарат) - Способ 1**



[00339] В трехгорлую круглодонную колбу объемом 2000 мл, снабженную термометром, входом для азота и магнитной мешалкой, загружали фумаровую кислоту (80 г; 0,82 экв.) и 1,2 л 20% раствора воды в этаноле. Смесь нагревали до 45-50°C и перемешивали до растворения всех твердых веществ. В отдельную трехгорлую круглодонную колбу объемом 3 л, снабженную термометром, входом для азота и механической мешалкой, загружали N-(4-фторфенил)-N-(4-((7-метокси-6-(метилкарбамоил)хинолин-4-ил)окси)фенил)циклопропан-1,1-дикарбоксимид (**1**, 500 г; 1,0 экв.). Раствор фумаровой кислоты очищали через фильтровальную бумагу при 40-45 °С и переносили при 40-45 °С в колбу с соединением **1**. Круглодонную колбу на 2000 мл промывали 300 мл 20% раствора воды в этаноле при 45-50 °С. Полученную смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником (75-80°C) и перемешивали в течение 4-6 часов. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, продукт фильтровали и осадок на фильтре дважды промывали 300 мл 20%-ного раствора воды в этаноле. Затем продукт сушили на фильтровальной бумаге при комнатной температуре или в вакуумной печи при 40-45 °С с получением твердого вещества от белого до бежевого цвета (выход 472-474 г; 97%).

[00340] **Синтез N-(4-фторфенил)-N-(4-((7-метокси-6-(метилкарбамоил)хинолин-4-ил)окси)фенил)циклопропан-1,1-дикарбоксимид·1/2 фумаровой кислоты (1·гемифумарат) - Способ 2**



[0001] Фумаровую кислоту (2,68 г, 1 экв.) и EtOH/ацетон, 1:1 (48 мл) добавляли в состоящий из двух частей реакционный сосуд EasyMax (EM) и нагревали до температуры реакции 50°C для растворения всего материала. В соседнем сосуде EM, односекционный сосуд EM, содержащий Соединение 1 (12,0 г, 1 экв.), температуру рубашки устанавливали на 50 °С. Раствор фумаровой кислоты переносили в сосуд, содержащий Соединение 1. Загружали заправку (2% заправки, 0,244 г) и сосуд нагревали до температуры кипения с обратным холодильником (-65°C). Через 1 час 0,5 мл суспензии отфильтровывали, промывали EtOH (6×1,5 мл) и анализировали с помощью ВЭЖХ для определения содержания фумаровой кислоты (результат должен быть около 10%). Затем взвесь охлаждали до 25 °С в течение 1 часа и перемешивали еще в течение 1 часа. Твердые вещества затем фильтровали, промывали 1:1 EtOH/ацетон (2×3 об.), и сушили в течение выходных при 25°C в вакууме. ¹H ЯМР 700 МГц (DMSO-d₆) δ 1,473 (s, 4H), δ 4,009 (s, 3H), δ 2,839 (d, 3H, ³J_{1H-1H}=4,7 Гц), δ 2,840 (d, 3H, ³J_{1H-1H}=4,7 Гц), δ 6,450 (d, 1H, ³J_{1H-1H}=5,2 Гц), δ 6,632 (s, 2H), δ 6,635 (s, 2H), δ 7,137 (m, 2H), δ 7,244 (d, 2H, ³J_{1H-1H}=8,6 Гц), δ 7,494 (s, 1H), δ 7,642 (m, 2H), δ 7,776 (d, 2H, ³J_{1H-1H}=8,6 Гц), δ 8,361 (q, 1H, ³J_{1H-1H}=4,7 Гц), δ 8,618 (s, 1H), 8,615 (s, 1H), δ 8,638 (d, 1H, ³J_{1H-1H}=5,2 Гц), δ 10,070 (s, 1H), δ 10,216 (s, 1H), δ 13,164 (s, 1H). ¹⁹F NMR 700 МГц (DMSO-d₆; этал. трифтортолуол при -63,72 ppm) δ -121.460. ¹³C NMR 700 МГц (DMSO-d₆) δ 15,46, δ 26,47, δ 31,60, δ 56,15, δ 102,91, δ 107,83, δ 114,55, δ 115,05 (d, ²J_{19F-13C}=22,2 Гц), δ 121,15, δ 122,23, δ 122,43 (d, ³J_{19F-13C}=7,6 Гц), δ 124,35, δ 125,24, δ 134,03, δ 135,22 (d, ⁴J_{19F-13C}=2,4 Гц), δ 136,73, δ 149,08, δ 151,46, δ 153,18, δ 157,94, δ 158,30 (d, ¹J_{19F-13C}=240,2 Гц), δ 161,76, δ 164,89, δ 168,16, и δ 168,16. ¹⁵N NMR 700 МГц (DMSO-d₆) δ 106,25 (¹⁵N), δ 127,79 (¹⁵N), δ 128,86 (¹⁵N), δ 166,04, δ 289,56 (¹⁵N).

Примеры фармацевтических композиций

[00341] Соединение 1 разрабатывали в виде твердой лекарственной формы в виде таблеток для перорального применения с дозировкой 20 мг. Первоначальные таблетки содержали 25% лекарственной нагрузки (эквивалент свободного основания). Каждая таблетка состояла из гранулированной смеси лекарственного вещества с микрокристаллической целлюлозой, безводной лактозой, гидроксипропилцеллюлозой, кроскармеллозой натрия, коллоидным диоксидом кремния и стеаратом магния. Эта таблетированная рецептура была обозначена как фармацевтическая композиция А Соединения 1. Таблетки фармацевтической композиции А Соединения 1 покрывали системой пленочного покрытия Opadry® II Blue (85F105057) (Colorcon, West Point, PA). Список вспомогательных веществ и их функции в фармацевтической композиции А

представлены в следующей таблице.

Таблица 2: Фармацевтическая композиция А Соединения 1

Ингредиент	Функция
Соединение 1	Активный ингредиент
Микрокристаллическая целлюлоза, РН-102	Разбавитель
Лактоза безводная, 60М	Разбавитель
Гидроксипропилцеллюлоза, EXF	Связующее вещество
Кроскармеллоза натрия	Разрыхлитель
Коллоидный диоксид кремния	Вещество, способствующее скольжению
Стеарат магния (не бычий)	Смазывающее вещество
Opadry® II Blue (85F105057)	Пленочное покрытие

[00342] Получение таблеток фармацевтической композиции А Соединения 1 (20 мг) включает делюмпирование вспомогательных веществ с последующей грануляцией с высоким усилием сдвига, делюмпирование влажных гранул, сушку в псевдооживленном слое, сухое измельчение, экстрагранулированное смешивание, смешивание со смазочным веществом, таблетирование, покрытие пленкой и упаковку.

[00343] Так, микрокристаллическую целлюлозу РН102, безводную лактозу 60 М, гидроксипропилцеллюлозу EXF и кроскармеллозу натрия пропускали через сито 20 ячейками. Добавляли Соединение 1 и смесь помещали в чашу для грануляции с высоким усилием сдвига и гранулировали с высоким усилием сдвига с очищенной водой. Затем влажные гранулы пропускали через Comil или просеивали вручную. Затем влажные гранулы сушили с использованием сушилки с псевдооживленным слоем, а затем пропускали через Comil. Измельченные гранулы затем загружали в блендер вместе с делюмпированным коллоидным диоксидом кремния и кроскармеллозой натрия, и смесь перемешивали. Стеарат магния (не бычьего происхождения) пропускали через сито 30 меш, затем добавляли к этой смеси, продолжая смешивание. Смазанную смесь затем прессовали с помощью инструментального ротационного таблеточного пресса. Затем готовили суспензию для покрытия путем добавления Opadry® II Blue к очищенной воде с получением дисперсии. Дисперсию медленно распыляли на таблетки с сердцевинной, загруженные в перфорированную чашу для нанесения покрытия. Таблетки с покрытием упаковывали во флаконы из полиэтилена высокой плотности с защитой от детей вместе с влагопоглотителями и полиэфирной спиралью.

[00344] Фармацевтическая композиция В Соединения 1 обеспечивала улучшенный технологический процесс и повышенную эффективность производства при той же загрузке лекарственного средства. Процесс производства фармацевтической композиции

А Соединения 1 требовал частых остановок для очистки машины из-за проблем с прилипанием, что могло привести к бракованным таблеткам. Фармацевтическая композиция В Соединения 1 устраняет необходимость в частой остановке и очистке. Заменяв смазывающее вещество со стеарата магния на стеариновую кислоту и увеличив в рецептуре концентрацию связующего, например, с 3% гидроксипропилцеллюлозы до 5% гидроксипропилцеллюлозы, удалось избежать проблемы прилипания. Таким образом, фармацевтическую композицию В Соединения 1 можно производить непрерывно, что повышает эффективность и удовлетворяет потребность в расширении производства.

[00345] Каждая таблетка фармацевтической композиции В Соединения 1 состояла из гранулированной смеси лекарственного вещества с микрокристаллической целлюлозой, безводной лактозой, гидроксипропилцеллюлозой, кроскармеллозой натрия, коллоидным диоксидом кремния и стеариновой кислотой. Таблетки покрывали системой пленочного покрытия Opadry® II Blue (85F105057).

[00346] Таблетка фармацевтической композиции В с дозировкой 80 мг была приготовлена для того, чтобы можно было вводить более высокие дозы с меньшим количеством таблеток; также были приготовлены таблетки фармацевтической композиции В с дозировкой 100 мг и 120 мг. Таблетки фармацевтической композиции В готовили из общей смеси и покрывали пленочной оболочкой. Таблетки разной дозировки различались по форме: таблетки по 20 мг и таблетки по 80 мг были круглыми и овальными соответственно. Список наполнителей и их функции в фармацевтической композиции В представлены в следующей таблице.

Таблица 3: Фармацевтическая композиция В Соединения 1

Ингредиент	Функция
Соединение 1	Активный ингредиент
Микрокристаллическая целлюлоза, РН-102	Разбавитель
Лактоза безводная, 60М	Разбавитель
Гидроксипропилцеллюлоза, EXF	Связующее вещество
Кроскармеллоза натрия	Разрыхлитель
Коллоидный диоксид кремния	Вещество, способствующее скольжению
Стеариновая кислота 50 (растительного происхождения)	Смазывающее вещество
Opadry® II Blue (85F105057)	Пленочное покрытие

[00347] Получение таблеток фармацевтической композиции В Соединения 1 (20 мг и 80 мг) состояло из делюмпирования вспомогательных веществ с последующей грануляцией с высоким усилием сдвига, делюмпирования влажных гранул, сушки в

псевдооживленном слое, сухого измельчения, экстрагранулированного смешивания, смешивания со смазочным веществом, таблетирования, покрытия пленкой и упаковки.

[00348] Так, безводную микрокристаллическую целлюлозу PH102, безводную лактозу, гидроксипропилцеллюлозу EXF и кроскармеллозу натрия пропускали через сито 20 меш. Связующий раствор готовили отдельно, добавляя гидроксипропилцеллюлозу и очищенную воду. Соединение 1, просеянную смесь безводной микрокристаллической целлюлозы PH102, безводной лактозы, гидроксипропилцеллюлозы EXF и кроскармеллозы натрия гранулировали с высоким усилием сдвига в чаше для гранулирования с высоким усилием сдвига вместе с раствором связующего. Полученные влажные гранулы пропускали через Comil или просеивали вручную, сушили с использованием сушилки с псевдооживленным слоем и пропускали через Comil. Измельченные гранулы затем объединяли с коллоидным диоксидом кремния и кроскармеллозой натрия и смешивали в блендере. Затем в смеситель загружали стеариновую кислоту, пропущенную через сито 30 меш. Смазанную смесь затем прессовали с помощью инструментального ротационного таблеточного пресса. Затем готовили суспензию для покрытия путем добавления Opadry® II Blue к очищенной воде с получением дисперсии. Дисперсию медленно распыляли на таблетки с сердцевинкой, загруженные в перфорированную чашу для нанесения покрытия. Таблетки с покрытием упаковывали во флаконы из полиэтилена высокой плотности с защитой от детей вместе с влагопоглотителями и полиэфирной спиралью

[00349] Количественные единицы составов исследованных таблеток Соединения 1, в которых Соединение 1 присутствует в виде свободного основания, включая Формы А, В, С, D, D, E, F, G, H, K, O или Q, описанные в данном документе, представлены в следующих таблицах. Композиции также могут включать солевые формы Соединения 1, включая соли HCl, фумаровой кислоты и фосфорной кислоты, описанные в данном документе, включая HCl солевые Формы А, В, С и D; фумаратную Форму А; гемифумаратную Форму В; и фосфатную Форму А. Количество используемой соли Соединения 1 регулируют, чтобы обеспечить 20 мг, 40 мг, 60 мг, 80 мг, 100 мг или 120 мг Соединения 1 (эквивалент свободного основания).

Таблица 4: Фармацевтическая композиция А Соединения 1

Ингредиент	Композиция	
	% масс./масс.	мг/разовая доза
Соединение 1	27,75	20 ¹
Микрокристаллическая целлюлоза, PH-102	41,47	33,17
Лактоза безводная, 60M	20,73	16,59
Гидроксипропилцеллюлоза, EXF	3,00	2,40
Кроскармеллоза натрия	6,00	4,80

Коллоидный диоксид кремния	0,30	0,24
Стеарат магния (не бычий)	0,75	0,60
Общий вес ядра таблетки		80,00
Opadry® II Blue (85F105057)	4,00	3,20
Общий вес таблетки с покрытием		83,20

¹ 20 мг свободного основания Соединения 1 эквивалентны 22,20 мг гемифумаратной соли Соединения 1.

Таблица 5: Состав таблеток Соединения 1, 20 мг, 40 мг, 60 мг, 80 мг, 100 мг и 120 мг (Фармацевтическая композиция А)

Ингредиент	Композиция						
	%	мг/разовая доза					
		масс./масс.	20 мг	40 мг	60 мг	80 мг	100 мг
Соединение 1	27,75	20 ¹	40 ²	60 ³	80 ⁴	100 ⁵	120 ⁶
Микрокристаллическая целлюлоза, РН-102	41,47	33,17	66,34	99,51	132,68	165,85	199,02
Лактоза безводная, 60М	20,73	16,59	33,18	49,77	66,36	82,95	99,54
Гидроксипропилцеллюлоза, ЕХФ	3,00	2,40	4,80	7,20	9,60	12,0	14,4
Кроскармеллоза натрия	6,00	4,80	9,60	14,40	19,20	24,00	28,80
Коллоидный диоксид кремния	0,30	0,24	0,48	0,72	0,96	1,20	1,44
Стеарат магния (не бычий)	0,75	0,60	1,20	1,80	2,40	3,00	3,60
Общий вес ядра таблетки		80,0	160,0	240,0	320,0	400,0	480,0
Opadry® II Blue (85F105057)	4,00	3,20	6,40	9,60	12,80	16,00	19,20
Общий вес таблетки с покрытием		83,2	166,4	249,6	332,8	416,0	499,2

¹ 20 мг свободного основания Соединения 1 эквивалентны 22,20 мг гемифумаратной соли Соединения 1.

² 40 мг свободного основания Соединения 1 эквивалентны 44,40 мг гемифумаратной соли Соединения 1.

³ 60 мг свободного основания Соединения 1 эквивалентны 66,60 мг гемифумаратной соли Соединения 1.

⁴ 80 мг свободного основания Соединения 1 эквивалентны 88,80 мг гемифумаратной соли Соединения 1.

⁵ 100 мг свободного основания Соединения 1 эквивалентны 111,00 мг гемифумаратной соли Соединения 1.

⁶ 120 мг свободного основания Соединения 1 эквивалентны 132,20 мг гемифумаратной соли Соединения 1.

Таблица 6: Состав таблеток Соединения 1, 20 мг и 80 мг (Фармацевтическая композиция В)

Ингредиент	Композиция		
	% масс./масс.	мг/разовая доза	
		20 мг	80 мг
Соединение 1	27,75	20 ¹	80 ²
Микрокристаллическая целлюлоза, РН-102	38,63	30,90	123,62
Лактоза безводная, 60М	19,32	15,46	61,82
Гидроксипропилцеллюлоза, ЕХF	5,00	4,00	16,00
Кроскармеллоза натрия	6,00	4,80	19,20
Коллоидный диоксид кремния	0,30	0,24	0,96
Стеариновая кислота 50	3,00	2,40	9,60
Общий вес ядра таблетки		80,0	320,0
Opadry® II Blue (85F105057)	4,00	3,20	12,80
Общий вес таблетки с покрытием		83,2	332,8

¹ 20 мг свободного основания Соединения 1 эквивалентны 22,20 мг гемифумаратной соли Соединения 1.

² 80 мг свободного основания Соединения 1 эквивалентны 88,78 мг гемифумаратной соли Соединения 1.

Таблица 7: Состав таблеток Соединения 1, 20 мг, 40 мг, 60 мг, 80 мг, 100 мг и 120 мг (Фармацевтическая композиция В)

	Композиция	
	мг/разовая доза	

Ингредиент	%	70					
		20	40	60 мг	80 мг	100	120
	масс./масс.	мг	мг			мг	мг
Соединение 1	27,75	20 ¹	40 ²	60 ³	80 ⁴	100 ⁵	120 ⁶
Микрокристаллическая целлюлоза, РН-102	38,63	30,90	61,81	92,71	123,62	154,52	185,42
Лактоза безводная, 60М	19,32	15,46	30,91	46,37	61,82	77,28	92,74
Гидроксипропилцеллюлоза, EXF	5,00	4,00	8,00	12,00	16,00	20,00	24,00
Кроскармеллоза натрия	6,00	4,80	9,60	14,40	19,20	24,00	28,80
Коллоидный диоксид кремния	0,30	0,24	0,48	0,72	0,96	1,20	1,44
Стеариновая кислота 50	3,00	2,40	4,80	7,20	9,60	12,00	14,40
Общий вес ядра таблетки		80,0	160,0	240,0	320,0	400,0	480,0
Opadry® II Blue (85F105057)	4,00	3,20	6,40	9,60	12,80	16,00	19,20
Общий вес таблетки с покрытием		83,2	166,4	249,6	332,8	416,0	499,2

¹ 20 мг свободного основания Соединения 1 эквивалентны 22,20 мг гемифумаратной соли Соединения 1.

² 40 мг свободного основания Соединения 1 эквивалентны 44,40 мг гемифумаратной соли Соединения 1.

³ 60 мг свободного основания Соединения 1 эквивалентны 66,60 мг гемифумаратной соли Соединения 1.

⁴ 80 мг свободного основания Соединения 1 эквивалентны 88,80 мг гемифумаратной соли Соединения 1.

⁵ 100 мг свободного основания Соединения 1 эквивалентны 111,00 мг гемифумаратной соли Соединения 1.

⁶ 120 мг свободного основания Соединения 1 эквивалентны 132,20 мг гемифумаратной соли Соединения 1.

[00350] **Стабильность.** Таблетки фармацевтической композиции В, содержащие гемифумаратную соль В Соединения 1, подвергали испытанию на стабильность. Таблетки с покрытием упаковывали во флаконы из полиэтилена высокой плотности с защитой от детей вместе с влагопоглотителями и полиэфирной спиралью. Таблетки с покрытием подвергали испытаниям на долгосрочную стабильность при 25°C и относительной влажности (ОВ) 60%. При последней проверке через 12 месяцев таблетки демонстрировали менее 0,5% разложения Соединения 1 в виде гемифумаратной солевой

формы В. Таблетки были негигроскопичными.

[00351] Таблетки с покрытием упаковывали во флаконы из полиэтилена высокой плотности с защитой от детей вместе с влагопоглотителями и полиэфирной спиралью. Таблетки с покрытием подвергали ускоренным испытаниям на стабильность при 40°C и относительной влажности (ОВ) 75%. При последней проверке через 6 месяцев таблетки демонстрировали менее 0,5% разложения Соединения 1 в виде гемифумаратной солевой формы В.

[00352] **Растворение** Таблетки Фармацевтической композиции В, содержащие гемифумаратную солевую форму В Соединения 1 после испытаний на стабильность, подвергали испытаниям на растворение. Таблетки показали растворение более чем на 50 процентов через 5 минут, более чем на 70 процентов через 10 минут, более чем на 85 процентов через 20 минут и более чем на 90 процентов через 45 минут после хранения в течение 12 месяцев при температуре 25°C и относительной влажности (ОВ) 60%. Таблетки показали растворение более чем на 60 процентов через 10 минут, более чем на 90 процентов через 30 минут и более чем на 95 процентов через 45, 60 и 75 минут после хранения в течение 6 месяцев при температуре 45°C и относительной влажности (ОВ) 75%.

[00353] В Таблице 8 приведены характеристики таблеток дозировкой 20 мг после хранения при 25°C и относительной влажности 60%.

Таблица 8

	Время (Месяц)						
	0	1	2	3	6	9	12
Общее количество примеси (%)	0,32	0,24	0,43	0,19	0,47	0,48	0,46
Растворение	5 мин: 47,5%	5 мин: 51,0%	5 мин: 50,4%	5 мин: 46,5%	5 мин: 52,4%	5 мин: 43,0%	5 мин: 51,0%
	10 мин: 71,9%	10 мин: 72,4%	10 мин: 72,6%	10 мин: 70,8%	10 мин: 73,4%	10 мин: 68,9%	10 мин: 71,7%
	20 мин: 87,2%	20 мин: 86,1%	20 мин: 86,1%	20 мин: 85,9%	20 мин: 86,8%	20 мин: 84,9%	20 мин: 85,5%
	30 мин: 91,5%	30 мин: 89,8%	30 мин: 90,7%	30 мин: 90,4%	30 мин: 90,5%	30 мин: 89,3%	30 мин: 89,1%
	45 мин: 92,9%	45 мин: 91,1%	45 мин: 92,0%	45 мин: 92,0%	45 мин: 91,3%	45 мин: 90,8%	45 мин: 90,2%
	60 мин: 93,3%	60 мин: 91,4%	60 мин: 92,0%	60 мин: 92,3%	60 мин: 91,9%	60 мин: 91,2%	60 мин: 90,7%
	75 мин: 93,3%	75 мин: 91,4%	75 мин: 92,0%	75 мин: 92,3%	75 мин: 91,9%	75 мин: 91,2%	75 мин: 90,7%

	мин: 93,4%	75 мин: 91,5%	75 мин: 92,2%	75 мин: 92,5%	75 мин: 92,1%	75 мин: 91,2%	90 мин: 90,7% 120 мин: 90,7%
Содержание воды (%)	2,0	1,2	1,4	1,6	1,3	1,2	1,6

[00354] В Таблице 9 приведены характеристики таблеток дозировкой 20 мг после хранения при 40 °С и относительной влажности 75%.

Таблица 9

	Время (Месяц)			
	0	1	3	6
Общее количество примеси (%)	0,51	0,57	0,45	0,41
Растворение	5 мин: 47,8% 10 мин: 70,0% 20 мин: 88,6% 30 мин: 92,6% 45 мин: 95,3% 60 мин: 96,2% 75 мин: 96,5%.	5 мин: 37,4% 10 мин: 66,8% 20 мин: 88,0% 30 мин: 94,4% 45 мин: 97,3% 60 мин: 98,2% 75 мин: 98,7%	5 мин: 33,3% 10 мин: 61,5% 20 мин: 85,4% 30 мин: 92,9% 45 мин: 96,3% 60 мин: 97,5% 75 мин: 98,0%	5 мин: 26,8% 10 мин: 60,2% 20 мин: 84,0% 30 мин: 91,7% 45 мин: 95,2% 60 мин: 96,4% 75 мин: 96,7%
Содержание воды (%)	2,4	1,6	1,7	1,7

Другие варианты осуществления

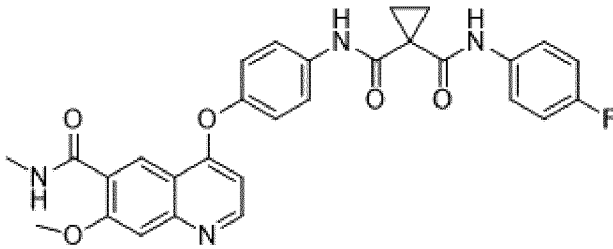
[00355] Вышеизложенное описание было раскрыто более подробно с помощью иллюстрации и примера в целях ясности и понимания. Изобретение было описано со ссылкой на различные конкретные и предпочтительные варианты осуществления и технологии. Однако следует понимать, что могут быть сделаны многие изменения и модификации, оставаясь в пределах сущности и объема изобретения. Для специалиста в данной области техники будет очевидно, что изменения и модификации могут быть осуществлены в рамках объема прилагаемой формулы изобретения. Следовательно, следует понимать, что приведенное выше описание предназначено для иллюстрации, а не для ограничения.

[00356] 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. Фармацевтическая композиция, пригодная для перорального введения, содержащая:

соединение 1, имеющее структуру:



, или его фармацевтически приемлемую соль;

один или более разбавителей;

одно или более связующих;

один или более разрыхлителей;

один или более глидантов;

один или более смазывающих материалов; и необязательно пленочное покрытие.

2. Фармацевтическая композиция по п. 1, содержащая:

соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль;

один или более разбавителей, выбранных из группы, состоящей из неорганического разбавителя, полисахарида, моно- или дисахарида или сахарного спирта;

одно или более связующих веществ, выбранных из группы, состоящей из натрийкарбоксиметилцеллюлозы, поливинилпирролидона (ПВП), коповидона, сополимера поливинилпирролидона и винилацетата (ПВП/ВА), гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы и этилцеллюлозы;

один или более разрыхлителей, выбранных из группы, состоящей из кроскармеллозы натрия, кросповидона, низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы и натрия крахмал гликолята;

один или более глидантов;

один или более смазывающих материалов; и необязательно пленочное покрытие.

3. Фармацевтическая композиция по п. 1 или п. 2, при этом фармацевтическая композиция представляет собой капсулу или таблетку.

4. Фармацевтическая композиция по п. 1 или п. 2, при этом фармацевтическая композиция представляет собой капсулу.

5. Фармацевтическая композиция по п. 1 или п. 2, при этом фармацевтическая композиция представляет собой таблетку.

6. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-5, содержащая около 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг, 35 мг, 40 мг, 45 мг, 50 мг, 55 мг, 60 мг, 65 мг, 70 мг, 75 мг, 80 мг, 85 мг, 90 мг, 95 мг, 100 мг, 110 мг или 120 мг соединения 1 (эквивалент свободного

основания).

7. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-5, содержащая по меньшей мере около 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96% , 97%, 98%, 99%, 99,5%, 99,9% или 100% масс./масс. (масс./масс.) соединения 1.

8. Фармацевтическая композиция по п. 2, содержащая:

от около 20 до около 40 массовых процентов соединения 1;

от около 35 до около 45 массовых процентов микрокристаллической целлюлозы;

от около 15 до около 25 массовых процентов лактозы;

от около 2 до около 8 массовых процентов гидроксипропилцеллюлозы;

от около 4 до около 8 массовых процентов кроскармеллозы натрия;

от около 0,1 до около 0,5 массовых процентов диоксида кремния; и

от около 0,5 до 3,5 массовых процентов стеарата магния; и необязательно

пленочное покрытие.

9. Фармацевтическая композиция по п. 2, содержащая:

от около 20 до около 40 массовых процентов соединения 1;

от около 35 до около 45 массовых процентов микрокристаллической целлюлозы;

от около 15 до около 25 массовых процентов лактозы;

от около 2 до около 8 массовых процентов гидроксипропилцеллюлозы;

от около 2 до около 8 массовых процентов кроскармеллозы натрия;

от около 0,1 до около 0,5 массовых процентов коллоидного диоксида кремния; и

от около 1 до 5 массовых процентов стеариновой кислоты; и необязательно

пленочное покрытие.

10. Фармацевтическая композиция по п. 2, содержащая:

около 15-150 мг соединения 1 (эквивалент свободного основания);

микрокристаллическую целлюлозу;

лактозу;

гидроксипропилцеллюлозу;

кроскармеллозу натрия;

диоксид кремния;

стеарат магния или стеариновую кислоту; и необязательно

пленочное покрытие.

11. Фармацевтическая композиция по п. 2, содержащая:

около 20 мг соединения 1 (эквивалент свободного основания);

от около 30 до около 35 мг микрокристаллической целлюлозы;

от около 15 до около 18 мг безводной лактозы;

от около 1,5 до около 4,5 мг гидроксипропилцеллюлозы;

от около 4 до около 6 мг кроскармеллозы натрия;

от около 0,1 до около 0,3 мг коллоидного диоксида кремния; и

от около 0,5 до около 0,7 мг стеарата магния; и необязательно

от около 2 до около 6 мг пленочного покрытия.

12. Фармацевтическая композиция по п. 2, содержащая:

около 80 мг соединения 1 (эквивалент свободного основания);
от около 120 до около 150 мг микрокристаллической целлюлозы;
от около 60 до около 80 мг безводной лактозы;
от около 6 до около 18 мг гидроксипропилцеллюлозы;
от около 15 до около 25 мг кроскармеллозы натрия;
от около 0,4 до около 1,5 мг коллоидного диоксида кремния; и
от около 2 до около 3 мг стеарата магния; и необязательно
от около 8 до около 26 мг пленочного покрытия.

13. Фармацевтическая композиция по п. 2, содержащая:

около 20 мг соединения 1 (эквивалент свободного основания);
от около 30 до около 40 мг микрокристаллической целлюлозы;
от около 15 до около 20 мг безводной лактозы;
от около 3 до около 7 мг гидроксипропилцеллюлозы;
от около 3 до около 7 мг кроскармеллозы натрия;
от около 0,1 до около 0,3 мг коллоидного диоксида кремния; и
от около 2 до около 4 мг стеариновой кислоты; и необязательно
от около 2 до около 5 мг пленочного покрытия.

14. Фармацевтическая композиция по п. 2, содержащая:

около 40 мг соединения 1 (эквивалент свободного основания);
от около 50 до около 70 мг микрокристаллической целлюлозы;
от около 25 до около 35 мг безводной лактозы;
от около 6 до около 10 мг гидроксипропилцеллюлозы;
от около 6 до около 10 мг кроскармеллозы натрия;
от около 0,2 до около 0,6 мг коллоидного диоксида кремния; и
от около 4 до около 8 мг стеариновой кислоты; и необязательно
от около 4 до около 10 мг пленочного покрытия.

15. Фармацевтическая композиция по п. 2, содержащая:

около 60 мг соединения 1 (эквивалент свободного основания);
от около 80 до около 120 мг микрокристаллической целлюлозы;
от около 40 до около 70 мг безводной лактозы;
от около 12 до около 15 мг гидроксипропилцеллюлозы;
от около 12 до около 15 мг кроскармеллозы натрия;
от около 0,5 до около 0,8 мг коллоидного диоксида кремния; и
от около 6 до около 12 мг стеариновой кислоты; и необязательно
от около 6 до около 12 мг пленочного покрытия.

16. Фармацевтическая композиция по п. 2, содержащая:

около 80 мг соединения 1 (эквивалент свободного основания);
от около 120 до около 150 мг микрокристаллической целлюлозы;

от около 60 до около 80 мг безводной лактозы;
от около 12 до около 30 мг гидроксипропилцеллюлозы;
от около 12 до около 30 мг кроскармеллозы натрия;
от около 0,5 до около 1,5 мг коллоидного диоксида кремния; и
от около 8 до около 16 мг стеариновой кислоты; и необязательно
от около 8 до около 14 мг пленочного покрытия.

17. Фармацевтическая композиция по п. 2, содержащая:

около 100 мг соединения 1 (эквивалент свободного основания);
от около 140 до около 160 мг микрокристаллической целлюлозы;
от около 70 до около 90 мг безводной лактозы;
от около 15 до около 25 мг гидроксипропилцеллюлозы;
от около 20 до около 30 мг кроскармеллозы натрия;
от около 0,8 до около 2,0 мг коллоидного диоксида кремния; и
от около 9 до около 18 мг стеариновой кислоты; и необязательно
от около 10 до около 30 мг пленочного покрытия.

18. Фармацевтическая композиция по п. 2, содержащая:

около 120 мг соединения 1 (эквивалент свободного основания);
от около 165 до около 195 мг микрокристаллической целлюлозы;
от около 80 до около 100 мг безводной лактозы;
от около 20 до около 30 мг гидроксипропилцеллюлозы;
от около 25 до около 35 мг кроскармеллозы натрия;
от около 1,0 до около 2,5 мг коллоидного диоксида кремния; и
от около 10 до около 20 мг стеариновой кислоты; и необязательно
от около 15 до около 35 мг пленочного покрытия.

19. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-18, где соединение 1 представляет собой кристаллическое (свободное основание) твердое вещество или кристаллическую фармацевтически приемлемую соль.

20. Фармацевтическая композиция по п. 19, где соединение 1 представляет собой кристаллическую твердую форму, выбранную из формы А, В, С, D, Е, F, G, H, J, K, O или Q.

21. Фармацевтическая композиция по п. 19, где соединение 1 представляет собой кристаллическую фармацевтически приемлемую соль, выбранную из группы, состоящей из HCl соли соединения 1, соли фумаровой кислоты соединения 1 и соли фосфорной кислоты соединения 1.

22. Фармацевтическая композиция по п. 21, где HCl соль соединения 1 выбрана из форм А, В, С и D кристаллических солевых форм HCl соли соединения 1.

23. Фармацевтическая композиция по п. 21, где соль фумаровой кислоты соединения 1 выбрана из формы А кристаллических солевых форм фумаровой кислоты соединения 1 и гемифумаратной формы В соединения 1.

24. Фармацевтическая композиция по п. 23, где соль фумаровой кислоты

соединения 1 представляет собой гемифумаратную форму В соединения 1.

25. Фармацевтическая композиция по п. 21, где солевая форма фосфорной кислоты соединения 1 представляет собой форму А кристаллической соли фосфорной кислоты соединения 1.

26. Способ лечения пролиферативного заболевания или расстройства у пациента, нуждающегося в таком лечении, включающий введение пациенту фармацевтической композиции по любому из пп. 1-25.

27. Способ по п. 26, при котором пролиферативное заболевание или расстройство представляет собой рак.

28. Способ изготовления таблетки фармацевтической композиции по любому из пп. 1-3 и 5-25, включающий дробление комков вспомогательных веществ; гранулирование смеси, содержащей соединение 1, вспомогательные вещества и воду, посредством гранулирования с высоким усилием сдвига с получением влажных гранул; дробление комков влажных гранул; сушку влажных гранул в сушилке с псевдоожиженным слоем с получением высушенных гранул; измельчение высушенных гранул с получением измельченных гранул; смешивание измельченных гранул с разрыхлителем и/или глидантом с получением смешанных гранул; смазывание смешанных гранул путем смешивания смешанных гранул со смазывающим веществом с получением смазанной смеси и прессование смазанной смеси с формированием таблетки.

29. Способ по п. 28, дополнительно включающий покрытие таблетки.

30. Способ по п. 28 или п. 29, при котором разрыхлители и/или глиданты представляют собой кроскармеллозу натрия и коллоидный диоксид кремния.

31. Способ по любому из пп. 28-30, при котором смазывающее вещество представляет собой стеарат магния.

32. Способ по любому из пп. 28-30, при котором смазывающее вещество представляет собой стеариновую кислоту.

По доверенности