

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202391635 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2023.10.23

(51) Int. Cl. C07D 413/14 (2006.01)  
A61K 31/5377 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2021.12.17

(54) СОКРИСТАЛЛ ИНГИБИТОРА CDK

(31) 202041055174

(32) 2020.12.18

(33) IN

(86) PCT/IB2021/061895

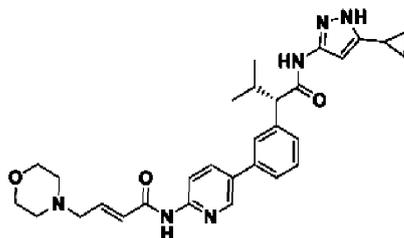
(87) WO 2022/130304 2022.06.23

(71) Заявитель:  
ОРИДЖЕН ОНКОЛОДЖИ  
ЛИМИТЕД (IN)

(72) Изобретатель:  
Бхат Удай, Бокалиал Ранадип,  
Бадигер Сангамеш Эшваратта,  
Деванатан Кришнасвами (IN)

(74) Представитель:  
Нилова М.И. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к фумарату соединения по формуле (I) и его кристаллической форме и способам их получения



Указанное изобретение также относится к препаратам, подходящим для фармацевтического применения для лечения различных заболеваний или расстройств, опосредованных киназой CDK7, в частности рака или других пролиферативных заболеваний.

A1

202391635

202391635

A1

# СОКРИСТАЛЛ ИНГИБИТОРА CDK

## ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННУЮ ЗАЯВКУ

5 Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании предварительной заявки на патент Индии № 202041055174, поданной 18 декабря 2020 года, описание которой включено в настоящую заявку посредством ссылки в полном объеме.

## ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

10 Настоящее изобретение относится к фумарату соединения по формуле (I), включая его кристаллическую форму, и способам их получения. Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим указанный фумарат соединения по формуле (I), его кристаллической форме и способам их применения в качестве терапевтического агента.

## УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

15 CDK7, образующая комплекс с циклином H и MAT1, фосфорилирует циклинзависимые киназы клеточного цикла при активации T-петли для стимуляции их активности (Fisher et al., Cell., Aug 26; 78(4):713-24, 1994). Таким образом, было высказано предположение, что ингибирование CDK7 обеспечит эффективное средство ингибирования прогрессирования клеточного цикла, что может быть особенно актуально, учитывая, что имеются убедительные доказательства, полученные в исследованиях нокаута генов на мышах, в пользу отсутствия  
20 абсолютной необходимости CDK2, CDK4 и CDK6 для клеточного цикла, по крайней мере, в большинстве типов клеток (Malumbres et al., Nature Cell Biology, 11, 1275-1276, 2009), в то время как различные опухоли, по-видимому, нуждаются в некоторых, но не зависят от других, интерфазных CDK (CDK2, CDK4, CDK6). Недавние генетические и биохимические исследования подтвердили важность CDK7 для прогрессирования клеточного цикла  
25 (Larochelle et al., Mol Cell., Mar 23;25(6):839-50. 2007; Ganuza et al., EMBO J., May 30; 31(11): 2498-510, 2012).

30 Циклинзависимая киназа 7 (Cyclin-Dependent Kinase 7, CDK7) активирует киназы CDK клеточного цикла и является компонентом объединённого комплекса фактора транскрипции II человека (TFIIH). CDK7 также играет роль в транскрипции и, возможно, в репарации ДНК. Тримерный комплекс САК (CDK-активирующая киназа), состоящий из

субъединиц CDK7/циклин H/MAT1, также является компонентом TFIIH, общего фактора транскрипции/репарации ДНК IIH (Morgan, D. O., *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 13, 261-91, 1997). В качестве субъединицы TFIIH CDK7 фосфорилирует CTD (CarboxyTerminal Domain, карбоксиконцевой домен, С-концевой домен) самой большой субъединицы РНК-полимеразы II (RNA polymerase II, RNAP-II, Pol II). CTD РНК-полимеразы II млекопитающих состоит из 52 гептадных повторов с консенсусной последовательностью 1YSPTSPS7, и было показано, что статус фосфорилирования остатков Ser в положениях 2 и 5 важен для активации RNAP-II, что указывает на то, что он, вероятно, играет решающую роль в функции CTD. CDK7 преимущественно фосфорилирует Ser5 (PSS) RNAP-II в промоторе в рамках инициации транскрипции (Gomes et al., *Genes Dev.* 2006 Mar 1; 20(5):601-12, 2006), в отличие от CDK9, которая фосфорилирует как Ser2, так и Ser5 гептады CTD (Pinhero et al., *Eur. J. Biochem.*, 271, pp. 1004-1014, 2004).

Помимо CDK7, сообщалось о других CDK, которые фосфорилируют и регулируют CTD РНК-полимеразы II. Другие CDK включают CDK9/циклин T1 или T2, которые представляют собой активную форму положительного фактора элонгации транскрипции (positive transcription elongation factor, P-TEFb) (Peterlin and Price, *Mol Cell.*, Aug 4; 23(3): 297-305, 2006), и CDK12/циклин K и CDK13/циклин K в качестве последних членов семейства киназ CTD RNAP II (Bartkowiak et al., *Genes Dev.*, Oct 15; 24(20):2303-16, 2010; Blazek et al., *Genes Dev.* Oct 15; 25(20):2158-72, 2011).

Было показано, что нарушение фосфорилирования CTD RNAP II преимущественно влияет на белки с коротким периодом полураспада, включая белки антиапоптотического семейства BCL-2. (Konig et al., *Blood*, 1, 4307-4312, 1997; The transcriptional non-selective cyclin-dependent kinase inhibitor flavopiridol induces apoptosis in multiple myeloma cells through transcriptional repression and down-regulation of Mcl-1); (Gojo et al., *Clin. Cancer Res.* 8, 3527-3538, 2002).

Это говорит о том, что ферментные комплексы CDK7 участвуют в нескольких функциях клетки: контроле клеточного цикла, регуляции транскрипции и репарации ДНК. Удивительно, что одна киназа участвует в настолько различных клеточных процессах, некоторые из которых даже являются взаимоисключающими. Также вызывает недоумение тот факт, что многочисленные попытки найти изменения активности киназы CDK7, зависящие от клеточного цикла, оставались безуспешными. Это неожиданно, поскольку активность и состояние фосфорилирования её субстрата, CDC2, колеблются во время клеточного

цикла. Фактически показано, что активность CDK7 необходима для активации обоих комплексов, CDC2/циклин А и CDC2/циклин В, а также для деления клеток (Larochelle, S. et al. Genes Dev 12, 370-81, 1998). Действительно, флавопиридол, неселективный пан-CDK-ингибитор, который нацелен на киназы CTD, продемонстрировал эффективность для лечения хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ), но имеет недостаток в виде неудовлетворительного профиля токсичности (Lin et al., Clin. Oncol. 27, 6012-6018, 2009; Christian et al., Clin. Lymphoma Myeloma, 9, Suppl. 3, S179-S185, 2009).

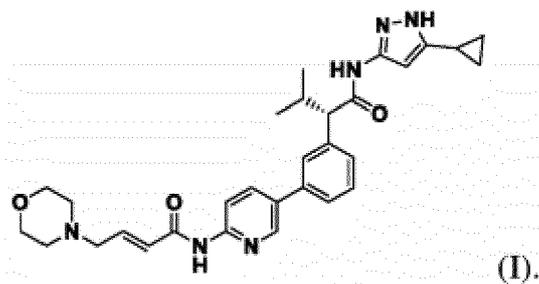
В международной публикации WO2016193939 описаны ингибиторы киназы CDK7, способы их получения, фармацевтические композиции, содержащие их, и их применение в роли терапевтических агентов в качестве ингибиторов протеинкиназы при лечении различных заболеваний, в частности при лечении рака и других пролиферативных заболеваний, которые включены в настоящую заявку посредством ссылки для всех целей. В настоящее время разрабатываются ингибиторы киназы CDK7 для лечения рака. Для разработки лекарственного средства обычно предпочтительно использовать форму лекарственного средства, обладающую желательными свойствами в отношении его получения, очистки, воспроизводимости, стабильности, биодоступности и других характеристик.

Соответственно, существует потребность в новых формах, солях и/или сокристаллах молекул, ингибирующих CDK7, для получения фармацевтически приемлемых составов и лекарственных форм с подходящими свойствами, связанными, например, с облегчением производства безопасных, эффективных и высококачественных лекарственных препаратов.

### **КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

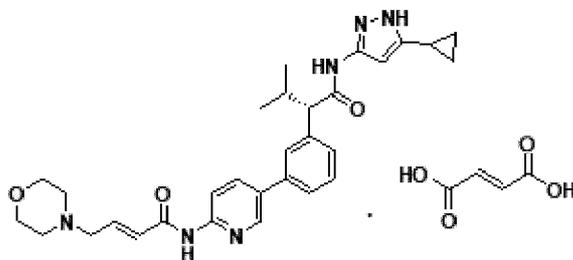
Соединение по формуле (I) также известно как (S, E)-N-(5-(3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)-4-морфолинобут-2-енамид. В настоящем раскрытии предложены способы и синтез указанного соединения по формуле (I) с высоким выходом и чистотой. Указанный фумарат соединения по формуле (I) согласно изобретению обладает неожиданными физико-химическими свойствами, например, большей стабильностью, большей чистотой и меньшей гигроскопичностью по сравнению с его формой свободного основания.

В аспекте настоящего изобретения предложен фумарат соединения по формуле (I);



В аспекте настоящего изобретения предложен сокристалл, содержащий соединение по формуле (I) и фумаровую кислоту.

В другом аспекте настоящего изобретения предложен сокристалл соединения по формуле (I)-фумаровой кислоты (1:1):



В дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к способам получения фумарата соединения по формуле (I).

В дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к способам получения кристаллического фумарата соединения по формуле (I).

В дополнительном аспекте настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая фумарат соединения по формуле (I).

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению фумарата соединения по формуле (I) для лечения различных заболеваний, расстройств или состояний, как описано в настоящем документе.

### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ФИГУР

**ФИГ. 1** показывает асимметричную единицу монокристалла фумарата соединения по формуле (I).

**ФИГ. 2** показывает дифрактограмму порошковой рентгеновской дифракции (ПРД, X-ray Powder Diffraction, XRPD) Формы 1 фумарата соединения по формуле (I), полученную при 25°C.

**ФИГ. 3** показывает термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК, Differential Scanning Calorimetry, DSC) фумарата соединения по формуле (I).

**ФИГ. 4** показывает термогравиметрический анализ (ТГА, Thermogravimetric Analysis, TGA) фумарата соединения по формуле (I).

5 **ФИГ. 5А** показывает исследование с помощью оптической и поляризационной световой микроскопии фумарата соединения по формуле (I)

**ФИГ. 5В** показывает исследование с помощью поляризационной световой микроскопии фумарата соединения по формуле (I).

10 **ФИГ. 6А** показывает наложение дифрактограмм VT-XRD (Variable-Temperature X-ray Diffraction, рентгеновская дифракция при переменной температуре) Формы 1 фумарата соединения по формуле (I), полученных при 25°C, 40°C и 60°C.

**ФИГ. 6В** показывает наложение дифрактограмм VH-XRPD (Variable-Humidity X-ray Powder Diffraction, порошковая рентгеновская дифракция при переменной относительной влажности) Формы 1 фумарата соединения по формуле (I), полученных в условиях различной влажности.

15 **ФИГ. 7** показывает наложение дифрактограммы ПРД Формы 1 фумарата соединения по формуле (I), подвергнутой воздействию различных условий.

**ФИГ. 8** показывает динамическую сорбцию паров (ДСП, Dynamic Vapor Sorption, DVS) Формы 1 фумарата соединения по формуле (I).

### **ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

20 В настоящем описании следующие слова и фразы, как правило, имеют значения, изложенные ниже, за исключением случаев, когда контекст, в котором они используются, указывает иное.

Используемый в настоящем документе термин «субъект», «индивидуум» или «пациент», используемый взаимозаменяемо, относится к любому животному, включая млекопитающих, предпочтительно мышей, крыс, других грызунов, кроликов, собак, кошек,  
25 свиней, крупный рогатый скот, овец, лошадей или приматов, и наиболее предпочтительно людей.

В контексте настоящего описания термин «лечить», «проводить лечение» или «лечение» относится к одному или более из следующего: (1) подавление заболевания; например, подавление заболевания, состояния, синдрома или расстройства у

индивидуума, который испытывает или проявляет признаки патологии или симптоматику заболевания, состояния или расстройства (т.е. остановка дальнейшего развития патологии и/или симптоматики); и (2) облегчение заболевания; например, облегчение или устранение заболевания, состояния или расстройства у индивидуума, который испытывает или проявляет

5 признаки патологии или симптоматику заболевания, состояния или расстройства, (т.е. обратное развитие патологии и/или симптоматики) такое как уменьшение тяжести заболевания. В одном из вариантов осуществления термин «лечить», «проводить лечение» или «лечение» относится к предотвращению или замедлению начала, развития или прогрессирования заболевания, состояния, синдрома или расстройства.

10 Используемый в настоящей заявке термин «фармацевтически приемлемый» относится к соединениям, материалам, композициям и/или лекарственным формам, которые в рамках здравого медицинского суждения подходят для применения в контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции, иммуногенности или других проблем или осложнений, адекватно разумному соотношению

15 пользы/риска.

В данном контексте фраза «фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество» относится к фармацевтически приемлемому материалу, композиции или носителю, такому как жидкий или твёрдый наполнитель, разбавитель, растворитель или инкапсулирующий материал. Вспомогательные вещества или носители, как

20 правило, безопасны, нетоксичны и не являются ни биологически, ни иным образом нежелательными и включают вспомогательные вещества или носители, которые являются приемлемыми для применения в ветеринарии, а также для фармацевтического применения у человека. В одном из вариантов осуществления каждый компонент является «фармацевтически приемлемым», как определено в настоящем документе. См., например,

25 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 Preformulation and Formulation, 2nd ed.; Gibson Ed.; CRC Press LLC: Boca Raton,

30 Fla., 2009.

В настоящем документе термин «фармацевтически приемлемые соли» относится к производным описанных соединений, где исходное соединение модифицировано путём

превращения существующего кислотного или основного остатка в его солевую форму. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются этим, соли минеральных или органических кислот основных остатков, таких как амины; щелочные или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты; и т.п. Указанные фармацевтически приемлемые соли согласно настоящему изобретению включают обычные нетоксичные соли указанного исходного соединения, образованные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Указанные фармацевтически приемлемые соли согласно настоящему изобретению могут быть синтезированы из исходного соединения, содержащего основной или кислотный остаток, с помощью обычных химических способов. Как правило, такие соли могут быть получены путём введения в реакцию свободных кислотных или основных форм этих соединений со стехиометрическим количеством соответствующего основания или кислоты в воде или в органическом растворителе, или в их смеси; как правило, предпочтительными являются неводные среды, такие как простой эфир, этилацетат, спирты или ацетонитрил (ACN).

«Рак» относится к клеточно-пролиферативным болезненным состояниям, включая, но не ограничиваясь ими: Сердца: саркома (ангиосаркома, фибросаркома, рабдомиосаркома, липосаркома), миксома, рабдомиома, фиброма, липома и тератома; Головы и шеи: плоскоклеточные карциномы головы и шеи, рак гортани и гортаноглотки, рак носовой полости и околоносовых пазух, рак носоглотки, рак слюнной железы, рак полости рта и ротоглотки; Легкого: бронхогенная карцинома (плоскоклеточная, недифференцированная мелкоклеточная, недифференцированная крупноклеточная, аденокарцинома, немелкоклеточный рак легкого), альвеолярная (бронхиолярная) карцинома, бронхиальная аденома, саркома, лимфома, хондроматозная гамартома, мезотелиома; Толстой кишки: колоректальный рак, аденокарцинома, гастроинтестинальные стромальные опухоли, лимфома, карциноиды, синдром Тюрко; Желудочно-кишечного тракта: рак желудка, аденокарцинома пищеводно-желудочного перехода, рак пищевода (плоскоклеточная карцинома, аденокарцинома, лейомиосаркома, лимфома), желудка (карцинома, лимфома, лейомиосаркома), поджелудочной железы (протоковая аденокарцинома, инсулинома, глюкагонома, гастринома, карциноидные опухоли, випома), тонкой кишки (аденокарцинома, лимфома, карциноидные опухоли, саркома Капоши, лейомиома, гемангиома, липома, нейрофиброма, фиброма), толстой кишки (аденокарцинома, тубулярная аденома, ворсинчатая аденома, гамартома, лейомиома); Молочной железы: метастатический рак молочной железы,

протоковая карцинома in situ, инвазивная протоковая карцинома, тубулярная карцинома, медуллярная карцинома, муцинозная карцинома, дольковая карцинома in situ, трижды негативный рак молочной железы; Мочеполового тракта: рак почки (аденокарцинома, опухоль Вильмса [нефробластома], лимфома, лейкоз, почечно-клеточная карцинома), мочевого пузыря и мочеиспускательного канала (плоскоклеточная карцинома, переходноклеточная карцинома, аденокарцинома, уротелиальная карцинома), предстательной железы (аденокарцинома, саркома, кастрационно-резистентный рак предстательной железы), яичка (семинома, тератома, эмбриональная карцинома, тератокарцинома, хориокарцинома, саркома, интерстициально-клеточная карцинома, фиброма, фиброаденома, аденоматоидные опухоли, липома), светлоклеточная карцинома, папиллярная карцинома; Печени: гепатома (гепатоцеллюлярная карцинома), холангиокарцинома, гепатобластома, ангиосаркома, гепатоцеллюлярная аденома, гемангиома; Кости: остеогенная саркома (остеосаркома), фибросаркома, злокачественная фиброзная гистиоцитома, хондросаркома, саркома Юинга, злокачественная лимфома (ретикулум-клеточная саркома), множественная миелома, озлокачествлённая гигантоклеточная опухоль, хордома, остеохондрома (костно-хрящевые экзостозы), доброкачественная хондрома, хондробластома, хондромиксофиброма, остеоидная остеома и гигантоклеточные опухоли; Щитовидной железы: медуллярный рак щитовидной железы, дифференцированный рак щитовидной железы, папиллярный рак щитовидной железы, фолликулярный рак щитовидной железы, карцинома из клеток Гюртле и анапластический рак щитовидной железы; Нервной системы: опухоли черепа (остеома, гемангиома, гранулёма, ксантома, деформирующий остеит), мозговых оболочек (менингиома, менингиосаркома, глиоматоз), головной мозг (астроцитомы, медуллобластома, глиома, эпендимома, герминома [пинеалома], мультиформная глиобластома, олигодендроглиома, шваннома, ретинобластома, врожденные опухоли), нейрофиброма спинного мозга, менингиома, глиома, саркома); Гинекологическим: рак матки (рак эндометрия), шейки матки (карцинома шейки матки, предраковая дисплазия шейки матки), яичников (карцинома яичника [серозная цистаденокарцинома, муцинозная цистаденокарцинома, недифференцированная карцинома], гранулёзотеклоклеточные опухоли, опухоли клеток Сертоли-Лейдига, дисгерминома, злокачественная тератома), вульвы (плоскоклеточная карцинома, интраэпителиальная карцинома, аденокарцинома, фибросаркома, меланома), влагалища (светлоклеточная карцинома, плоскоклеточная карцинома, ботриоидная саркома (эмбриональная рабдомиосаркома), фаллопиевых труб (карцинома); Гематологическим: рак крови (миелоидный лейкоз [острый и хронический], острый лимфобластный лейкоз, хронический

лимфоцитарный лейкоз, миелопролиферативные заболевания, множественная миелома, миелодиспластический синдром), болезнь Ходжкина, неходжкинская лимфома [злокачественная лимфома]; Кожи: злокачественная меланома, базальноклеточная карцинома, плоскоклеточная карцинома, саркома Капоши, родинки, диспластические невусы, липома, ангиома, дерматофиброма, келоиды, псориаз; и надпочечников: нейробластома. Таким образом, термин «раковая клетка», приведённый в настоящем документе, включает клетку, пораженную любым из вышеуказанных состояний.

В настоящем документе термин «сокристалл(ы)» относится к кристаллическим однофазным материалам, содержащим по меньшей мере два нелетучих компонента в одной и той же кристаллической решетке в определенном стехиометрическом (молярном) соотношении, где расположение в кристаллической решетке не основано на ионных связях (как в случае с солями) или ковалентных взаимодействиях, и по меньшей мере два компонента являются твердыми при комнатной температуре. Сокристаллы состоят из двух или более компонентов, которые образуют уникальную кристаллическую структуру, обладающую уникальными свойствами. К сокристаллам могут относиться гидраты, сольваты и клатраты.

В настоящем документе «кристаллический» или «кристаллическая форма» означает определенную конфигурацию решетки кристаллического вещества. Различные кристаллические формы одного и того же вещества обычно имеют разные кристаллические решетки (например, элементарные ячейки), которые обусловлены различными физическими свойствами, характерными для каждой из указанных кристаллических форм. В некоторых случаях различные конфигурации решетки имеют различное содержание воды или растворителя.

Используемый в настоящем документе термин «терапевтически эффективное количество» относится к количеству, которое является достаточным для осуществления лечения при введении млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении. Указанное терапевтически эффективное количество будет варьироваться в зависимости от конкретного субъекта, подлежащего лечению, конкретных веса и возраста субъекта, тяжести патологического состояния, способа введения и тому подобного, и может быть легко определено специалистом в данной области.

Используемый в настоящем документе термин «по существу чистый» относится к кристаллической полиморфной модификации, которая имеет чистоту более 90%, что означает, что она содержит менее 10% любого другого соединения, или к альтернативной полиморфной

модификации указанной кристаллической формы. Предпочтительно указанная кристаллическая полиморфная модификация имеет чистоту более 95% или даже более 98%.

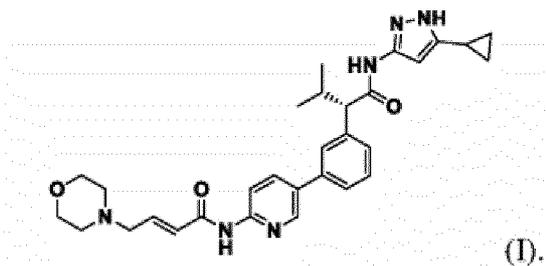
Фраза «по существу такой, как показано на фиг.» относится к паттерну с по меньшей мере 50%, или по меньшей мере 60%, или по меньшей мере 70%, или по меньшей мере 80%,  
5 или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95%, или по меньшей мере 99% его значения, представленного на Фиг.

Используемый в настоящем документе в отношении числа или числового диапазона термин «примерно» означает, что указанное число или числовой диапазон является приближением в пределах экспериментальной вариабельности (или в пределах статистической  
10 экспериментальной погрешности), и, таким образом, число или числовой диапазон может варьироваться в пределах, например, от 1% до 15% от указанного числа или числового диапазона.

Каждый вариант осуществления представлен с целью объяснения настоящего изобретения, а не с целью ограничения настоящего изобретения. Фактически, специалисту в  
15 данной области будут понятны различные модификации и вариации, которые можно осуществить в соединениях, композициях и способах согласно настоящему описанию, не выходя за рамки объёма или сущности настоящего изобретения. Например, признаки, показанные или описанные как часть одного варианта осуществления, можно применить к  
20 другому варианту осуществления для получения ещё одного варианта осуществления. Таким образом, предполагается, что настоящее изобретение включает такие модификации и изменения и их эквиваленты. Другие объекты, признаки и аспекты настоящего изобретения раскрыты или в явной форме представлены в следующем подробном описании. Специалисту в данной области техники понятно, что настоящее обсуждение представляет собой только  
25 описание примеров вариантов осуществления и не должно рассматриваться как ограничение более широких аспектов настоящего изобретения.

#### Фумарат соединения по формуле (I)

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен фумарат соединения по формуле (I);



В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен сокристалл соединения по формуле (I) и фумаровой кислоты.

В одном из вариантов осуществления конкретное молярное соотношение соединения по формуле (I) к фумаровой кислоте составляет 1:1.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен кристаллический фумарат соединения по формуле (I).

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен кристаллический фумарат соединения по формуле (I), имеющий Форму 1.

10 Анализ подлинности фумарата соединения по формуле (I)

Различные кристаллические формы могут быть идентифицированы с помощью методов исследования твёрдофазных характеристик, таких как порошковая рентгеновская дифракция (ПРД). Другие методы исследования характеристик, такие как дифференциальная сканирующая калориметрия (ДСК), термогравиметрический анализ (ТГА), динамическая сорбция паров (ДСП) и тому подобное, дополнительно помогают идентифицировать указанную форму, а также определять стабильность и содержание растворителя/воды.

Диаграмму отражений (пиков) ПРД обычно считают характерным отличительным признаком конкретной кристаллической формы. Хорошо известно, что относительная интенсивность пиков ПРД может широко варьироваться в зависимости, среди прочего, от способа получения образца, распределения кристаллов по размерам, различных используемых фильтров, процедуры установки образца и конкретного используемого прибора. В некоторых случаях могут наблюдаться новые пики, или существующие пики могут исчезать, в зависимости от типа прибора или настроек. Используемый в настоящем документе термин «пик» относится к отражению, имеющему относительную интенсивность высоты по меньшей мере примерно 4% от максимальной высоты/интенсивности пика. Кроме того, различные варианты приборов и другие факторы могут влиять на значения  $2\theta$ . Таким образом, значения пиков, такие как описаны в настоящем документе, могут варьироваться примерно на

± (плюс-минус)  $0,2^\circ$  (2тета), и термины «по существу» и «примерно», используемые в контексте ПРД в настоящем документе, предназначены для охвата вышеупомянутых вариаций.

Согласно одному варианту осуществления указанная полиморфная модификация  
5 указанного кристаллического соединения характеризуется порошковой рентгеновской дифракцией (ПРД).  $\theta$  (тета) представляет собой угол дифракции, измеряемый в градусах. В одном варианте осуществления дифрактометр, используемый в ПРД, измеряет указанный угол дифракции как удвоенный угол дифракции тета ( $\theta$ ). Таким образом, в одном варианте осуществления дифрактограммы, описанные в настоящем документе, относятся к  
10 интенсивности рентгеновского излучения, измеренной по отношению к углу 2тета ( $2\theta$ ).

Точно так же показатели температуры в отношении ДСК, ТГА или других тепловых экспериментов могут варьироваться примерно на  $\pm 3^\circ\text{C}$  в зависимости от прибора, конкретных настроек, подготовки образца и т. д. Соответственно, кристаллическая форма, описанная в настоящем документе, имеет термограмму ДСК «по существу», как показано на любой из  
15 фигур, а термин «примерно» следует понимать как учитывающий такие вариации.

В одном из вариантов осуществления указанный фумарат соединения по формуле (I) находится в кристаллической форме. В одном из вариантов осуществления указанный фумарат соединения по формуле (I) является по существу кристаллическим.

В одном варианте осуществления «по существу кристаллический» относится к указанному  
20 фумарату соединения по формуле (I), который является кристаллическим по меньшей мере на определенный массовый процент. Конкретные массовые доли в процентах включают 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% и 99,9%. В одном из вариантов осуществления «по существу кристаллический» относится к указанному фумарату соединения по формуле (I), который является по меньшей мере  
25 мере на 70% кристаллическим. В одном из вариантов осуществления «по существу кристаллический» относится к указанному фумарату соединения по формуле (I), который является по меньшей мере на 80% кристаллическим. В одном из вариантов осуществления «по существу кристаллический» относится к указанному фумарату соединения по формуле (I), который является по меньшей мере на 85% кристаллическим. В одном из вариантов  
30 осуществления «по существу кристаллический» относится к указанному фумарату соединения по формуле (I), который является по меньшей мере на 90% кристаллическим. В некоторых вариантах осуществления «по существу кристаллический» относится к указанному фумарату

соединения по формуле (I), который является по меньшей мере на 95% кристаллическим. В одном из вариантов осуществления указанный фумарат соединения по формуле (I) является на 99,9% кристаллическим.

5 В одном из вариантов осуществления указанный фумарат соединения по формуле (I) находится в кристаллической Форме 1.

В одном из вариантов осуществления указанный фумарат соединения по формуле (I) является безводным.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен сокристалл фумарата соединения по формуле (I).

10 В одном из вариантов осуществления указанный кристаллический фумарат соединения по формуле (I) характеризуется рентгенодифракционным анализом.

В одном из вариантов осуществления указанный сокристалл фумарата соединения по формуле (I) характеризуется дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции, содержащей по меньшей мере один пик при углах дифракции  $2\theta$  примерно  $5,0 \pm 0,2$ .

15 В одном из вариантов осуществления указанный сокристалл фумарата соединения по формуле (I) характеризуется дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции, содержащей по меньшей мере один пик при углах дифракции  $2\theta$  примерно  $10,0 \pm 0,2$ .

В одном из вариантов осуществления указанный сокристалл фумарата соединения по формуле (I) характеризуется дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции, содержащей по меньшей мере один пик при углах дифракции  $2\theta$  примерно  $15,0 \pm 0,2$ .

20 В одном из вариантов осуществления указанный сокристалл фумарата соединения по формуле (I) характеризуется дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции, содержащей по меньшей мере один пик при углах дифракции  $2\theta$  примерно  $12,0 \pm 0,2$ .

В одном из вариантов осуществления указанный сокристалл фумарата соединения по формуле (I) характеризуется дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции, содержащей по меньшей мере один пик при углах дифракции  $2\theta$  примерно  $18,0 \pm 0,2$ .

25 В одном из вариантов осуществления указанный сокристалл фумарата соединения по формуле (I) характеризуется дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции, содержащей по меньшей мере один пик при углах дифракции  $2\theta$  примерно  $22,0 \pm 0,2$ .

30 В одном из вариантов осуществления указанный сокристалл фумарата соединения по формуле (I) характеризуется дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции, содержащей по меньшей мере один пик при углах дифракции  $2\theta$  примерно  $24,0 \pm 0,2$ .

В одном из вариантов осуществления указанный сокристалл соединения по формуле (I) и фумаровой кислоты имеет значения  $2\theta$ , охарактеризованные дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции, содержащей пики примерно около:  $5,0 \pm 0,2$ ,  $10,0 \pm 0,2$ ,  $10,5 \pm 0,2$ ,  $15,0 \pm 0,2$ ,  $18,7 \pm 0,2$  и  $19,8 \pm 0,2$ .

5 В одном из вариантов осуществления указанный сокристалл соединения по формуле (I) и фумаровой кислоты имеет значения  $2\theta$ , охарактеризованные дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции, содержащей по меньшей мере один, два или три пика примерно около:  $5,0 \pm 0,2$ ,  $10,0 \pm 0,2$ ,  $10,5 \pm 0,2$ ,  $15,0 \pm 0,2$ ,  $18,7 \pm 0,2$  и  $19,8 \pm 0,2$ .

10 В одном из вариантов осуществления указанный сокристалл соединения по формуле (I) и фумаровой кислоты имеет значения  $2\theta$ , охарактеризованные дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции, содержащей пики примерно около:  $5,0 \pm 0,2$ ,  $10,0 \pm 0,2$ ,  $10,5 \pm 0,2$ ,  $15,0 \pm 0,2$ ,  $18,7 \pm 0,2$ ,  $19,8 \pm 0,2$ ,  $20,0 \pm 0,2$ ,  $22,0 \pm 0,2$  и  $22,5 \pm 0,2$ .

15 В одном из вариантов осуществления указанный сокристалл соединения по формуле (I) и фумаровой кислоты имеет значения  $2\theta$ , охарактеризованные дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции, содержащей по меньшей мере четыре пика примерно около:  $5,0 \pm 0,2$ ,  $10,0 \pm 0,2$ ,  $10,5 \pm 0,2$ ,  $15,0 \pm 0,2$ ,  $18,7 \pm 0,2$ ,  $19,8 \pm 0,2$ ,  $20,0 \pm 0,2$ ,  $22,0 \pm 0,2$  и  $22,5 \pm 0,2$ .

20 В одном из вариантов осуществления указанный сокристалл соединения по формуле (I) и фумаровой кислоты имеет значения  $2\theta$   $5,0 \pm 0,2$ ,  $10,0 \pm 0,2$ ,  $10,5 \pm 0,2$ ,  $12,0 \pm 0,2$ ,  $13,6 \pm 0,2$ ,  $14,8 \pm 0,2$ ,  $15,0 \pm 0,2$ ,  $17,6 \pm 0,2$ ,  $18,7 \pm 0,2$ ,  $19,8 \pm 0,2$ ,  $20,0 \pm 0,2$ ,  $21,2 \pm 0,2$ ,  $22,0 \pm 0,2$ ,  $22,5 \pm 0,2$ ,  $24,0 \pm 0,2$ ,  $25,0 \pm 0,2$ ,  $26,1 \pm 0,2$  и  $27,4 \pm 0,2$ .

25 В одном из вариантов осуществления сокристалл соединения по формуле (I) и фумаровой кислоты имеет значения  $2\theta$ , охарактеризованные дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции, содержащей пики примерно около:  $5,0 \pm 0,2$ ,  $10,0 \pm 0,2$ ,  $10,5 \pm 0,2$ ,  $12,0 \pm 0,2$ ,  $14,8 \pm 0,2$ ,  $15,0 \pm 0,2$ ,  $15,6 \pm 0,2$ ,  $17,6 \pm 0,2$ ,  $18,7 \pm 0,2$ ,  $19,8 \pm 0,2$ ,  $20,0 \pm 0,2$ ,  $20,1 \pm 0,2$ ,  $21,2 \pm 0,2$ ,  $22,0 \pm 0,2$ ,  $22,5 \pm 0,2$ ,  $23,4 \pm 0,2$ ,  $24,0 \pm 0,2$ ,  $25,0 \pm 0,2$ ,  $26,1 \pm 0,2$ ,  $26,8 \pm 0,2$ ,  $27,4 \pm 0,2$  и  $36,6 \pm 0,2$ .

30 В одном из вариантов осуществления указанный сокристалл соединения по формуле (I) и фумаровой кислоты имеет значения  $2\theta$ , охарактеризованные дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции, содержащей пики примерно около:  $5,0 \pm 0,2$ ,  $10,0 \pm 0,2$ ,  $10,5 \pm 0,2$ ,  $12,0 \pm 0,2$ ,  $13,6 \pm 0,2$ ,  $14,8 \pm 0,2$ ,  $15,0 \pm 0,2$ ,  $15,6 \pm 0,2$ ,  $16,5 \pm 0,2$ ,  $17,6 \pm 0,2$ ,  $18,7 \pm 0,2$ ,  $19,3 \pm 0,2$ ,  $19,8 \pm 0,2$ ,  $20,0 \pm 0,2$ ,  $20,1 \pm 0,2$ ,  $21,2 \pm 0,2$ ,  $22,0 \pm 0,2$ ,  $22,5 \pm 0,2$ ,  $23,0 \pm 0,2$ ,  $23,4 \pm 0,2$ ,  $24,0 \pm 0,2$ ,  $25,0 \pm 0,2$ ,  $25,6 \pm 0,2$ ,  $26,1 \pm 0,2$ ,  $26,8 \pm 0,2$ ,  $27,4 \pm 0,2$ ,  $28,9 \pm 0,2$ ,  $29,3 \pm 0,2$ ,  $30,1 \pm 0,2$ ,  $30,5 \pm 0,2$ ,

31,4 ± 0,2, 32,2 ± 0,2, 33,4 ± 0,2, 36,1 ± 0,2, 36,6 ± 0,2, 38,0 ± 0,2, 39,2 ± 0,2, 40,2 ± 0,2, 40,6 ± 0,2  
и 41,0 ± 0,2.

Таблица 1. **Примеры пиков Формы 1**

<b>№</b>	<b>Положение [°2θ]</b>	<b>Межатомное расстояние d [Å]</b>	<b>Отн. инт-ть [%]</b>
1	5,011	17,62253	100,0
2	9,992	8,84506	8,2
3	10,535	8,39092	6,3
4	11,953	7,39805	4,5
5	13,617	6,49743	1,3
6	14,748	6,00196	4,5
7	14,994	5,90370	42,0
8	15,557	5,69151	1,2
9	16,533	5,35770	0,6
10	17,673	5,01457	2,7
11	18,741	4,73116	7,3
12	19,306	4,59393	0,4
13	19,865	4,46590	6,3
14	20,000	4,43594	5,3
15	20,094	4,41548	1,8
16	21,194	4,18871	3,8
17	22,090	4,02072	5,7
18	22,509	3,94690	5,6
19	23,026	3,85933	0,7
20	23,420	3,79539	1,7
21	24,034	3,69975	3,7
22	25,005	3,55820	3,1
23	25,628	3,47313	0,6
24	26,077	3,41440	3,1
25	26,812	3,32242	1,0

№	Положение [°2 $\theta$ ]	Межатомное расстояние d [Å]	Отн. инт-ть [%]
26	27,412	3,25102	2,6
27	28,932	3,08358	0,8
28	29,250	3,05084	0,7
29	30,116	2,96499	0,6
30	30,542	2,92463	0,3
31	31,360	2,85014	0,4
32	32,235	2,77479	0,3
33	33,418	2,67917	0,5
34	36,070	2,48804	0,6
35	36,634	2,45103	1,2
36	37,951	2,36896	0,8
37	39,161	2,29852	0,4
38	40,245	2,23904	0,5
39	40,590	2,22082	0,7
40	40,953	2,20195	0,4

В данном документе представлена характеристическая информация для описания любых твердых форм фумарата соединения по формуле (I). Однако следует понимать, что не вся такая информация требуется специалисту в данной области для определения того, что такая конкретная форма присутствует в данной композиции, но что определение конкретной формы может быть достигнуто с использованием любой части указанной характеристической информации, которую специалист в данной области признаёт достаточной для установления наличия конкретной формы, например, даже характерного пика может быть достаточно для специалиста в данной области, чтобы понять, что такая конкретная форма присутствует.

В одном из вариантов осуществления указанный сокристалл соединения по формуле (I) и фумаровой кислоты имеет дифрактограмму XPRD, по существу такую, как проиллюстрировано на **Фиг. 2**

В одном из вариантов осуществления указанный сокристалл соединения по формуле (I) и фумаровой кислоты с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК)

демонстрирует эндотерму с температурой пика от примерно 190 °С до примерно 210 °С, соответствующей плавлению. В некоторых вариантах осуществления указанный сокристалл соединения формулы (I) и фумаровой кислоты демонстрирует эндотерму с температурой пика в диапазоне от примерно 195 °С до примерно 210 °С, соответствующей плавлению. В некоторых вариантах осуществления указанный сокристалл соединения формулы (I) и фумаровой кислоты с помощью ДСК демонстрирует эндотерму с температурой пика в диапазоне, выбранном от примерно 195 °С до примерно 205 °С, от примерно 198 °С до примерно 205 °С и от примерно 199 °С до примерно 204 °С, соответствующем плавлению. В одном из вариантов осуществления указанный сокристалл соединения по формуле (I) и фумаровой кислоты демонстрирует эндотерму с температурой пика при 203 °С ±3 °С. См. **Фиг. 3**

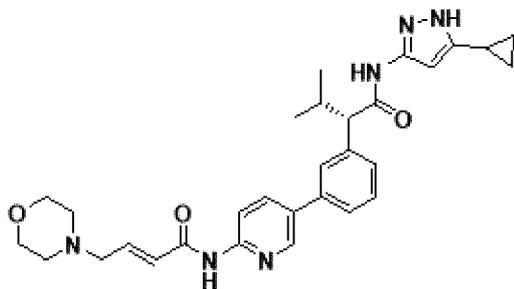
В одном из вариантов осуществления сокристалл соединения по формуле (I) и фумаровой кислоты имеет термогравиметрический анализ по существу такой, как проиллюстрировано **на Фиг. 4**

В одном из вариантов осуществления сокристалл соединения формулы (I) и фумаровой кислоты имеет по существу такую динамическую сорбцию паров, как проиллюстрировано **на Фиг. 8**

#### Способы получения фумарата соединения по формуле (I)

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен способ получения фумарата соединения по формуле (I), включающий:

- a) добавление фумаровой кислоты к смеси, содержащей указанное соединение по формуле (I)



(I) и растворитель; и

- b) получение указанного фумарата соединения по формуле (I) из смеси.

В одном из вариантов осуществления указанная смесь содержит раствор указанного соединения по формуле (I). В одном из вариантов осуществления указанный раствор содержит

твёрдый неочищенный материал, содержащий указанное соединение по формуле (I), растворённое в растворителе. В одном из вариантов осуществления твёрдое неочищенное вещество содержит от примерно 70% до примерно 90% соединения по формуле (I).

5 В одном из вариантов осуществления на стадии а) получения фумарата соединения по формуле (I) фумаровую кислоту растворяют в растворителе.

В одном из вариантов осуществления в указанном способе получения фумарата соединения по формуле (I) растворитель представляет собой метанол, ацетонитрил, ацетон, анизол, дихлорметан, дихлорэтан, этанол, метилацетат, н-пропилацетат, изопропиловый спирт, изопропилацетат, пропанол, бутанол, пентанол, н-бутилацетат, изобутилацетат, 10 изобутиленацетат, метилциклогексан, метил-трет-бутиловый эфир, н-гексан, н-гептан, тетрагидрофуран, или воду, или любые их смеси.

В одном из вариантов осуществления в указанном способе получения фумарата соединения по формуле (I) растворитель представляет собой метанол, ацетон, дихлорэтан, этанол, метилацетат, н-пропилацетат, изопропиловый спирт, изопропилацетат, пропанол, 15 бутанол, н-бутилацетат, метилциклогексан, метил-трет-бутиловый эфир, н-гексан, н-гептан, тетрагидрофуран, или воду, или любые их смеси.

В одном из вариантов осуществления в указанном способе получения фумарата соединения по формуле (I) растворитель представляет собой метанол, этанол, метилацетат, изопропиловый спирт, изопропилацетат, пропанол, бутанол, н-бутилацетат, 20 метилциклогексан, или воду, или любые их смеси.

В одном из вариантов осуществления в указанном способе получения фумарата соединения по формуле (I) растворитель представляет собой метанол, этанол, метилацетат, изопропиловый спирт, изопропилацетат, пропанол, н-гексан, н-гептан, или воду, или любые их смеси.

25 В одном из вариантов осуществления в указанном способе получения фумарата соединения по формуле (I) растворитель представляет собой метанол, этанол, изопропиловый спирт, изопропилацетат, или воду, или любые их смеси.

В одном из вариантов осуществления в указанном способе получения фумарата соединения по формуле (I) растворитель представляет собой метанол или этанол.

30 В одном из вариантов осуществления в указанном способе получения фумарата соединения по формуле (I) растворитель представляет собой метанол.

В одном из вариантов осуществления в указанном способе получения фумарата соединения по формуле (I) получение указанного фумарата соединения по формуле (I) включает:

- 5 i. перемешивание указанной смеси, содержащей указанное соединение по формуле (I) и фумаровую кислоту;
- ii. охлаждение указанной смеси до температуры окружающей среды с образованием суспензии;
- iii. выделение указанного фумарата соединения по формуле (I) из указанной суспензии.

10 В одном из вариантов осуществления указанную смесь, содержащую соединение по формуле (I) и фумаровую кислоту, на стадии (i) перемешивают при температуре в диапазоне от 50 °С до 70 °С. В одном из вариантов осуществления указанная температура перемешивания на стадии (i) составляет от 55 °С до 65 °С. В одном из вариантов осуществления указанная температура перемешивания на стадии (i) составляет от 60 °С до 65 °С.

15 В одном из вариантов осуществления указанное время перемешивания на стадии (i) составляет от 2 до 16 часов. В одном из вариантов осуществления указанное время перемешивания на стадии (i) составляет от 4 до 10 часов. В одном из вариантов осуществления указанное время перемешивания на стадии (i) составляет от 4 до 10 часов. В одном из вариантов осуществления указанное время перемешивания на стадии (i) составляет 4 часа.

20 В одном из вариантов осуществления стадия выделения указанного фумарата соединения по формуле (I) из указанной суспензии включает фильтрование указанного фумарата соединения по формуле (I), полученного из указанной суспензии. В одном из вариантов осуществления стадия фильтрования указанного фумарата соединения по формуле (I), полученного из указанной суспензии, дополнительно включает: промывку и сушку  
25 указанного фумарата соединения по формуле (I), полученного из указанной суспензии. В одном из вариантов осуществления указанный фумарат соединения по формуле (I), отфильтрованный из указанной суспензии, промывают растворителем. В одном из вариантов осуществления указанный фумарат соединения по формуле (I) промывают метанолом.

30 В одном из вариантов осуществления фумарат соединения по формуле (I), полученный способом, описанным в настоящем документе, находится в по существу чистой форме. В

одном варианте осуществления изобретения указанная чистота указанного фумарата соединения по формуле (I) выбрана из примерно 90%, примерно 91%, примерно 92%, примерно 93%, примерно 94%, примерно 95%, примерно 96%, примерно 97%, примерно 98% и примерно 99%. В одном из вариантов осуществления указанная чистота указанного фумарата соединения по формуле (I) выбрана из примерно 92%, примерно 93%, примерно 94%, примерно 95%, примерно 96%, примерно 97% и примерно 98%.

В одном из вариантов осуществления указанный сокристалл соединения по формуле (I) и фумаровой кислоты может иметь молярное соотношение свободного основания к кислоте 1 к 1, или 1 к >1, например, 1 к 1,3, или 1 к 2, и т. д.

#### 10 Способы кристаллизации фумарата соединения по формуле (I)

Твердые формы (например, кристаллические формы), описанные в настоящей заявке, могут иметь определённые преимущества, например, они могут обладать желательными свойствами, такими как простота обращения, простота обработки, стабильность при хранении и простота очистки. Кроме того, кристаллические формы могут быть пригодны для улучшения эксплуатационных характеристик фармацевтического продукта, таких как профиль растворения, срок годности и биодоступность.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен способ получения кристаллического фумарата соединения по формуле (I), включающий:

- а) при необходимости нагревание смеси, содержащей указанный фумарат соединения по формуле (I) и растворитель; и
- б) кристаллизацию указанного фумарата соединения по формуле (I) из указанной смеси.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен способ получения сокристалла указанного соединения по формуле (I) и фумаровой кислоты, включающий:

- а) при необходимости нагревание смеси, содержащей указанный фумарат соединения по формуле (I) и растворитель; и
- б) кристаллизацию указанного фумарата соединения по формуле (I) из указанной смеси.

В одном из вариантов осуществления указанного способа получения кристаллического фумарата соединения по формуле (I) указанная смесь представляет собой раствор указанного фумарата соединения по формуле (I), растворённого в указанном растворителе.

5 В одном из вариантов осуществления указанного способа получения кристаллического фумарата соединения по формуле (I) указанный раствор содержит указанный фумарат соединения по формуле (I), растворённый в растворителе или смеси растворителей. Согласно некоторым вариантам осуществления указанный раствор содержит реакционную смесь.

10 В одном из вариантов осуществления указанная смесь представляет собой взвесь или суспензию. В одном из вариантов осуществления указанная взвесь или суспензия содержит неочищенный твёрдый материал, содержащий указанное соединение по формуле (I).

В одном из вариантов осуществления указанного способа получения кристаллического фумарата соединения по формуле (I) указанный растворитель представляет собой спирт, эфиркетон, сложный эфир, хлорированные растворители, нитрил или углеводород; или их комбинацию.

15 В одном из вариантов осуществления указанного способа получения кристаллического фумарата соединения по формуле (I), указанный растворитель выбран из метанола, этанола, пропанола, пентанола, анизола, изопропанола, бутанола, 1,2-диметоксиэтанола, 2-метоксиэтанола, 2-этоксиэтанола, этиленгликоля, тетрагидрофурана, диэтилового эфира, 1,4-диоксана, диизопропилового эфира, метил-трет-бутилового эфира, ацетона, метилизобутилкетона, диметилформамида, диметилацетамида, диметилсульфоксида, 20 этилацетата, изопропилацетата, метилацетата, н-пропилацетата, н-бутилацетата, изобутилацетата, хлороформа, изобутиленацетата, дихлорметана, дихлорэтана, метилциклогексана, метил-трет-бутилового эфира (МТБЭ), ацетонитрила, бензола, толуола, ксилола, н-гексана, н-гептана, воды, и их смесей. В одном из вариантов осуществления 25 указанного способа получения кристаллического фумарата соединения по формуле (I) указанный растворитель представляет собой метанол, этанол, анизол, изопропанол, бутанол, 1,2-диметоксиэтанол, 2-метоксиэтанол, 2-этоксиэтанол, этиленгликоль, тетрагидрофуран, диэтиловый эфир, 1,4-диоксан, диизопропиловый эфир, метил-трет-бутиловый эфир, ацетон, метилизобутилкетон, диметилформаamid, диметилацетамид, диметилсульфоксид, этилацетат, 30 изопропилацетат, хлороформ, дихлорметан, ацетонитрил, бензол, толуол и ксилол, или любую их комбинацию.

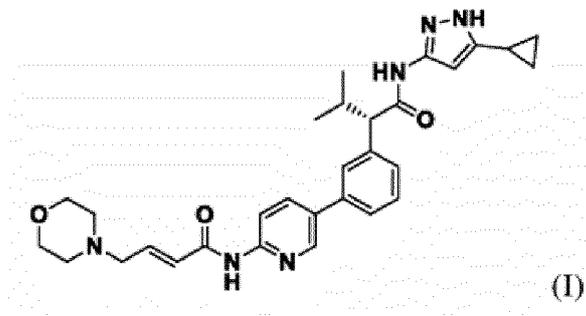
В одном из вариантов осуществления указанного способа получения кристаллического фумарата соединения по формуле (I) указанный растворитель представляет собой метанол, этанол, изопропанол, бутанол, 1,2-диметоксиэтанол, 2-метоксиэтанол или 2-этоксиэтанол.

5 В одном из вариантов осуществления указанного способа получения кристаллического фумарата соединения по формуле (I) указанный растворитель представляет собой метанол, этанол, изопропанол или бутанол. В одном из вариантов осуществления указанный растворитель представляет собой метанол или этанол.

10 В одном варианте осуществления указанного способа получения кристаллического фумарата соединения по формуле (I) указанный растворитель выбран из ацетонитрила, ацетона, анизола, дихлорметана, дихлорэтана, этанола, метанола, метилацетата, н-пропилацетата, изопропилацетата, пропанола, бутанола, пентанола, н-бутилацетата, изобутилацетата, изобутиленацетата, метилциклогексана, метил-трет-бутилового эфира (МТБЭ), н-гексана, н-гептана, тетрагидрофурана, воды и их смесей.

15 В одном из вариантов осуществления указанная стадия кристаллизации фумарата соединения по формуле (I) из указанной смеси включает обеспечение испарения указанного растворителя при температуре окружающей среды, в результате чего указанный фумарат соединения по формуле (I) выпадает в осадок из раствора. В одном из вариантов осуществления указанная стадия кристаллизации фумарата соединения по формуле (I) из  
20 указанной смеси включает охлаждение указанной смеси до температуры окружающей среды или ниже, в результате чего происходит осаждение указанного сокристалла фумарата соединения по формуле (I).

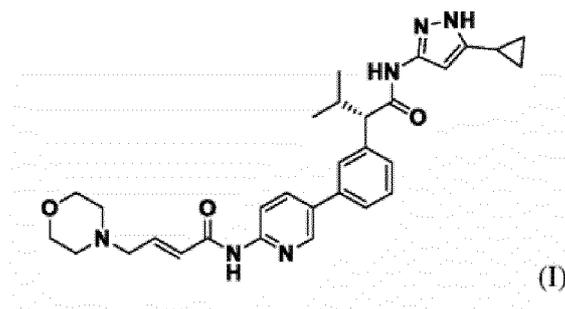
В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен способ получения кристаллического фумарата соединения по формуле (I), включающий:



25 включает:

- a) добавление антирастворителя к указанной смеси, содержащей фумарат соединения по формуле (I) и растворитель; и
- b) кристаллизацию указанного фумарата соединения по формуле (I) из указанной смеси.

5 В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен способ получения кристаллического сокристалла фумарата соединения по формуле (I), включающий:



включает:

- a) добавление антирастворителя к указанной смеси, содержащей фумарат соединения по формуле (I) и растворитель; и
- b) кристаллизацию указанного фумарата соединения по формуле (I) из указанной смеси.

В одном из вариантов осуществления смесь, содержащую фумарат соединения по формуле (I) и растворитель, нагревают, получая таким образом раствор.

15 В одном из вариантов осуществления указанного способа получения кристаллического фумарата соединения по формуле (I) указанный растворитель представляет собой ацетон, н-пропилацетат, ацетонитрил, метанол, изопропилацетат, изобутанол, 2-бутанол, 1-бутанол, н-бутилацетат, 1-пентанол, 1-пропанол, хлороформ, метилацетат, изобутилацетат, изобутанол или этанол.

20 В одном из вариантов осуществления указанная смесь, содержащая фумарат соединения по формуле (I), представляет собой раствор, и указанная стадия кристаллизации указанного фумарата соединения по формуле (I) из указанной смеси включает доведение указанного раствора до пересыщения, в результате чего указанный фумарат соединения по формуле (I) выпадает в осадок из раствора.

В одном из вариантов осуществления указанная стадия доведения указанного раствора до пересыщения включает добавление антирастворителя.

В одном из вариантов осуществления указанная стадия доведения указанного раствора до пересыщения включает охлаждение указанного раствора до температуры окружающей среды или ниже.

В одном из вариантов осуществления указанная стадия доведения указанного раствора до пересыщения включает поддержание температуры раствора выше примерно 20 °С.

В настоящем документе термин «антирастворитель» означает растворитель, в котором указанные кристаллы соединения нерастворимы, минимально растворимы или частично растворимы, то есть (растворимость менее 1 мг/мл). На практике добавление антирастворителя к раствору, в котором растворены кристаллы, снижает указанную растворимость указанных кристаллов в растворе, то есть создаёт пересыщение, тем самым стимулируя осаждение рассматриваемого соединения. В одном из вариантов осуществления указанные кристаллы промывают комбинацией антирастворителя и указанного органического растворителя. В одном из вариантов осуществления указанный антирастворитель представляет собой воду, в то время как в других вариантах осуществления он представляет собой алкановый растворитель, такой как гексан или пентан, или растворитель из группы ароматических углеводородов, такой как 1,2-дихлорэтан, бензол, толуол, метилциклогексан или ксилол.

В одном из вариантов осуществления указанный антирастворитель представляет собой дихлорметан, дихлорэтан, этанол, метанол, пропанол, бутанол, пентанол, изобутилацетат, изобутиленацетат, метилциклогексан, н-гексан, н-гептан, тетрагидрофуран и их смеси.

В одном из вариантов осуществления указанный антирастворитель представляет собой 1,2-дихлорэтан, н-гексан и метилциклогексан.

В одном из вариантов осуществления указанный способ получения указанной кристаллической формы фумарата соединения по формуле (I) используют для удаления одной или более примесей из образца указанного соединения по формуле (I) и фумаровой кислоты.

В одном из вариантов осуществления после кристаллизации указанный фумарат соединения по формуле (I) является по существу чистым. В некоторых вариантах осуществления указанная кристаллическая форма указанного фумарата соединения по формуле (I) имеет чистоту более 90%. В некоторых вариантах осуществления изобретения указанная чистота указанной кристаллической формы фумарата соединения по формуле (I)

- выбрана из значений более 90%, более 91%, более 92%, более 93%, более 94%, более 95%, более 96%, более 97%, более 98% и более 99%. В некоторых вариантах осуществления указанная чистота указанной кристаллической формы указанного фумарата соединения по формуле (I) составляет более 95%. В некоторых вариантах осуществления указанная чистота
- 5 указанной кристаллической формы указанного фумарата соединения по формуле (I) составляет более 98%. В некоторых вариантах осуществления указанная чистота указанной кристаллической формы указанного фумарата соединения по формуле (I) выбрана из значений примерно 90%, примерно 91%, примерно 92%, примерно 93%, примерно 94%, примерно 95%, примерно 96%, примерно 97%, примерно 98% и примерно 99%.
- 10 В одном из вариантов осуществления кристаллический фумарат соединения по формуле (I) представляет собой указанный кристаллический фумарат соединения по формуле (I), как описано в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления фумарат соединения по формуле (I) по существу выделен.

- 15 Под термином «по существу выделен» подразумевается, что указанные соль, сокристалл или соединение по меньшей мере частично или в значительной степени отделены от среды, в которой они были образованы или выявлены. Частичное выделение может включать, например, композицию, обогащенную солями, описанными в настоящем документе. Существенное выделение может включать композиции, содержащие по меньшей
- 20 мере примерно 50%, по меньшей мере примерно 60%, по меньшей мере примерно 70%, по меньшей мере примерно 80%, по меньшей мере примерно 90%, по меньшей мере примерно 95%, по меньшей мере примерно 97% или по меньшей мере примерно 99% по массе солей, описанных в настоящем документе, или их соли. Способы выделения соединений и их солей являются обычными в данной области.

- 25 В одном из вариантов осуществления указанный способ получения дополнительно включает индукцию кристаллизации. Указанный способ также может включать сушку указанных кристаллов, например, при пониженном давлении. В одном из вариантов осуществления индуцирование осаждения или кристаллизации включает вторичное зародышеобразование, причём зародышеобразование происходит в присутствии затравочных
- 30 кристаллов или во взаимодействии с окружающей средой (стенки кристаллизатора, перемешивающие лопасти, обработка ультразвуком и т. д.).

### Фармацевтические композиции

В одном из вариантов осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей фумарат соединения по формуле (I) и одно или более фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

5 В одном из вариантов осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей сокристалл соединения по формуле (I) и фумаровой кислоты (1:1) и одно или более одного фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

10 В одном из вариантов осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей фумарат соединения по формуле (I) или его сокристалл в комбинации с по меньшей мере одним другим терапевтическим агентом и фармацевтически приемлемым носителем или вспомогательным веществом.

### Применение фумарата соединения по формуле (I)

15 В одном из вариантов осуществления в настоящем изобретении предложено применение фармацевтической композиции, содержащей фумарат соединения по формуле (I) и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество (такое как фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель). В одном из вариантов осуществления в настоящем изобретении предложено применение фармацевтической композиции, содержащей сокристалл соединения по формуле (I) и фумаровой кислоты (1:1),  
20 как описано в настоящем документе, и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество (такое как фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель). Указанный сокристалл соединения по формуле (I) и фумаровой кислоты, описанный в настоящем изобретении, может быть связан с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом (таким как носитель или разбавитель), или может быть разбавлен  
25 носителем, или заключен в носитель, который может быть в форме капсулы, саше, бумажного или другого контейнера.

В другом варианте осуществления в настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая указанный фумарат соединения по формуле (I), для применения в лечении и/или предупреждении заболевания и/или расстройства, связанного  
30 с аберрантной активностью селективных транскрипционных киназ CDK.

В другом варианте осуществления в настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая указанный сокристалл соединения по формуле (I) и фумаровой кислоты (1:1), для применения в лечении субъекта, страдающего заболеваниями и/или расстройством, связанным с aberrантной активностью селективных транскрипционных киназ CDK.

В одном из вариантов осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей фумарат соединения по формуле (I) или его сокристалл в комбинации с по меньшей мере одним другим терапевтическим агентом для применения в лечении и/или предотвращении заболевания и/или расстройства, связанного с aberrантной активностью селективных транскрипционных киназ CDK.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения предложен способ ингибирования селективных транскрипционных киназ CDK у субъекта, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества фумарата соединения по формуле (I), описанного в настоящем документе.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения предложен способ лечения заболеваний и/или расстройств, опосредованных селективными транскрипционными киназами CDK, у субъекта, включающий введение таковому нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества фумарата соединения по формуле (I), описанного в настоящем документе.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая указанный фумарат соединения по формуле (I), описанный в настоящем документе, для применения в лечении субъекта, страдающего заболеваниями и/или расстройством, связанным с aberrантной активностью транскрипционных киназ CDK9, CDK12, CDK13 или CDK18.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая указанный фумарат соединения по формуле (I), описанный в настоящем документе, для применения в лечении субъекта, страдающего заболеваниями и/или расстройством, связанным с aberrантной активностью транскрипционной киназы CDK7.

В ещё одном варианте осуществления настоящего изобретения предложен способ лечения расстройств и/или заболеваний, или патологического состояния, опосредованных селективными транскрипционными киназами CDK (CDK9, CDK12, CDK13 или CDK18), у

субъекта, включающий введение терапевтически эффективного количества фумарата соединения по формуле (I), описанного в настоящем документе.

В ещё одном варианте осуществления настоящего изобретения предложен способ лечения расстройств и/или заболеваний, или патологического состояния, опосредованных транскрипционной киназой CDK7, у субъекта, включающий введение терапевтически эффективного количества фумарата соединения по формуле (I), описанного в настоящем документе.

В ещё одном варианте осуществления в настоящем изобретении предложен способ ингибирования селективных транскрипционных киназ CDK. В одном из вариантов осуществления в настоящем изобретении предложен способ ингибирования, в частности, транскрипционных киназ CDK7, CDK9, CDK12, CDK13 или CDK18; более конкретно, CDK7, у нуждающегося в этом вышеупомянутого субъекта путём введения указанному субъекту фумарата соединения по формуле (I), описанного в настоящем документе, в указанном количестве, эффективном для ингибирования такого рецептора/киназы.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способам ингибирования указанной активности киназы в биологическом образце или субъекте. В одном из вариантов осуществления указанная киназа представляет собой селективную транскрипционную киназу CDK. В другом варианте осуществления указанная селективная транскрипционная киназа CDK представляет собой CDK7, CDK9, CDK12, CDK13 или CDK18. В ещё одном варианте осуществления указанная селективная транскрипционная киназа CDK представляет собой, в частности, CDK7.

В одном из вариантов осуществления указанное заболевание и/или расстройство представляет собой рак, воспалительное расстройство, аутовоспалительное расстройство и инфекционное заболевание.

Согласно одному варианту осуществления указанное ингибирование активности киназы является необратимым. Согласно другим вариантам осуществления указанное ингибирование активности киназы является обратимым.

Указанное соединение, описанное в настоящем изобретении, обычно вводят в указанной форме фармацевтической композиции. Такие композиции могут быть получены с использованием способов, хорошо известных в области фармацевтики, и содержат по меньшей мере одно соединение согласно настоящему изобретению. Указанная фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит одно или более соединений,

описанных в настоящем документе, и одно или более фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Обычно указанные фармацевтически приемлемые наполнители являются одобренными регуляторными органами или в целом считаются безопасными для применения у человека или животных. Указанные фармацевтически приемлемые  
5 вспомогательные вещества включают, но не ограничиваются ими, носители, разбавители, вещества, способствующие скольжению, и лубриканты, консерванты, буферные агенты, хелатирующие агенты, полимеры, гелеобразующие агенты, загустители, растворители и тому подобное.

Указанную фармацевтическую композицию можно вводить пероральным,  
10 парентеральным или ингаляционным путями. Примеры указанного парентерального введения включают введение путём инъекции, подкожным, чресслизистым, интраназальным и ингаляционным путями введения.

Примеры подходящих носителей включают, без ограничения, воду, солевые растворы, спирты, полиэтиленгликоли, арахисовое масло, оливковое масло, желатин, лактозу, сульфат  
15 кальция, сахарозу, декстрин, карбонат магния, сахар, амилозу, стеарат магния, тальк, желатин, агар, пектин, камедь акации, стеариновую кислоту, низшие алкиловые эфиры целлюлозы, кремниевую кислоту, жирные кислоты, амины жирных кислот, моноглицериды и диглицериды жирных кислот, сложные эфиры жирных кислот и полиоксиэтилен.

Указанные фармацевтические композиции могут также содержать один или более  
20 одного фармацевтически приемлемых вспомогательных агентов, смачивающих агентов, суспендирующих агентов, консервирующих агентов, буферных агентов, подсластителей, вкусоароматических агентов, красителей или любую комбинацию вышеуказанных агентов.

Указанные фармацевтические композиции могут иметь традиционную форму, например, таблеток, капсул, растворов, суспензий, инъеклируемых продуктов или продуктов  
25 для местного применения. Кроме того, указанная фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению может быть изготовлена с возможностью обеспечения желаемого профиля высвобождения.

Введение соединений согласно настоящему изобретению в чистой форме или в соответствующей фармацевтической композиции может быть осуществлено с использованием  
30 любого из указанных общепринятых путей введения фармацевтических композиций. Указанный путь введения может представлять собой любой путь, который эффективно транспортирует указанное активное соединение согласно настоящему

изобретению в подходящее или желаемое место действия. Подходящие пути введения включают, без ограничения, пероральное, интраназальное, трансбуккальное, кожное, внутрикожное, чрескожное, парентеральное, ректальное, подкожное, внутривенное, внутриуретральное, внутримышечное или местное.

5 Твёрдые пероральные составы включают, без ограничения, таблетки, капсулы (мягкий или твердый желатин), драже (содержащие активный ингредиент в форме порошка или гранул), пастилки и леденцы.

Жидкие составы включают, без ограничения, сиропы, эмульсии и стерильные жидкости для инъекций, такие как суспензии или растворы.

10 Дозированные формы указанных соединений для местного применения включают мази, пасты, кремы, лосьоны, порошки, растворы, глазные или ушные капли, повязки с пропиткой, и могут содержать соответствующие традиционные добавки, такие как консерванты, растворители для содействия проникновению лекарственного средства.

15 Указанные фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут быть получены с помощью общепринятых методик, описанных в литературе.

Подходящие дозы указанного фумарата соединения по формуле (I), описанного в настоящем документе, для применения в лечении указанных заболеваний или расстройств, описанных в настоящем документе, могут быть определены специалистом в данной области. Терапевтические дозы в общем определяют на основании исследований варьирования 20 дозы на людях, на основании предварительных данных, полученных в исследованиях на животных. Дозы должны быть достаточными для получения желаемой терапевтической пользы без возникновения нежелательных побочных эффектов. Путь введения, дозированные формы и подходящие фармацевтические наполнители также могут применять и регулировать специалисты в данной области. Все изменения и модификации предусмотрены в объёме 25 настоящего изобретения.

В одном из вариантов осуществления указанный фумарат соединения по формуле (I), раскрытый в настоящем изобретении, получен для фармацевтического введения.

В ещё одном варианте осуществления настоящего изобретения предложено применение фумарата соединения по формуле (I), раскрытого в настоящем изобретении, для указанного 30 лечения и профилактики заболеваний и/или расстройств, связанных с указанной аберрантной активностью селективных транскрипционных киназ CDK, в частности, указанная селективная

транскрипционная киназа CDK представляет собой CDK7, CDK9, CDK12, CDK13 или CDK18; более конкретно, CDK7.

В ещё одном варианте осуществления настоящего изобретения предложено применение фумарата соединения по формуле (I) для лечения и/или предупреждения заболевания, симптомы которого лечат, улучшают, ослабляют и/или предотвращают путём ингибирования селективных транскрипционных киназ CDK, в частности, селективная транскрипционная киназа CDK представляет собой CDK7, CDK9, CDK12, CDK13 или CDK18; более конкретно, CDK7.

Согласно ещё одному варианту осуществления настоящего изобретения опосредованное указанной селективной транскрипционной киназой CDK расстройство, и/или заболевание, или состояние, представляет собой пролиферативное заболевание, или расстройство, или состояние.

В ещё одном варианте осуществления указанные заболевания и/или расстройства, опосредованные селективными транскрипционными киназами CDK, выбраны из, не ограничиваясь перечисленным, группы, состоящей из рака, воспалительного расстройства, аутовоспалительного расстройства или инфекционного заболевания.

В других вариантах осуществления изобретения указанное пролиферативное заболевание, подлежащее лечению или профилактике с применением указанного фумарата соединения по формуле (I), как правило, будет связано с аберрантной активностью киназ CDK, более конкретно с CDK7, CDK9, CDK12, CDK13 или 18. Аберрантная активность CDK7, CDK9, CDK12, CDK13 или CDK18 может представлять собой повышенную и/или несоответствующую (например, аномальную) активность CDK7, CDK9, CDK12, CDK13 или CDK18. В одном из вариантов осуществления CDK7, CDK9, CDK12, CDK13 или CDK18 не сверхэкспрессируются, и указанная активность CDK7, CDK9, CDK12, CDK13 или CDK18 является повышенной и/или неподходящей. В некоторых других вариантах осуществления CDK7, CDK9, CDK12, CDK13 или CDK18 сверхэкспрессируются, и указанная активность CDK7, CDK9, CDK12, CDK13 или CDK18 является повышенной и/или неподходящей.

Согласно ещё одному варианту осуществления указанный фумарат соединения по формуле (I), как ожидается, будет полезным для терапии пролиферативных заболеваний, таких как вирусные заболевания, грибковые заболевания, неврологические/нейродегенеративные расстройства, аутоиммунные заболевания, воспаление, артрит, антипролиферативные (например, ретинопатия), нейрональные, сердечно-сосудистые заболевания и алопеция.

Согласно еще одному варианту осуществления указанный фумарат соединения по формуле (I) является пригодным для указанного лечения различных видов рака, включая, но не ограничиваясь, карциному, включая рак молочной железы, печени, легкого, толстой кишки, почек, мочевого пузыря, включая мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, рак головы и шеи, щитовидной железы, пищевода, желудка, поджелудочной железы, яичников, желчного пузыря, шейки матки, предстательной железы и кожи, включая плоскоклеточную карциному; гемопоэтические опухоли лимфоидной линии, включая лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, В-клеточную лимфому, Т-клеточную лимфому, волосатоклеточный лейкоз, миелому, мантийноклеточную лимфому и лимфому Беркитта; гемопоэтические опухоли миелоидной линии, включая острые и хронические миелоидные лейкозы, миелодиспластический синдром и промиелоцитарный лейкоз; опухоли мезенхимального происхождения, включая фибросаркому и рабдомиосаркому; опухоли центральной и периферической нервной системы, включая астроцитому, нейробластому, глиому и шванному; и другие опухоли, включая семиному, меланому, остеосаркому, тератокарциному, кератоакантому, пигментную ксеродерму, фолликулярный рак щитовидной железы и саркому Капоши.

Согласно ещё одному варианту осуществления указанный субъект представляет собой млекопитающее, включая человека.

Согласно ещё одному варианту осуществления настоящего изобретения предложен фумарат соединения по формуле (I) для применения в качестве лекарственного средства.

Согласно ещё одному варианту осуществления в настоящем изобретении предложено указанное применение фумарата соединения по формуле (I) для указанного получения лекарственного средства.

Согласно ещё одному варианту осуществления настоящего изобретения предложен фумарат соединения по формуле (I) для применения при указанном лечении рака.

Согласно ещё одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к указанному применению фумарата соединения по формуле (I) для указанного получения лекарственного средства для указанного лечения заболеваний и/или расстройств, связанных с указанной aberrантной активностью селективных транскрипционных киназ CDK.

В ещё одном варианте осуществления настоящего изобретения предложено указанное применение фумарата соединения по формуле (I) для указанного получения лекарственного средства для указанного лечения рака.

5 Согласно ещё одному варианту осуществления настоящего изобретения предложен фумарат соединения по формуле (I) для применения в качестве лекарственного средства для лечения субъекта, страдающего заболеваниями и/или расстройствами, связанными с аберрантной активностью селективных транскрипционных киназ CDK.

10 Согласно ещё одному варианту осуществления настоящее изобретение включает введение указанному нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества фумарата соединения по формуле (I) вместе с одним или более дополнительными химиотерапевтическими агентами, независимо выбранными из антипролиферативных агентов, противораковых агентов, иммунодепрессантов и болеутоляющих агентов.

15 Способ(ы) лечения согласно настоящему изобретению включает введение пациенту (в частности, человеку), нуждающемуся в этом, безопасного и эффективного количества фумарата соединения по формуле (I).

В одном из вариантов осуществления в настоящем изобретении предложено указанное соединение, которое представляет собой (S, E)-N-(5-(3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил) фенил) пиридин-2-ил)-4-морфолинобут-2-енамид, или его фармацевтически приемлемая соль.

20 В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложена указанная фармацевтическая композиция, содержащая (S, E)-N-(5-(3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил) фенил) пиридин-2-ил) -4-морфолинобут-2-енамид и фармацевтически приемлемый носитель или наполнитель.

#### Комбинированная терапия

25 В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложены способы комбинированной терапии указанным фумаратом соединения по формуле (I) или его сокристаллом с химиотерапевтическим агентом, терапевтическим антителом и/или лучевой терапией, например, для обеспечения синергетического или аддитивного терапевтического эффекта при указанном лечении заболеваний, расстройств и состояний, таких как рак. В  
30 некоторых вариантах осуществления указанный химиотерапевтический агент выбран из указанной группы, состоящей из митотических ингибиторов, алкилирующих агентов, антиметаболитов, интеркалирующих антибиотиков, ингибиторов фактора роста, ингибиторов

клеточного цикла, ферментов, ингибиторов топоизомеразы, модификаторов биологического отклика, антигормонов, ингибиторов ангиогенеза и антиандрогенов.

Например, дополнительный терапевтический агент может содержать алкилирующий агент, такой как хлорамбуцил, циклофосфамид, цисплатин; митотический ингибитор, такой как доцетаксел или паклитаксел; антиметаболит, такой как 5-фторурацил, цитарабин, метотрексат или пеметрексед; противоопухолевый антибиотик, такой как даунорубицин или доксорубицин; кортикостероид, такой как преднизон или метилпреднизолон; ингибитор BCL-2, такой как венетоклакс; или иммунотерапевтическое соединение, такое как ниволумаб, пембролизумаб, пидилизумаб, авелумаб, BMS 936559 или MPDL3280A, или их комбинацию. В одном из вариантов осуществления указанное иммунотерапевтическое соединение содержит Т-клетки с химерными антигенными рецепторами (CAR-T-клетки, CAR - Chimeric Antigen Receptor).

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения указанный дополнительный терапевтический агент представляет собой доцетаксел. Доцетаксел представляет собой такой тип химиотерапевтического агента, который известен как антимицротубулиновый агент. Доцетаксел применяют для лечения различных видов рака, таких как метастатический рак предстательной железы. Лечение доцетакселем часто включает внутривенное введение и премедикацию кортикостероидом, таким как преднизон. Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения указанным дополнительным терапевтическим агентом является венетоклакс, который представляет собой ингибитор BCL-2, способный индуцировать апоптоз в раковых клетках. Венетоклакс обычно вводят перорально.

В некоторых вариантах осуществления фуемарат соединения по формуле (I) или его сокристалл может быть применён в комбинации с одним или более химиотерапевтическими агентами, такими как эрлотиниб, бортезомиб, дисульфирам, галлат эпигаллокатехина, салиноспирамид А, карфилзомиб, I7-AAG (гелданамицин), радицикол, лактатдегидрогеназа А (LDH-A), фулвестрант, сунитиниб, летрозол, иматиниба мезилат, фмасунат (ваталаниб), оксалиплатин, 5-FET (5-фторурацил), лейковорин, рапамицин, лапатиниб, лонафамиб, сорафениб, гефитиниб, антиметаболиты, такие как метотрексат и 5-фторурацил (5-FU); таксоиды, например, паклитаксел, ABRAXANE® (свободный от кремофора), альбуминсодержащие наноконструкции паклитаксела (American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Ill.) и доцетаксел; хлорамбуцил; гемцитабин; 6-тиогуанин; меркаптопурин; метотрексат; препараты платины, такие как цисплатин и карбоплатин; ретиноиды, такие как

ретиноевая кислота, и любые фармацевтически приемлемые соли, кислоты и производные любого из вышеуказанных.

5 В некоторых вариантах осуществления фумарат соединения по формуле (I) или его сокристалл могут быть использованы в комбинации с одним или более дополнительными фармацевтическими агентами, такими как химиотерапевтические средства, противовоспалительные агенты, стероиды, иммунодепрессанты, иммуноонкологические препараты, ингибиторы метаболизма и ферментов, ингибиторы хемокиновых рецепторов и ингибиторы фосфатазы, а также таргетными видами терапии для лечения заболеваний, расстройств или состояний, таких как рак.

10 В некоторых вариантах осуществления фумарат соединения по формуле (I) или его сокристалл, описанные в настоящем документе, можно применять в комбинированной терапии с одним или более ингибиторами киназ для лечения рака. Иллюстративные примеры ингибиторов киназы включают иматиниб, барицитиниб, гефитиниб, эрлотиниб, сорафениб, дазатиниб, сунитиниб, лапатиниб, нилотиниб, пирфенидон, пазопаниб, кризотиниб, 15 вемурафениб, вандетаниб, руксолитиниб, акситиниб, бозутиниб, регорафениб, тофацитиниб, кабозантиниб, понатиниб, траметиниб, дабрафениб, афатиниб, ибрутиниб, церитиниб, иделалисиб, нинтеданиб, палбоциклиб, ленватиниб, кобиметиниб, абемациклиб, акалабрутиниб, алектиниб, биниметиниб, бригатиниб, энкорафениб, эрдафитиниб, эверолимус, фостаматиниб, гилтеритиниб, ларотректиниб, лорлатиниб, нетарсудил, 20 осимертиниб, пемигатиниб, пексидартиниб, рибоциклиб, темсиролимус, XL-092, XL-147, XL-765, XL-499 и XL-880.

В некоторых вариантах осуществления фумарат соединения по формуле (I) или его сокристалл можно применять в комбинации с ингибитором HSP90, белка теплового шока 90 (например, XL888), модуляторами X-рецептора печени (LXR, liver X receptor), модуляторами 25 ретиноидного орфанного рецептора гамма (ROR $\gamma$ , retinoid-related orphan receptor gamma), ингибиторами контрольных точек, такими как ингибитор киназы CK1 или ингибитор киназы аСК1 $\alpha$ , ингибитором сигнального пути Wnt (например, SST-215) или ингибитором минералокортикоидного рецептора (например, эзаксеренон), ингибиторами XL-888 или поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (ПАРП, PARP), такими как олапариб, рукапариб, нирапариб, 30 талазопариб для лечения рака.

В некоторых вариантах осуществления для лечения рака фумарата соединения по формуле (I) или его сокристалл, как описано в настоящем документе, можно применять в комбинации с ингибиторами иммунных контрольных точек, например, ингибиторами PD-1

или ингибиторами PD-L1, например, моноклональным антителом против PD-1 или моноклональным антителом против PD-L1, например, ниволумабом (Opdivo), пембролизумабом (Keytruda, МК-3475), атезолизумабом, авелумабом, цемиплимабом, спартализумабом, камрелизумабом, цетрелимабом, торипалимабом, синтилимабом, 5 АВ122, JTX-4014, BGB-108, BCD-100, BAT1306, LZM009, АК105, HLX10 и TSR-042, AMP-224, AMP-514, PDR001, дурвалумабом, пидилизумабом (Imfinzi®, СТ-011), СК-301, BMS 936559 и MPDL3280A. В некоторых вариантах осуществления указанное моноклональное антитело к PD-1 представляет собой ниволумаб, пембролизумаб, пидилизумаб, PDR001, MGA012, PDR001, АВ122 или AMP-224. Согласно некоторым вариантам осуществления 10 указанное моноклональное антитело против PD-1 представляет собой ниволумаб или пембролизумаб. Согласно некоторым вариантам осуществления указанное антитело против PD-1 представляет собой пембролизумаб. Согласно некоторым вариантам осуществления указанное антитело против PD-1 представляет собой ниволумаб.

В некоторых вариантах осуществления для лечения рака фумарат соединения по 15 формуле (I) или его сокристалл, описанные в настоящем документе, могут быть применены в комбинации с ингибиторами PD-L1. Антитела, связывающиеся с PD-L1 человека, включают атезолизумаб, авелумаб, дурвалумаб, тислелизумаб, BMS-935559, MEDI4736, FAZ053, KN035, CS-1001, СBT-502, A167, STI-A101, СК-301, BGB-A333, MSB-2311, HLX20, KN035, AUNP12, СА-170, BMS-986189 и LY3300054. В некоторых вариантах осуществления указанное 20 моноклональное антитело к PD-L1 представляет собой BMS-935559, MEDI4736, MPDL3280A или MSB0010718C. В некоторых вариантах осуществления указанное моноклональное антитело к PD-L1 представляет собой атезолизумаб, авелумаб, дурвалумаб.

В некоторых вариантах осуществления для лечения рака фумарат соединения по формуле (I) или его сокристалл, как описано в настоящем документе, можно применять в 25 комбинации с ингибиторами CTLA-4, например, антителом к CTLA-4, например, ипилимумабом (Ервой®), тремелимумабом и AGEN1884; и ингибиторами фосфатидилсерина, например, бавитуксимабом (PGN401); антителами к цитокинам (IL-10, TGF- $\beta$  и т.п.); другими противораковыми агентами, такими как цемиплимаб. В некоторых вариантах осуществления указанный ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор 30 PD-L1 и CTLA-4, например, биспецифическое антитело к PD-L1/CTLA-4 или биспецифическое антитело к PD-1/CTLA-4. Биспецифические антитела, которые связываются с PD-L1 и CTLA-4, включают АК104.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предложена композиция, содержащая фумарат соединения по формуле (I) или его сокристалл в комбинации с другими терапевтическими агентами и фармацевтически приемлемым носителем. Указанный фумарат соединения по формуле (I) или его сокристалл можно вводить в комбинации с одним или более из других терапевтических агентов (предпочтительно с одним или двумя, более предпочтительно с одним): (1) для дополнения и/или усиления профилактической и/или терапевтической эффективности указанного профилактического и/или терапевтического действия соединения согласно настоящему изобретению, (2) для модуляции фармакодинамики, улучшения абсорбции или снижения дозы указанного профилактического и/или терапевтического соединения согласно настоящему изобретению, и/или (3) для уменьшения или облегчения побочных эффектов указанного профилактического и/или терапевтического соединения согласно настоящему изобретению. В контексте настоящего описания указанная фраза «совместное введение» относится к любой форме введения двух или более различных терапевтических соединений, так что второе указанное соединение вводят в то время, как ранее введённое указанное терапевтическое соединение всё ещё эффективно в организме (например, два указанных соединения одновременно эффективны у пациента, что может включать синергетические эффекты двух соединений).

Например, различные указанные терапевтические соединения могут быть введены либо в одном и том же указанном составе, либо в отдельном составе, либо одновременно или последовательно. В некоторых вариантах осуществления различные указанные терапевтические соединения могут быть введены в течение одного часа, 12 часов, 24 часов, 36 часов, 48 часов, 72 часов, или недели друг после друга. Таким образом, индивидуум, который получает такое лечение, может извлечь пользу из комбинированного эффекта различных терапевтических соединений. Соответствующие указанные соединения могут быть введены одним и тем же или различными путями и одним и тем же или различными способами. В некоторых вариантах осуществления изобретения другие указанные терапевтические соединения можно вводить в течение одного часа, 12 часов, 24 часов, 36 часов, 48 часов, 72 часов или недели до или после введения фумарата соединения по формуле (I) или его сокристалла. В некоторых вариантах осуществления другие указанные терапевтические соединения можно вводить в течение от 0,5 до 24 часов до или после введения фумарата соединения по формуле (I) или его сокристалла. В некоторых вариантах осуществления другие указанные терапевтические соединения можно вводить в течение от 0,5 до 72 часов до или

после введения соединения фумарата соединения по формуле (I) или его сокристалла. В некоторых вариантах осуществления изобретения другие указанные терапевтические соединения можно вводить в течение 2 часов до или после введения фумарата соединения по формуле (I) или его сокристалла.

5 Сопутствующее лекарственное средство, содержащее соединение согласно настоящему изобретению, и другой лекарственный препарат могут быть введены в виде комбинированного препарата, в котором оба компонента содержатся в одном составе, или могут быть введены в виде отдельных составов. Указанное введение в виде отдельных составов включает  
10 одновременное введение и/или введение составов, разделенное некоторыми временными интервалами. В случае указанного введения с определенными временными интервалами сначала может быть введено соединение согласно настоящему изобретению, затем может быть введено другое лекарственное средство, или другое лекарственное средство может быть введено первым, а за ним вводят соединение согласно настоящему изобретению, при условии,  
15 что оба соединения одновременно активны у пациента по меньшей мере часть времени в течение совместной терапии. Указанное введение соответствующих указанных лекарственных средств может быть осуществлено одним и тем же или разными путями и одним и тем же или разными способами.

Указанная доза другого лекарственного средства может быть правильно выбрана на основании дозы, которая была клинически использована, или может представлять собой  
20 уменьшенную дозу, которая является эффективной при введении в комбинации с соединением согласно настоящему изобретению. Соотношение компонентов при объединении соединения согласно настоящему изобретению и другого указанного лекарственного средства может быть надлежащим образом выбрано в соответствии с возрастом и массой тела субъекта, которому  
25 проводят введение, со способом введения, временем введения, расстройством, подлежащим лечению, симптомами, и их комбинацией. Например, другое указанное лекарственное средство может быть использовано в количестве от примерно 0,01 до примерно 100 частей по массе относительно 1 части по массе соединения согласно настоящему изобретению. Другое  
30 указанное лекарственное средство может представлять собой комбинацию двух или более видов произвольных лекарственных средств в надлежащей пропорции. Другое указанное лекарственное средство, которое дополняет и/или усиливает указанную профилактическую и/или терапевтическую эффективность соединения согласно настоящему изобретению, включает не только те, которые уже были открыты, но и те, которые будут открыты в будущем, на основе вышеуказанного механизма.

В некоторых вариантах осуществления фумарат соединения по формуле (I) по настоящему изобретению или его сокристалл можно применять совместно с нехимическими способами лечения рака. В некоторых вариантах осуществления указанный фумарат соединения по формуле (I) или его сокристалл можно применять совместно с нехимическими способами лечения рака. В некоторых вариантах осуществления указанный фумарат соединения по формуле (I) или его сокристалл можно применять совместно с лучевой терапией. В некоторых вариантах осуществления указанный фумарат соединения по формуле (I) или его сокристалл можно применять совместно с хирургией, с термоабляцией, с фокусированной ультразвуковой терапией, с криотерапией или с любой их комбинацией.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В настоящем изобретении предложены способы указанного получения фумарата соединения по формуле (I) в соответствии с указанными процедурами, описанными в следующих примерах, с использованием соответствующих материалов. Специалистам в данной области будет понятно, что для получения этих соединений могут быть использованы известные варианты указанных условий и процессов следующих препаративных методов. Кроме того, используя подробно описанные указанные процедуры, специалист в данной области может получить дополнительные соединения согласно настоящему изобретению.

#### Аналитические методы

20 Порошковая рентгеновская дифракция:

Дифрактограммы порошковой рентгеновской дифракции собирали на дифрактометре X'Pert<sup>3</sup> PRO MPD с использованием излучения Cu K<sub>α</sub> (45 кВ, 40 мА).

Подробная информация о сборе данных приведена ниже:

Параметры порошковой рентгеновской дифракции

Прибор	PANalytical
Модель	Дифрактометр X'PERT <sup>3</sup> PRO MPD (Режим передачи)
Длина волны рентгеновского излучения	Cu, k <sub>α</sub> K <sub>α1</sub> (Å): 1.540598 Коэффициент интенсивности K <sub>α2</sub> /K <sub>α1</sub> : 0,50
Настройки рентгеновской трубки	45 кВ, 40 мА
Щель расходимости	Фиксированная 1/2°

Режим сканирования	Непрерывный
Диапазон сканирования (° 2тета)	3° - 40°
Скорость сканирования [°/мин]	1,2
Размер шага (° 2тета)	0,017
Время анализа (с)	2078 s
Температура:	25 °С (температура окружающей среды)

### ВЭЖХ

Анализ чистоты проводили на системе Agilent серии HP1100, оснащенной диодным матричным детектором, и с использованием программного обеспечения ChemStation vB.04.03 методом, подробно описанным ниже.

5

### Параметры ВЭЖХ

Параметр	Значение	
Тип метода	Обращеннофазная с градиентным элюированием	
Приготовление образца	Растворитель, ацетонитрил/Н <sub>2</sub> О (55:45 об./об.)	
Колонка	Sunfire C18, 250 × 4,6 мм, 5 мкм	
Температура колонки	45°С	
Объем инъекции	10 мкл	
Длина волны детектора, полоса пропускания	УФ при 210 нм	
Скорость потока	1,0 мл/мин	
Подвижная фаза А:	10 мМ КН <sub>2</sub> РО <sub>4</sub> в Н <sub>2</sub> О (рН 6,20)	
Подвижная фаза В:	Ацетонитрил	
Программа градиента	<b>Время (мин)</b>	<b>% подвижной фазы А</b>
	0,0	65
	3,0	65

Параметр	Значение	
	30,0	40
	55,0	20
	65,0	20
	66,0	65
	75,0	65

#### Термогравиметрический анализ и дифференциальная сканирующая калориметрия:

Данные термогравиметрического анализа (ТГА) собирали с использованием TGA Q5000 от TA Instruments. Дифференциальную сканирующую калориметрию (ДСК) проводили с использованием Q2000 DSC от TA Instruments. Параметры анализа представлены ниже.

5

#### Параметры ТГА и ДСК

Параметры	ТГА	ДСК
Метод:	Быстрое линейное нагревание/охлаждение	Быстрое линейное нагревание/охлаждение
Тигель	Платина, открытый	Алюминиевая чашка, запрессованная
Температура:	Комнатная температура - целевая температура	25 °С - целевая температура
Скорость линейного нагревания	10 °С/мин	10 °С/мин
Продувочный газ	N <sub>2</sub>	N <sub>2</sub>

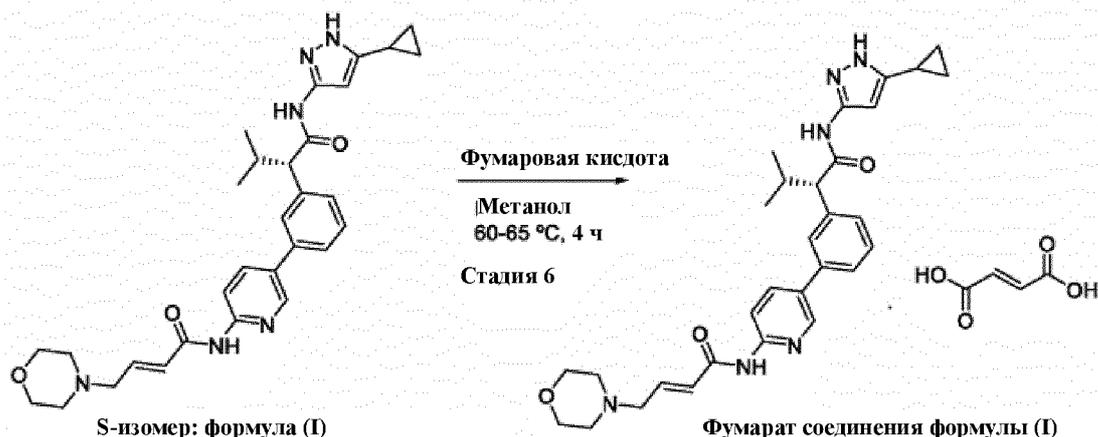
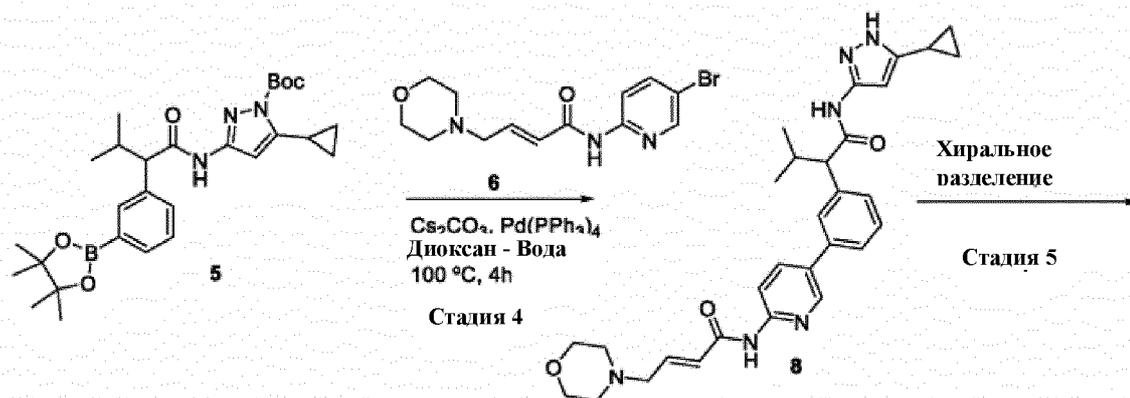
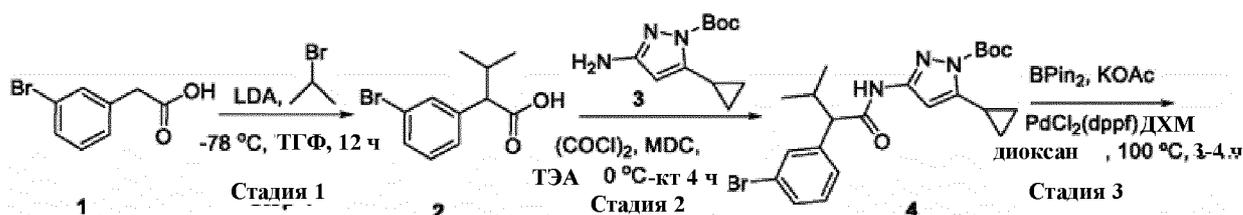
10 Было обнаружено, что указанное соединение по формуле (I) является аморфным. При получении соединения по формуле (I) для окончательной очистки требовались длительные процедуры колоночной хроматографии, что обуславливало чрезмерные неудобства для получения желаемого выхода указанного соединения, поскольку примеси элюировались близко к продукту, и требовалась многократная очистка смешанных фракций.

С целью получения лучшего выхода и во избежание длительной очистки на колонке на конечной стадии получения соединения по формуле (I) авторы изобретения провели несколько проб для кристаллизации/осаждения указанного конечного соединения по формуле (I) с использованием различных систем растворителей, однако ни один из способов не был

успешным. Даже способы скрининга солей с использованием различных кислот, таких как лимонная кислота, янтарная кислота, винная кислота и т. д., с различными смесями растворителей, таких как этанол, метанол, изопропиловый спирт, диметилсульфоксид (ДМСО), диметилформамид (ДМФА) и т. д., и диапазонами температур не привели к  
5 получению какого-либо представляющего интерес выхода с лучшей чистотой. Позднее было неожиданно обнаружено, что фумарат соединения по формуле (I) является по своей природе кристаллическим, с превосходной чистотой.

Кроме того, фумарат соединения по формуле (I) имеет непредвиденные преимущества по сравнению с другими солями/сокристаллами соединения по формуле (I) в различных  
10 желаемых свойствах, таких как фильтруемость, гигроскопичность, чистота и стабильность. Кроме того, только указанный фумарат соединения по формуле (I) имел кристаллическую форму. Такой кристаллический материал не был получен с солями/сокристаллами других указанных кислот при их добавлении.

#### **Пример 1: Получение фумарата соединения по формуле (I)**



### Стадия 1: Синтез 2-(3-бромфенил)-3-метилбутановой кислоты

2M LDA (диизопропиламид лития, 698 мл, 1,38 моль) добавляли к раствору 2-(3-бромфенил) уксусной кислоты (150 г, 0,69 моль) в ТГФ (тетрагидрофуран, 700 мл) при  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  в течение 30 мин. Указанную реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  с последующим добавлением по каплям изопропилбромид (255 г, 2,07 моль) в течение 30 мин. при  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ . Указанную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Указанную реакционную смесь гасили с помощью 1N HCl (pH 2) и продукт подвергали экстракции этилацетатом (500 мл x 3). Объединенный органический слой промывали водой, затем соевым раствором, сушили и концентрировали при пониженном давлении с

получением указанного в заголовке неочищенного соединения, которое очищали с помощью колонки с диоксидом кремния, элюируя с помощью 0-10% этилацетат-гексановой смеси с получением указанного в заголовке **Соединения 2** (150 г, выход 83%). ЖХМС:  $m/z = 254,80$  (M-2H)<sup>-</sup>

5

### **Стадия 2: Синтез трет-бутил-3-(2-(3-бромфенил)-3-метилбутанамидо)-5-циклопропил-1Н-пиразол-1-карбоксилата**

2-(3-бромфенил)-3-метилбутановую кислоту (70 г, 0,027 моль) растворяли в сухом ДХМ (дихлорметан, 500 мл) и по каплям добавляли оксалилхлорид (68 мл, 0,78 моль) при 0 °С, после чего добавляли каталитическое количество ДМФА (диметилформамид, 0,8 мл) и выдерживали реакцию смесь при той же температуре в течение 30 мин. Указанную реакцию смесь оставляли до достижения комнатной температуры и перемешивали в течение 4 ч. Указанный растворитель и избыток оксалилхлорида отгоняли под вакуумом. Полученный осадок повторно растворяли в ДХМ (250 мл) и медленно добавляли охлажденный раствор трет-бутил-3-амино-5-циклопропил-1Н-пиразол-1-карбоксилата (Соединение-3, 49 г, 0,218 моль) и ТЭА (триэтанолламин, 55 мл, 0,546 моль) в ТГФ (250 мл) при 0 °С в течение 30 мин. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов, затем концентрировали её при пониженном давлении, и осадок растворяли в ДХМ, промывали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> и соевым раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученное указанное неочищенное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 15%-ным этилацетат-гексаном, в результате чего получали указанное в заголовке **Соединение 4** (90 г, 71%) ЖХМС:  $m/z = 363,80$  (M-Вос<sub>+2</sub>).

### **Стадия 3: Синтез трет-бутил-5-циклопропил-3-(3-метил-2-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)бутанамидо)-1Н-пиразол-1-карбоксилата**

К дегазированному раствору трет-бутил-3-(2-(3-бромфенил)-3-метилбутанамидо)-5-циклопропил-1Н-пиразол-1-карбоксилата (90 г, 0,193 моль) и 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан)а (62 г, 0,251 моль) в 1,4-диоксане (500 мл) добавляли ацетат калия (37,80 г, 0,386 моль). Указанную реакцию смесь перемешивали в течение 10 мин. с дегазацией при комнатной температуре и добавляли комплекс PdCl<sub>2</sub>(dppf).DCM (1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II) хлорид дихлорметан, 12,5 г, 0,015 моль). Указанную реакцию смесь нагревали в течение 3-4 ч при 100 °С. Указанную

реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали на слое целита Celite<sup>®</sup>, и фильтрат упаривали с получением тёмно-коричневой жидкости. Полученный указанный сырой материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 20%-ным этилацетатом в гексане, в результате чего получали **Соединение 5** (90 г, 86%). ЖХМС:  $m/z = 410$  (M-Вос+1)+.

#### **Стадия 4: Синтез (E)-N-(5-(3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)-4-морфолинобут-2-енамида**

К дегазированному раствору трет-бутил-5-циклопропил-3-(3-метил-2-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)бутанамидо)-1H-пиразол-1-карбоксилата (10 г, 0,019 моль) и (E)-N-(5-бромпиридин-2-ил)-4-морфолинобут-2-енамида (7,7 г, 0,023 моль) в 1,4-диоксане (100 мл) и воде (40 мл) добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (14,5 г, 0,045 моль). Указанную реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин. с дегазацией и добавляли Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (тетраakis (трифенилфосфин) палладий, 1,1 г, 0,00095 моль). Указанную реакционную смесь нагревали в течение 4 ч при 100 °С в герметичной пробирке. Затем указанную реакционную смесь охлаждали и разбавляли солевым раствором. Полученный указанный водный слой отделяли и рекстрагировали этилацетатом. Указанный объединённый органический слой упаривали досуха и неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 10-15%-ным метанолом в ДХМ, с получением чистого **Соединения 8** (4,5 г, 44%). ЖХМС:  $m/z = 529,15$  (M+H)+; ВЭЖХ: 95,17%, время удержания: 6,34 мин.

#### **Стадия 5: Хиральное разделение**

Соединение (E)-N-(5-(3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)-4-морфолинобут-2-енамид разделяли с помощью колонки для хиральной препаративной ВЭЖХ (Способ: Колонка: ChiralPak IA (20 мм X 250 мм, 5 микрон), элюирование: изократическое (50:50), A=ACN, B=MeOH, поток: 20 мл/мин) с получением чистых S- и R-изомеров, которые представляют собой (S, E)-N-(5-(3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)-4-морфолинобут-2-енамид и (R, E)-N-(5-(3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)-4-морфолинобут-2-енамид, соответственно.

**S-изомер: (S, (E)-N-(5-(3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)-4-морфолинобут-2-енамид (Соединение по формуле (I))**

ПМР-спектроскопия (<sup>1</sup>H-ЯМР) (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц), спектр <sup>1</sup>H: δ м.д. 12,02 (s, 1H), 10,78 (s, 1H), 10,44 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,07-8,05 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,41-7,37 (m, 2H), 6,81-6,78 (m, 1H), 6,49 (d, 1H), 6,13 (s, 1H), 3,61-3,58 (m, 4H), 3,36-3,34 (m, 1H), 3,12 (d, 2H), 2,41-2,32 (m, 5H), 1,82-1,76 (m, 1H), 0,97 (d, 3H), 0,88-0,85 (m, 2H), 0,67 (d, 3H), 0,62-0,59 (m, 2H); примечание: s - синглет, d - дублет, m - мультиплет. ЖХМС: m/z = 529,15 (M+H)<sup>+</sup>; ВЭЖХ: 96,72%, время удержания: 6,39 мин; Хиральная ВЭЖХ: 97,68%, время удержания: 14.47

**R-изомер: (R, E)-N-(5-(3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)-4-морфолинобут-2-енамид**

10 ПМР-спектроскопия (<sup>1</sup>H-ЯМР) (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц), спектр <sup>1</sup>H: δ м.д. 12,02 (s, 1H), 10,78 (s, 1H), 10,44 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,07-8,04 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,41-7,37 (m, 2H), 6,81-6,78 (m, 1H), 6,50 (d, 1H), 6,14 (s, 1H), 3,61-3,58 (m, 4H), 3,36-3,34 (m, 1H), 3,12 (d, 2H), 2,40-2,39 (m, 5H), 1,82-1,76 (m, 1H), 0,97 (d, 3H), 0,88-0,85 (m, 2H), 0,67 (d, 3H), 0,62-0,60 (m, 2H); примечание: s - синглет, d - дублет, m - мультиплет. ЖХМС: m/z = 529,15 (M+H)<sup>+</sup>;  
15 ВЭЖХ: 96,24%, время удержания: 6,39 мин; Хиральная ВЭЖХ: 97,92%, время удержания: 8.80

**Стадия 6: Получение fumarата соединения по формуле (I)**

Неочищенное соединение по формуле (I) растворяли в метаноле (4 об.), раствор нагревали до 60-65 °С и к нему добавляли раствор fumarовой кислоты (1,1, например, fumarовую кислоту растворяли в метаноле, ~6 об./об. неочищенного соединения по формуле (I)). Указанную реакционную смесь перемешивали при 60-65 °С в течение 4 ч и охлаждали до комнатной температуры. Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Осадок фильтровали, промывали 2 об. % метанола и высушивали отсасыванием в течение 3 ч. Указанный материал дополнительно сушили при 45-50 °С в течение 4 часов под вакуумом,  
25 в результате чего получали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества белого цвета. Выход: 85%

**Пример 2: Способы скрининга полиморфов**

**A. Кристаллизация из смеси метанол/ацетон**

Указанный fumarат соединения по формуле (I) (200 мг) растворяли в смеси метанола и ацетона (15 мл: 15 мл) в стеклянной пробирке при комнатной температуре. Указанному  
30

раствору давали медленно выпариться при комнатной температуре и через 10 дней наблюдали кристаллы с получением твердой формы фумарата соединения по формуле (I).

#### В. Кристаллизация раствора

5 Указанный фумарат соединения по формуле (I) (15 мг) растворяли в растворителях (15 мл) (ацетон, этанол, ацетонитрил, изобутиленацетат, изопропилацетат, н-бутилацетат, н-гексан) в конической колбе. Указанный растворитель нагревали до температуры около точки кипения до образования прозрачного раствора. Указанному раствору давали выпариться при комнатной температуре. Указанные кристаллы получали через 10 дней с образованием кристаллической формы фумарата соединения по формуле (I).

#### 10 С. Кристаллизация антирастворителя

Указанный фумарат соединения по формуле (I) (10 мг) растворяли в растворителях (10 мл) (метилацетат, н-пропилацетат, н-бутилацетат, изопропилацетат, изобутилацетат, 1-бутанол и ацетонитрил) в конической колбе вблизи их точек кипения. После образования прозрачного раствора один из соответствующих антирастворителей (1 мл) (1,2-дихлорэтан, н-гексан и метилциклогексан) добавляли к указанному прозрачному раствору. Указанный раствор медленно выпаривали при комнатной температуре и получали кристаллы через 10 дней с образованием требуемых твердых форм фумарата соединения по формуле (I).

#### Д. Кристаллизация охлаждением

20 Указанный фумарат соединения по формуле (I) (10 мг) растворяли в растворителе (10 мл) (метилацетате, н-пропилацетате, 1-пентаноле, метаноле и метилциклогексане) в конической колбе при температуре около точки кипения соответствующего растворителя до образования указанного прозрачного раствора. Указанный раствор переносили на ледяную баню, выдерживали при 2-8 °С, а затем давали кристаллам расти. Затем указанный раствор фильтровали с получением твердых форм фумарата соединения по формуле (I).

#### 25 Е. Кристаллизация суспензии

Указанный фумарат соединения по формуле (I) (20 мг) добавляли к органическому растворителю (5 мл) (1,2-дихлорэтан, метилацетат, н-пропилацетат, ацетонитрил, изобутанол, 1-бутанол, 2-бутанол, 1-пропанол, н-бутилацетат, изобутилацетат, изопропилацетат, н-гексан) в стеклянной пробирке при комнатной температуре. Полученную суспензию перемешивали

при 200 об/мин в течение 24 ч. Через 24 часа суспензию фильтровали с получением требуемой твёрдой формы fumarата соединения по формуле (I).

### **Характеристика fumarата соединения по формуле (I)**

Указанные осадки, полученные, как описано в настоящем документе, были  
5 удостоверены как представляющие собой кристаллический fumarат соединения по формуле (I) с помощью следующих методов исследования: порошковой рентгеновской дифракции (XPRD), дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), термогравиметрического анализа (TGA), динамической сорбции паров (DVS) и исследований монокристаллической структуры.

#### 10 i. Рентгеновская кристаллография монокристаллов

Монокристалл fumarата соединения по формуле (I) отбирали под поляризационным микроскопом. Выбранный кристалл использовали для сбора данных на дифрактометре Bruker Карра Арех-II CCD при 100 К. Рентгеновский генератор работал при 40 кВ и 30 мА с использованием излучения Cu K $\alpha$  ( $\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$ ). Данные собирали с шириной сканирования  $\omega$   
15 в  $1,0^\circ$ . Для обработки указанных данных с последующими эмпирическими поправками на поглощение применяли различные модули в программном пакете Арех-II. Указанные структуры были решены прямыми методами с использованием пакета SHELXTL и уточнены с помощью метода наименьших квадратов в полноматричном приближении по  $F^2$  из того же пакета. Все неводородные атомы были уточнены в анизотропном приближении, а атомы  
20 водорода были уточнены с помощью модели "наездника". Структура была получена с использованием программы для визуализации и анализа кристаллических структур Mercury 3.1 и программы молекулярной визуализации PyMol.

Монокристаллы fumarата соединения формулы (I) дифрагировали рентгеновское излучение с разрешением выше  $1,5 \text{ \AA}$ , и набор данных дифракции с хорошей статистикой (таблица 2)  
25 собирали при комнатной температуре. Указанная структура была решена прямыми методами и уточнена с хорошей геометрией. В указанном исследовании была успешно установлена полная 3-мерная структура указанного соединения по формуле (I) и определена абсолютная конфигурация для одиночного хирального центра, присутствующего в соединении. Fumarат образует водородные связи с пиридиновым кольцом и прилегающим к нему амидом – NH и  
30 связывает 2 молекулы соединения такими взаимодействиями. Аналогично, он также образует водородные связи с атомом азота пиразольного кольца и прилегающей к нему амидной

группой – NH и устанавливает связующие контакты между двумя соседними молекулами соединения.

**Таблица 2. Структурные данные и параметры уточнения для фумарата соединения по формуле (I)**

<b>Характеристики кристалла</b>	<b>Параметры уточнения структуры</b>
Эмпирическая формула	$C_{34}H_{40}N_6O_7$
Молекулярная масса:	644,73
растворитель	Метанол: Ацетон (1:1)
Температура/К	100 К
Кристаллическая система	Моноклинная
Пространственная группа	P1211
a/Å	9,7757
b/Å	35,3419
c/Å	9,8641
$\alpha/^\circ$	90
$\beta/^\circ$	104,69
$\gamma/^\circ$	90,0
Объем/Å <sup>3</sup>	3296,56
Z	2

5 Исследование с помощью рентгеновской кристаллографии монокристаллов подтвердило структуру фумарата соединения по формуле (I). Это исследование подтвердило наличие молекулы фумаровой кислоты, связанной с указанным соединением по формуле (I) в виде сокристалла, а также выявило присутствие одной молекулы соединения по формуле (I) и одной молекулы фумаровой кислоты в асимметричной единице

10 (молярное соотношение 1:1). Измеренное расстояние водородной связи между атомами фумарата и атомами азота соединения по формуле (I) составляло от 2,6 до 2,9 Å, что является обычно наблюдаемым расстоянием для сокристалла. **ФИГ. 1.**

ii. Исследование методом порошковой рентгеновской дифракции

В одном из вариантов осуществления сокристалл соединения по формуле (I) и фумаровой кислоты продемонстрировал характерные пики Брэгга при значениях  $2\theta$  5,02, 9,99, 10,52, 11,93, 14,98, 18,71, 22,08, 22,51 и 24,03. Изображение, полученное при исследовании с помощью рентгеновской порошковой дифракции, показано **на фиг. 2**. Пики, полученные при исследовании с помощью рентгеновской порошковой дифракции, приведены в **таблице 1**.

iii. Дифференциальная сканирующая калориметрия

Дифференциальная сканирующая калориметрия (ДСК) сокристалла соединения по формуле (I) и фумаровой кислоты продемонстрировала эндотерму при 203,9 °C (пиковая температура) перед плавлением/разложением с началом при 200,2 °C (**фиг. 3**)

iv. Термогравиметрический анализ (ТГА)

Анализ ТГА сокристалла соединения по формуле (I) и фумаровой кислоты проводили на приборе TGA Q5000 от TA Instruments. Точную навеску (5-15 мг) образца загружали в платиновый тигель и нагревали со скоростью 10 °C/мин в диапазоне температур от 30 до 300 °C при продувке азотом (50 мл/мин.). Термограмма ТГА показала начало потери массы после 175 °C, что указывает на отсутствие адсорбированного растворителя/влаги. **ФИГ. 4**

**Оптическая и поляризационная микроскопия**

Указанные образцы порошка рассматривали под оптическим и поляризационным световым микроскопом (Nikon ECLIPSE, LV100POL, оснащенный температурным столиком Linkam THMSE 600 с блоком температурного контроля TMS94) при 100-кратном увеличении. Микрофотографии получали с помощью программного обеспечения для видеокamеры Media Cybernetics, а также Qcapture. Исследования с помощью оптической микроскопии сокристалла соединения по формуле (I) и фумаровой кислоты показали неправильную/пластинчатую форму кристаллов (**Фиг. 5A**), в то время как поляризационная световая микроскопия сокристалла соединения по формуле (I) и фумаровой кислоты показала наличие картины двойного лучепреломления, тем самым подтверждая его кристаллическую природу (**Фиг. 5B**).

**Пример 4: Стабильность сокристалла соединения по формуле (I) и фумаровой кислоты**

Рентгеновская дифракция при переменной температуре (VT-XRD)

Для получения диаграмм ПРД in situ в зависимости от влажности использовали камеру температуры и влажности фирмы Anton Paar (ТНС, Temperature-Humidity Chamber). Влажность создавалась с помощью генератора влажности RH-200, изготовленного фирмой VTI Inc., и переносилась потоком газообразного азота. Влажность и температуру контролировали с помощью датчика HygroClip производства Rotronic, расположенного рядом с образцом внутри камеры температуры и влажности ТНС. Диаграммы ПРД получали с помощью дифрактометра PANalytical X'Pert PRO MPD в симметричной геометрии (Брегга-Брентано на отражение). Изотермическая выдержка проводилась в течение 60 минут при заданной температуре. Скорость нагрева поддерживали на уровне 10 °С/мин. Для анализа VT-XRD использовали примерно 200 мг образца. Излучение Cu K $\alpha$  получали с использованием длинной острофокусной трубки, работающей при 45 кВ и 40 мА. Падающий пучок коллимировали с использованием никелевого фильтра, щели Соллера 0,02 рад., фиксированной маски падающего луча 11,6 мм, фиксированной антирассеивающей щели 0,76мм  $\frac{1}{2}^\circ$  и фиксированной щели расхождения 0,38мм  $\frac{1}{4}^\circ$ . Дифрагированный пучок коллимировали с использованием антирассеивающей щели 5 мм, щели Соллера 0,04 рад. Дифрактограммы получали с помощью сканирующего позиционно-чувствительного детектора (X'Celerator), расположенного на расстоянии 240 мм от образца. Данные собирали и анализировали с помощью программного обеспечения Data Collector версии 5.5.

Указанный fumarat соединения по формуле (I) подвергали воздействию различных температур, и было обнаружено, что он является физически стабильным. Анализ VT-XRD подтвердил, что сокристалл соединения по формуле (I) и fumarовой кислоты оставался стабильным, и превращение в твердую форму/фазовый переход не происходил даже в условиях более высоких температур. На основании этого наблюдения было установлено, что указанный fumarat соединения по формуле (I) является физически стабильным в различных температурных условиях. См. **Фиг. 6А**.

#### Рентгеновская дифракция при переменной относительной влажности (VH-XRD)

Температурную приставку ТТК450 фирмы Anton Paar использовали для получения диаграмм ПРД in situ в зависимости от температуры. Указанный образец нагревали с помощью резистивного нагревателя, расположенного непосредственно под держателем образца, и контролировали температуру с помощью платинового термодатчика сопротивления Platinum-100, расположенного в держателе образца. Указанный нагреватель питался и управлялся с помощью устройства контроля температуры Anton Paar TCU 100 (Temperature Control Unit),

сопряженного с системой сбора данных (Data Collector). Для анализа VH-XRD использовали примерно 200 мг образца.

Указанное соединение согласно настоящему изобретению подвергали воздействию условий различной влажности. Указанный образец, то есть фумарат соединения по формуле (I), подвергали воздействию относительной влажности (ОВ) от 40 % ОВ до 85 % ОВ с последующим циклом десорбции от 85 % до 40 % ОВ. Указанные образцы выдерживали в течение 1 часа на каждом уровне ОВ (как при сорбции, так и при десорбции). Характер дифрактограмм PXRD, собранный во время этого цикла адсорбции-десорбции, не показал каких-либо изменений в зависимости от воздействия различной относительной влажности. На основании этого наблюдения было подтверждено, что фумарат соединения по формуле (I) оставался физически стабильным в условиях различной относительной влажности. См. **Фиг. 6В**

Когда фумарат соединения по формуле (I) дополнительно подвергали воздействию следующих условий - 25 °C/ 60% ОВ и 40 °C/ 75% ОВ, в течение 6 месяцев, наблюдали, что фумарат соединения по формуле (I) оставался неизменным с точки зрения твердой формы и морфологии частиц даже через 6 месяцев в указанных условиях. См. **Фиг. 7**

#### Динамическая сорбция паров (DVS)

Указанное исследование поглощения влаги соединением согласно настоящему изобретению проводили с помощью прибора DVS (Q5000 SA, TA Instruments, Нью-Касл, Делавэр, США) при 25 °C для оценки указанной физической стабильности соединения согласно настоящему изобретению в отношении влаги или склонности к адсорбции влаги. Указанный прибор состоял из микровесов, размещенных внутри камеры с регулируемой температурой. Указанную влажность контролировали с помощью переключающих клапанов, которые контролируют поток сухого газа (азота) через камеру увлажнения. Инструмент был запрограммирован на сорбцию влаги от 40 до 90% ОВ с шагом 10% ОВ при 25 ± 0,1°C с использованием режима уравнивания. Указанный режим уравнивания был установлен на <0,01% от общего изменения массы в течение 10 мин. и с максимальным временем выдержки 60 мин. с последующей десорбцией от 90% ОВ с шагом 10% ОВ. Указанный режим уравнивания для десорбции был установлен на <0,01% от общего изменения массы в течение 10 мин. и с максимальным временем выдержки 60 мин.

Указанное увеличение массы/поглощение влаги фумарата соединения по формуле (I) возрастало с увеличением влажности и демонстрировало типичную S-образную

кривую. Примерно 0,646 вес.% влажности от массы фумарат соединения по формуле (I) набирал при 90% ОВ. Изотерма сорбции-десорбции ДСП (при 25 °С) сокристалла фумарата соединения по формуле (I) показана на **фиг. 8**

**Пример 5: Растворимость фумарата соединения по формуле (I)**

5           Равновесную растворимость соединения по формуле (I) в виде свободного основания и в виде фумарата соединения по формуле (I) измеряли в различных средах. В стеклянные флаконы, содержащие различные среды, добавляли избыточные количества соединения по формуле (I) и фумарата соединения по формуле (I). Эти флаконы выдерживали для встряхивания на водяной бане-шейкере при соответствующей температуре (25 °С для воды и 37 °С для буферов) при 200 об/мин. Полученные растворы фильтровали и анализировали с помощью ВЭЖХ. Результаты представлены ниже.

Среды	рН	Растворимость (мг/мл) ± SD (Standard deviation, стандартное отклонение)	
		Свободное основание соединения по формуле (I)	Фумарат соединения по формуле (I)
рН 2,8 Кислый фталатный буфер USP <sup>#</sup>	2,8	0,065 ± 0,004	0,114±0,017
рН 4,5 Ацетатный буфер USP <sup>#</sup>	4,5	0,07 ± 0,004	0,171 ± 0,001
рН 5,8 Фосфатный буфер USP <sup>#</sup>	5,8	0,002 ± 0,0001	0,014 ± 0,004
рН 6,8 Фосфатный буфер USP <sup>#</sup>	6,8	0,0005 ± 0,0002	0,014 ± 0,009
Вода очищенная <sup>**</sup>	-	0,0013 ± 0,0001	0,280 ± 0,004

<sup>#</sup> Растворимость, проведенная при 37°С, и данные через 24 часа; <sup>\*\*</sup>Растворимость, проведенная при 25°С, и данные через 24 часа. USP - United States Pharmacopeia, Фармакопея США.

**Включение посредством ссылок**

15           Все публикации и патенты, упомянутые в настоящей заявке, включены в настоящую заявку в полном объеме посредством ссылки, как если бы каждая отдельная публикация или патент была конкретно и по отдельности указана как включенная в настоящую заявку

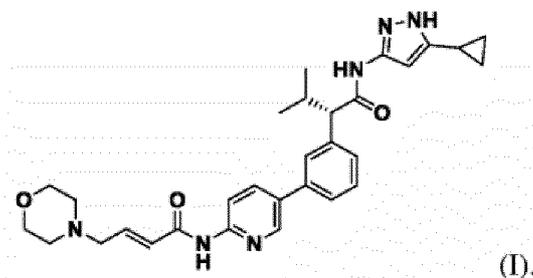
посредством ссылки. В случае противоречия сведения настоящей заявки, включая любые определения в настоящем документе, будут определяющими.

### **Эквиваленты**

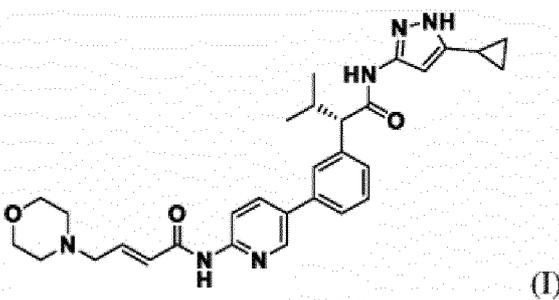
Хотя обсуждались конкретные варианты осуществления рассматриваемого изобретения, 5 приведённое выше описание является иллюстративным и не носит ограничительного характера. Многие вариации настоящего изобретения станут очевидными для специалистов в данной области после рассмотрения настоящего описания и формулы изобретения, приведённой ниже. Полный объём изобретения должен быть определён со ссылкой на прилагаемую формулу изобретения вместе с полным объёмом эквивалентов и описанием 10 вместе с такими вариациями.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соль, которая представляет собой соль фумаровой кислоты соединения по формуле (I):



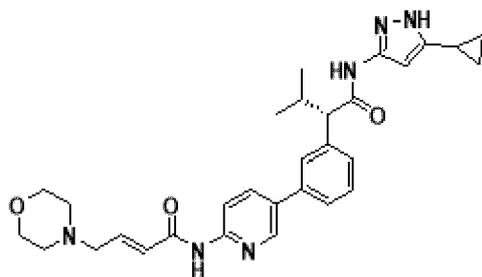
2. Указанная соль по п. 1, отличающаяся тем, что указанная соль является кристаллической.
3. Указанная соль по п. 2, имеющая Форму 1.
4. Сокристалл соединения по формуле (I):



5. Указанный сокристалл по п. 4, отличающийся тем, что молярное соотношение соединения по формуле (I) к фумаровой кислоте составляет 1:1.
6. Указанный сокристалл по п. 4 или 5, характеризующийся дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции, содержащей по меньшей мере один пик при углах  $2\theta$  примерно  $15,0 \pm 0,2$ .
7. Указанный сокристалл по любому из пп. 4-5, характеризующийся дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции, содержащей по меньшей мере один пик при углах  $2\theta$ , выбранных из значений примерно:  $5,0 \pm 0,2$ ,  $10,0 \pm 0,2$ ,  $10,5 \pm 0,2$ ,  $15,0 \pm 0,2$ ,  $18,7 \pm 0,2$  и  $19,8 \pm 0,2$ .

8. Указанный сокристалл по любому из пп. 4-5, характеризующийся дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции, содержащей по меньшей мере два пика при углах  $2\theta$ , выбранных из значений примерно:  $5,0 \pm 0,2$ ,  $10,0 \pm 0,2$ ,  $10,5 \pm 0,2$ ,  $15,0 \pm 0,2$ ,  $18,7 \pm 0,2$  и  $19,8 \pm 0,2$ .
- 5 9. Указанный сокристалл по любому из пп. 4-5, характеризующийся дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции, содержащей по меньшей мере три пика при углах  $2\theta$ , выбранных из значений примерно:  $5,0 \pm 0,2$ ,  $10,0 \pm 0,2$ ,  $10,5 \pm 0,2$ ,  $15,0 \pm 0,2$ ,  $18,7 \pm 0,2$  и  $19,8 \pm 0,2$ .
- 10 10. Указанный сокристалл по любому из пп. 4-5, характеризующийся дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции, содержащей пики при углах  $2\theta$  примерно:  $5,0 \pm 0,2$ ,  $10,0 \pm 0,2$ ,  $10,5 \pm 0,2$ ,  $15,0 \pm 0,2$ ,  $18,7 \pm 0,2$  и  $19,8 \pm 0,2$ .
- 15 11. Указанный сокристалл по любому из пп. 4-5, характеризующийся дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции, содержащей по меньшей мере четыре пика при углах  $2\theta$ , выбранных из значений примерно:  $5,0 \pm 0,2$ ,  $10,0 \pm 0,2$ ,  $10,5 \pm 0,2$ ,  $15,0 \pm 0,2$ ,  $18,7 \pm 0,2$ ,  $19,8 \pm 0,2$ ,  $20,0 \pm 0,2$ ,  $22,0 \pm 0,2$  и  $22,5 \pm 0,2$ .
- 20 12. Указанный сокристалл по любому из пп. 4-5, характеризующийся дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции, содержащей пики при углах  $2\theta$  примерно:  $5,0 \pm 0,2$ ,  $10,0 \pm 0,2$ ,  $10,5 \pm 0,2$ ,  $15,0 \pm 0,2$ ,  $18,7 \pm 0,2$ ,  $19,8 \pm 0,2$ ,  $20,0 \pm 0,2$ ,  $22,0 \pm 0,2$  и  $22,5 \pm 0,2$ .
- 25 13. Указанный сокристалл по любому из пп. 4-5, характеризующийся дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции, содержащей пики при углах  $2\theta$  примерно:  $5,0 \pm 0,2$ ,  $10,0 \pm 0,2$ ,  $10,5 \pm 0,2$ ,  $12,0 \pm 0,2$ ,  $14,8 \pm 0,2$ ,  $15,0 \pm 0,2$ ,  $15,6 \pm 0,2$ ,  $17,6 \pm 0,2$ ,  $18,7 \pm 0,2$ ,  $19,8 \pm 0,2$ ,  $20,0 \pm 0,2$ ,  $20,1 \pm 0,2$ ,  $21,2 \pm 0,2$ ,  $22,0 \pm 0,2$ ,  $22,5 \pm 0,2$ ,  $23,4 \pm 0,2$ ,  $24,0 \pm 0,2$ ,  $25,0 \pm 0,2$ ,  $26,1 \pm 0,2$ ,  $26,8 \pm 0,2$ ,  $27,4 \pm 0,2$  и  $36,6 \pm 0,2$ .
14. Указанный сокристалл по любому из пп. 4-13, характеризующийся по существу такой рентгенограммой, как показано **на фиг. 2**.
15. Указанный сокристалл по любому из пп. 4-14, имеющий эндотермический переход при температуре от примерно  $195^\circ\text{C}$  до примерно  $210^\circ\text{C}$ , при измерении с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии.

16. Указанный сокристалл по любому из пп. 4-15, имеющий эндотермический переход при температуре, выбранной из значений от 195 °С до примерно 205 °С, от примерно 198 °С до примерно 205 °С и от примерно 199 °С до примерно 204 °С, при измерении с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии.
- 5 17. Указанный сокристалл по п. 15 или п. 16, отличающийся тем, что эндотермический переход осуществляется при 203 °С ±3 °С.
18. Указанный сокристалл по любому из пп. 4-17, имеющий показатели термогравиметрического анализа по существу такие, как показано **на фиг. 4.**
19. Указанный сокристалл по любому из пп. 4-18, имеющий показатели динамической сорбции паров по существу такие, как показано **на фиг. 8.**
- 10 20. Способ получения fumarate соединения по формуле (I), включающий:
- а) добавление fumaric кислоты к смеси, содержащей указанное соединение по формуле (I):



(I) и растворитель; и

- 15 б) получение указанного fumarate соединения по формуле (I) из смеси.
21. Указанный способ по п. 20, отличающийся тем, что указанная смесь содержит раствор указанного соединения по формуле (I).
22. Указанный способ по любому из пп. 20-21, отличающийся тем, что указанную fumaric кислоту растворяют в растворителе.
- 20 23. Указанный способ по любому из пп. 20-22, отличающийся тем, что указанный растворитель представляет собой метанол, ацетонитрил, ацетон, анизол, дихлорметан, дихлорэтан, этанол, метилацетат, н-пропилацетат, изопропиловый спирт, изопропилацетат, пропанол, бутанол, пентанол, н-бутилацетат, изобутилацетат, изобутиленацетат, метилциклогексан, метил-трет-бутиловый эфир,
- 25 н-гексан, н-гептан, тетрагидрофуран или воду или любые их смеси.

24. Указанный способ по п. 20, отличающийся тем, что получение указанного fumarата соединения по формуле (I) включает:

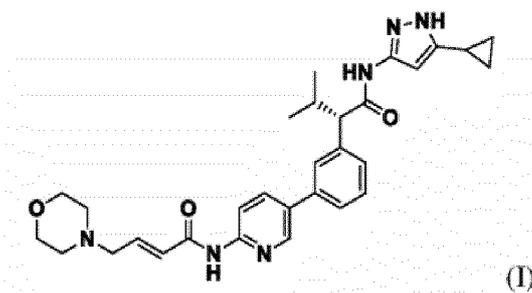
- i. перемешивание указанной смеси, содержащей указанное соединение по формуле (I) и fumarовую кислоту;
- 5 ii. охлаждение указанной смеси до температуры окружающей среды с образованием суспензии;
- iii. выделение указанного fumarата соединения по формуле (I) из указанной суспензии.

25. Указанный способ по п. 24, отличающийся тем, что выделение указанного fumarата соединения по формуле (I) включает фильтрацию указанного fumarата соединения по формуле (I) из указанной смеси.

26. Указанный способ по любому из пп. 20-25, отличающийся тем, что fumarат соединения по формуле (I) находится в по существу чистой форме.

27. Указанный способ по любому из пп. 20-26, отличающийся тем, что указанная чистота fumarата соединения по формуле (I) выбрана из значений примерно 90%, примерно 91%, примерно 92%, примерно 93%, примерно 94%, примерно 95%, примерно 96%, примерно 97%, примерно 98% и примерно 99%.

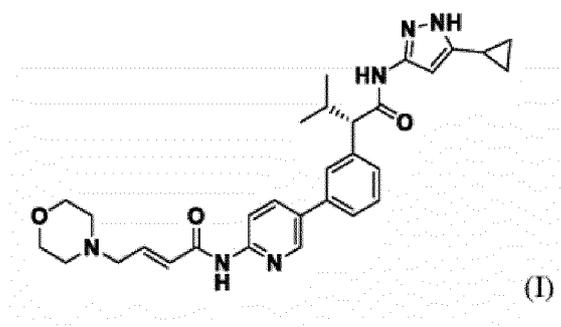
28. Способ получения кристаллического fumarата соединения по формуле (I) или сокристалла соединения по формуле (I) и fumarовой кислоты, включающий:



20

- a) при необходимости нагревание смеси, содержащей указанный fumarат соединения по формуле (I) и растворитель; и
- b) кристаллизацию указанного fumarата соединения по формуле (I) из указанной смеси.

29. Указанный способ по п. 28, отличающийся тем, что смесь представляет собой раствор указанного fumarата соединения по формуле (I), растворенного в растворителе.
- 5 30. Указанный способ по п. 28 или 29, отличающийся тем, что указанный растворитель выбран из метанола, этанола, анизола, изопропанола, бутанола, 1,2-диметоксиэтанола, 2-метоксиэтанола, 2-этоксиэтанола, этиленгликоля, тетрагидрофурана, диэтилового эфира, 1,4-диоксана, диизопропилового эфира, метил-трет-бутилового эфира, ацетона, метилизобутилкетона, диметилформамида, диметилацетамида, диметилсульфоксида, этилацетата, изопропилацетата, 10 хлороформа, дихлорметана, ацетонитрила, бензола, толуола и ксилола, или любой их комбинации.
- 15 31. Указанный способ по любому из пп. 28-30, отличающийся тем, что указанная стадия кристаллизации указанного fumarата соединения по формуле (I) из указанной смеси включает обеспечение испарения указанного растворителя при температуре окружающей среды, в результате чего указанный сокристалл выпадает в осадок из раствора.
- 20 32. Указанный способ по любому из пп. 28-30, отличающийся тем, что указанная стадия кристаллизации указанного fumarата соединения по формуле (I) из указанной смеси включает охлаждение смеси до температуры окружающей среды или ниже, что приводит к осаждению сокристалла.
33. Способ получения кристаллического fumarата соединения по формуле (I) или сокристалла указанного соединения по формуле (I) и fumarовой кислоты, включающий:

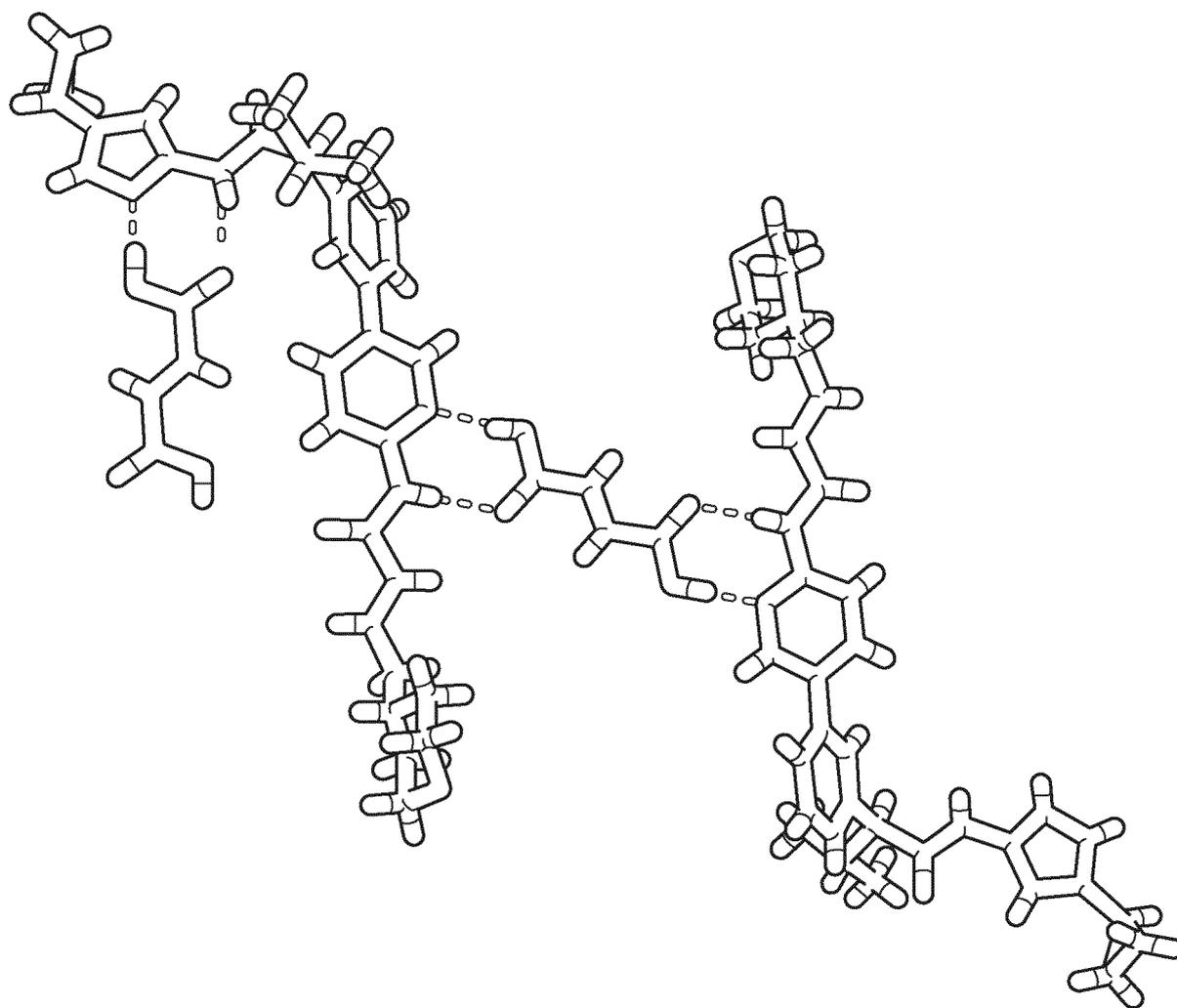


- a) добавление антирастворителя к смеси, содержащей указанный фумарат соединения по формуле (I) и растворитель; и
- b) кристаллизацию указанного фумарата соединения по формуле (I) из указанной смеси.

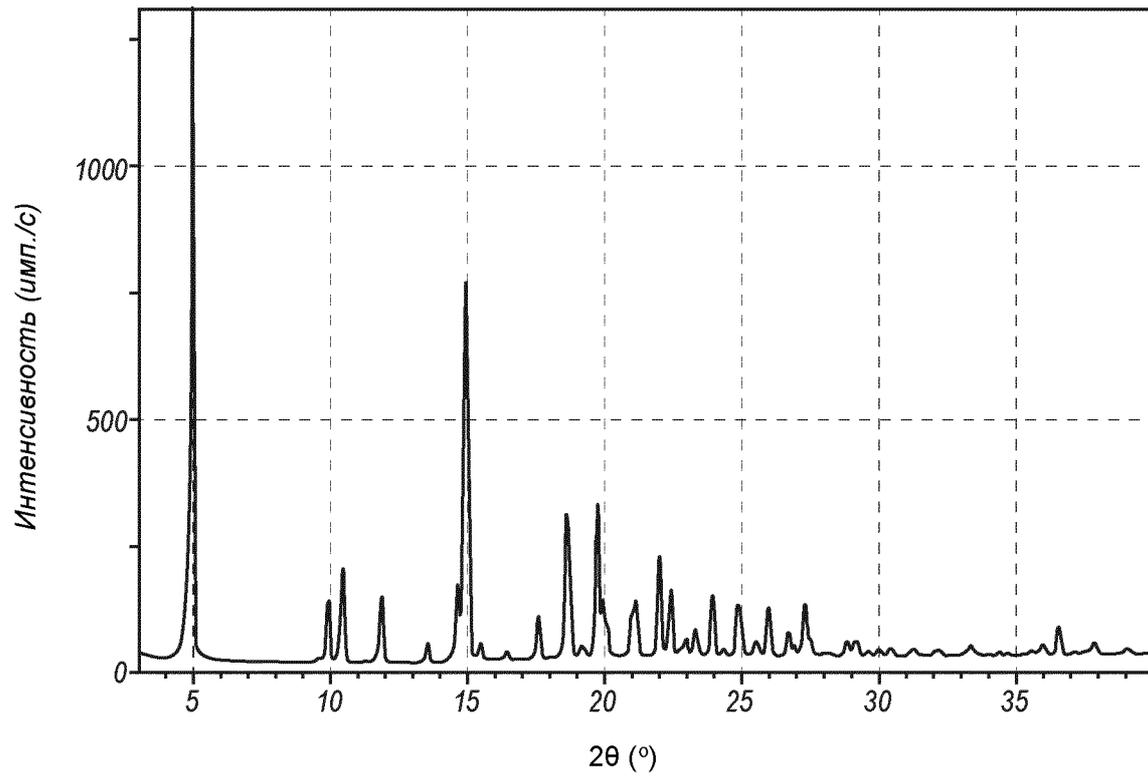
- 5 34. Указанный способ по п. 33, отличающийся тем, что указанную смесь нагревают с образованием раствора.
35. Указанный способ по п. 34, отличающийся тем, что указанный растворитель представляет собой ацетон, н-пропилацетат, ацетонитрил, метанол, изопропилацетат, изобутанол, 2-бутанол, 1-бутанол, н-бутилацетат, 1-пентанол, 1-пропанол, хлороформ, метилацетат, изобутилацетат, изобутанол или этанол.
- 10 36. Указанный способ по любому из пп. 33-35, отличающийся тем, что указанная смесь, содержащая указанный фумарат соединения по формуле (I), представляет собой раствор, и указанная стадия кристаллизации указанного фумарата соединения по формуле (I) из указанной смеси включает доведение указанного раствора до пересыщения, в результате чего указанный фумарат соединения по формуле (I) выпадает в осадок из раствора.
- 15 37. Указанный способ по п. 36, отличающийся тем, что указанная стадия доведения указанного раствора до пересыщения включает добавление антирастворителя.
38. Указанный способ по п. 36, отличающийся тем, что указанная стадия доведения указанного раствора до пересыщения включает охлаждение указанного раствора до температуры окружающей среды или ниже.
- 20 39. Указанный способ по п. 36, отличающийся тем, что указанная стадия доведения указанного раствора до пересыщения включает поддержание температуры раствора выше примерно 20 °С.
- 25 40. Указанный способ по любому из пп. 33-39, отличающийся тем, что указанный антирастворитель представляет собой дихлорметан, дихлорэтан, этанол, метанол, пропанол, бутанол, пентанол, изобутилацетат, изобутиленацетат, метилциклогексан, н-гексан, н-гептан, тетрагидрофуран и их смеси.
- 30 41. Указанный способ по п. 40, отличающийся тем, что указанный антирастворитель представляет собой 1,2-дихлорэтан, н-гексан и метилциклогексан.

42. Указанный способ по любому из пп. 28-41, отличающийся тем, что указанная смесь, содержащая указанный фумарат соединения по формуле (I), представляет собой суспензию.
- 5 43. Указанный способ по любому из пп. 28-42, дополнительно включающий выделение указанного кристаллического фумарата соединения по формуле (I).
44. Указанный способ по п. 43, отличающийся тем, что выделение указанного кристаллического фумарата указанного соединения по формуле (I) включает фильтрацию указанного кристаллического фумарата указанного соединения по формуле (I) из указанной смеси.
- 10 45. Указанный способ по любому из пп. 28-44, отличающийся тем, что указанный фумарат соединения по формуле (I) находится в по существу чистой форме.
46. Указанный способ по п. 45, отличающийся тем, что указанная чистота указанного кристаллического фумарата соединения по формуле (I) выбрана из значений примерно 90%, примерно 91%, примерно 92%, примерно 93%, примерно 94%,  
15 примерно 95%, примерно 96%, примерно 97%, примерно 98% и примерно 99%.
47. Указанный способ по любому из пп. 28-46, отличающийся тем, что указанный кристаллический фумарат соединения по формуле (I) представляет собой указанный кристаллический фумарат указанного соединения по формуле (I) по любому из пп. 1-7.
- 20 48. Фармацевтическая композиция, содержащая указанный фумарат соединения по формуле (I) или сокристалл фумарата соединения по формуле (I) по любому из пп. 1-19 и одно или более из фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.
49. Способ лечения заболеваний и/или расстройств, опосредованных селективными транскрипционными киназами CDK, у субъекта, включающий введение указанному  
25 субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества фумарата соединения по формуле (I) по любому из пп. 1-19.
50. Указанный способ по п. 49, отличающийся тем, что указанные селективные транскрипционные киназы CDK представляют собой CDK7, CDK9, CDK12, CDK13 или CDK18.

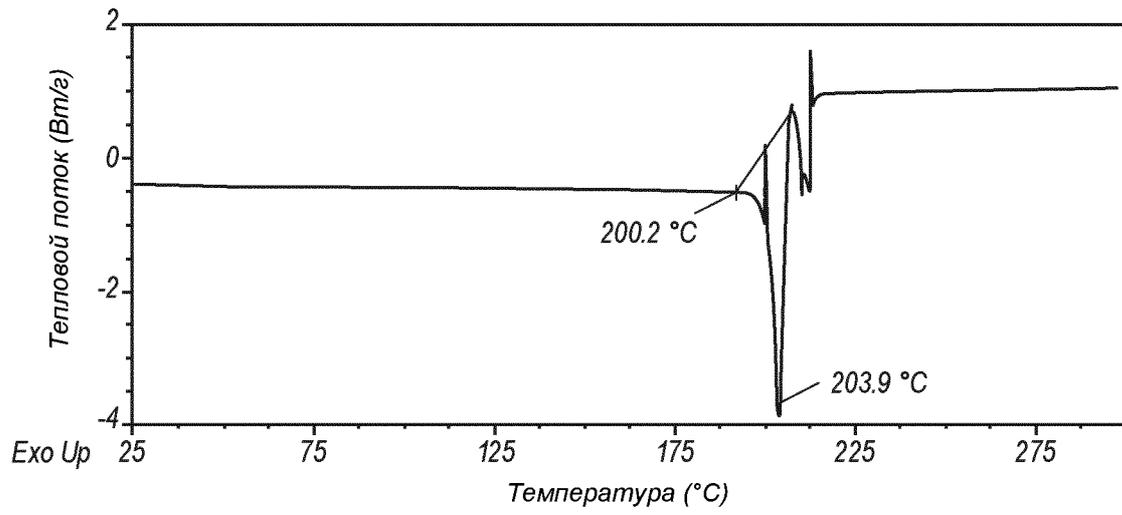
51. Указанный способ по п. 50, отличающийся тем, что указанные заболевания и/или расстройства, опосредованные селективными транскрипционными киназами CDK, выбраны из указанной группы, состоящей из рака, воспалительного расстройства, аутовоспалительного расстройства и инфекционного заболевания.
- 5 52. Способ по п. 51, отличающийся тем, что указанный рак представляет собой рак, выбранный из указанной группы, состоящей из карциномы, включая рак молочной железы, печени, легкого, толстой кишки, почки, мочевого пузыря, включая мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, рак головы и шеи, щитовидной железы, пищевода, желудка, поджелудочной железы, яичника, 10 желчного пузыря, шейки матки, предстательной железы и кожи, включая плоскоклеточную карциному; гемопоэтические опухоли лимфоидной линии, включая лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, В-клеточную лимфому, Т-клеточную лимфому, волосатоклеточный лейкоз, миелому, мантийноклеточную 15 лимфому и лимфому Беркитта; гемопоэтические опухоли миелоидной линии, включая острые и хронические миелоидные лейкозы, миелодиспластический синдром и промиелоцитарный лейкоз; опухоли мезенхимального происхождения, включая фибросаркому и рабдомиосаркому; опухоли центральной и периферической нервной системы, включая астроцитому, нейробластому, глиому и шванному; и другие опухоли, включая семиному, меланому, остеосаркому, 20 тератокарциному, кератоакантому, пигментную ксеродерму, фолликулярный рак щитовидной железы и саркому Капоши.
- 25 53. Соединение, которое представляет собой (S, E)-N-(5-(3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)-4-морфолинобут-2-енамид или его фармацевтически приемлемую соль.
54. Фармацевтическая композиция, содержащая (S, E)-N-(5-(3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)-4-морфолинобут-2-енамид и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество.



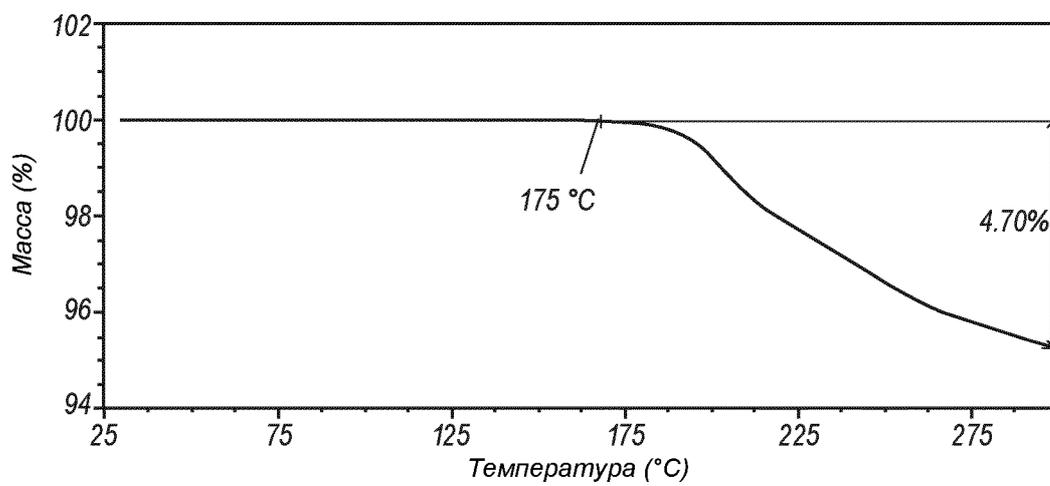
ФИГ. 1



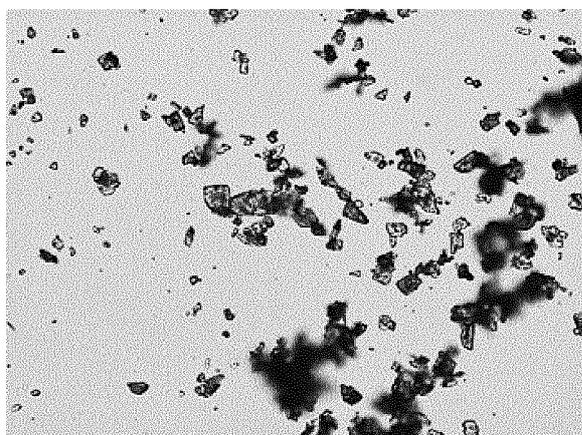
ФИГ. 2



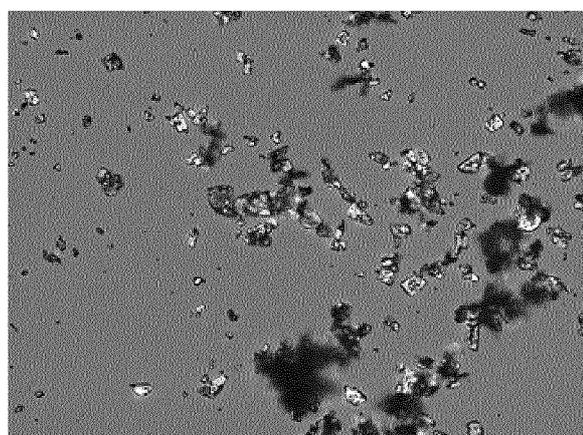
ФИГ. 3



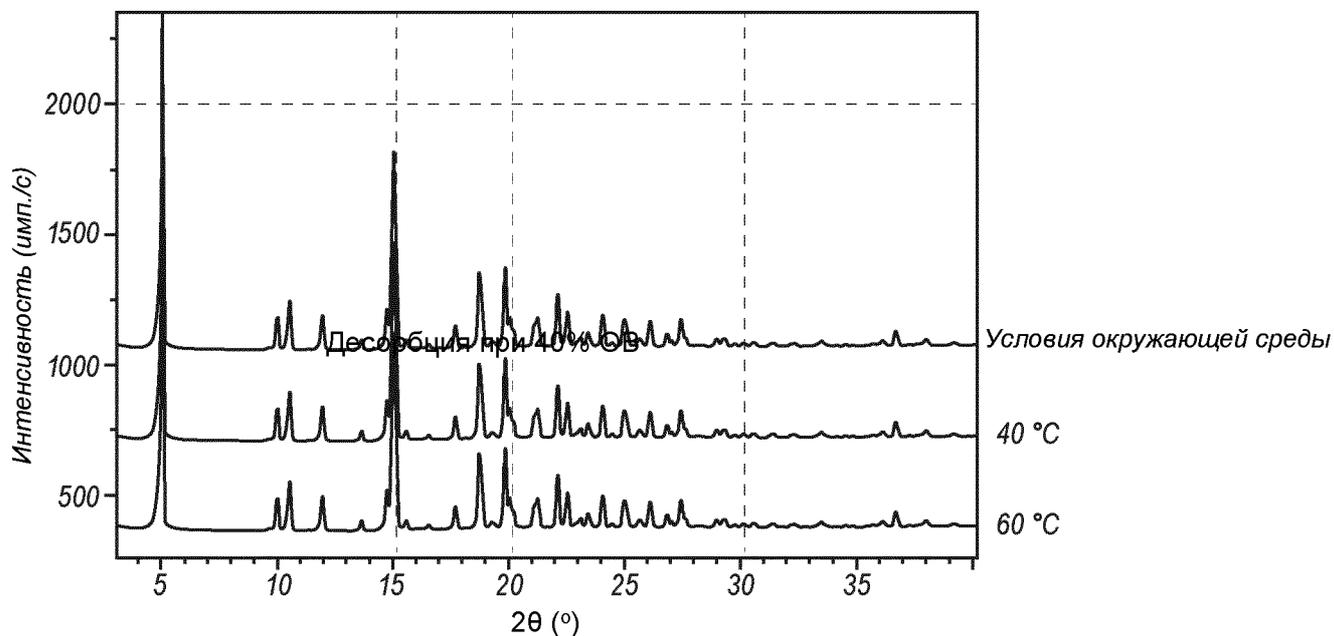
ФИГ. 4



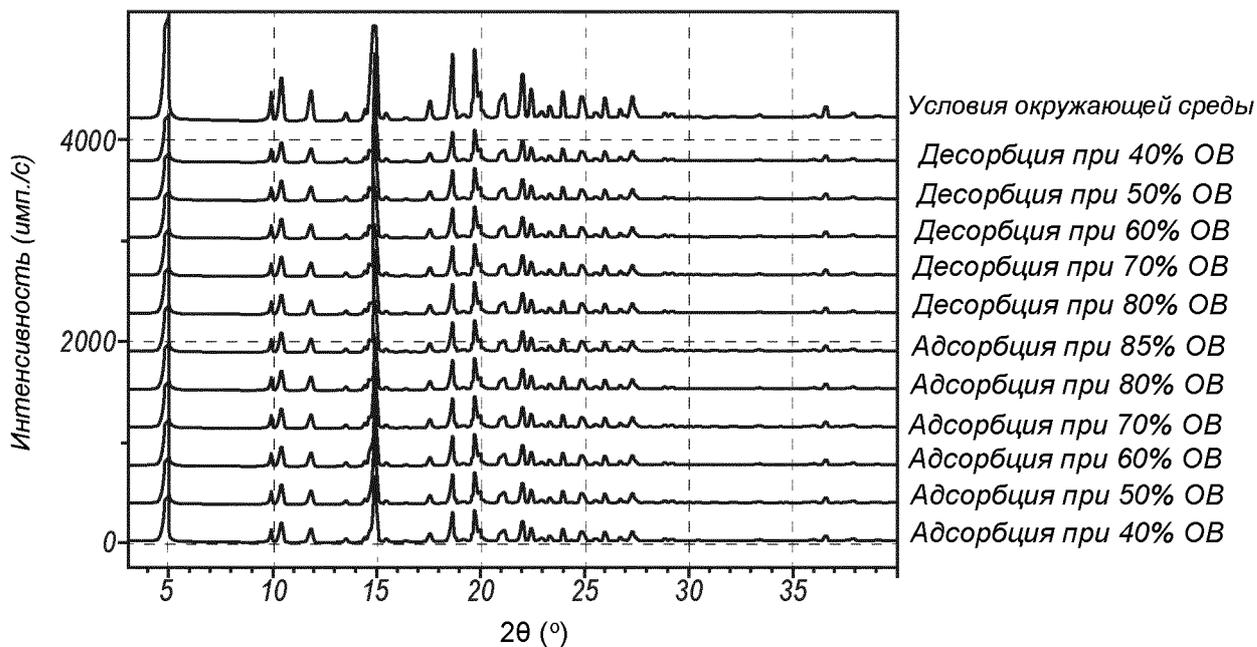
ФИГ. 5А



ФИГ. 5В

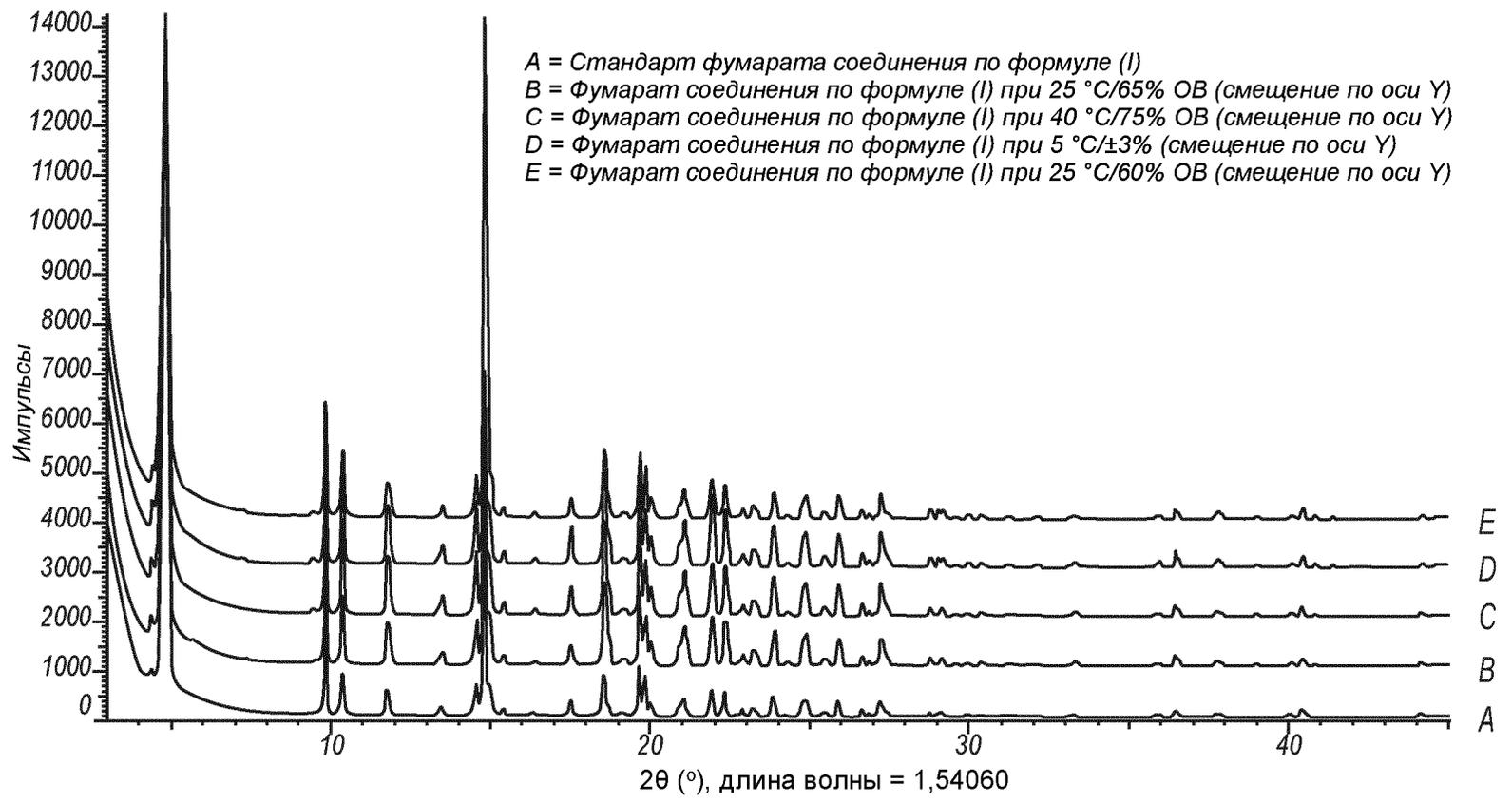


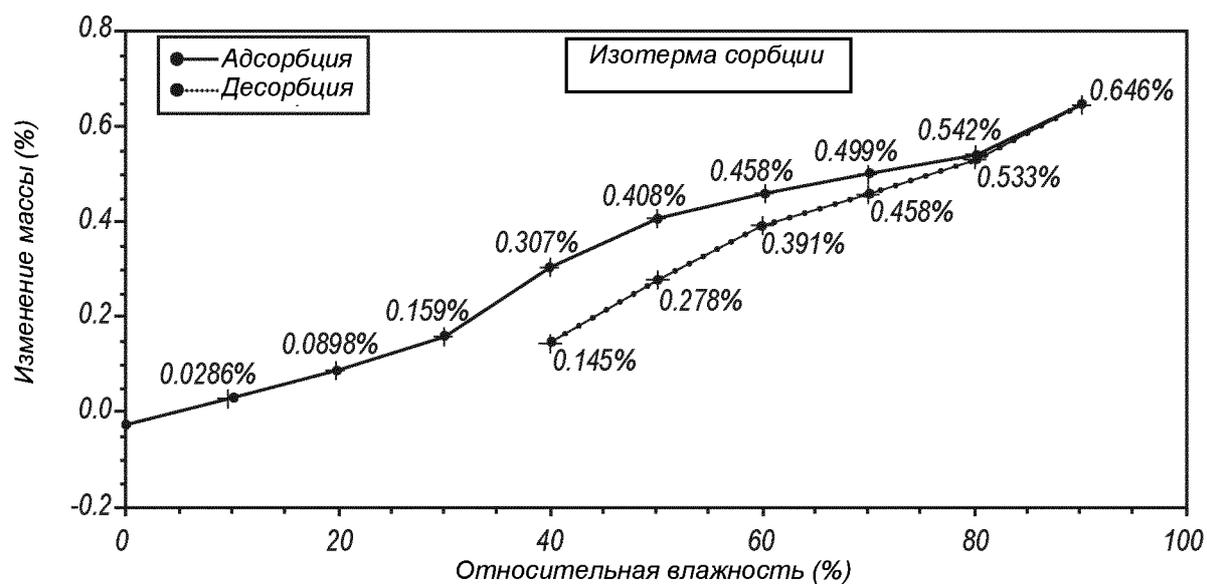
ФИГ. 6А



ФИГ. 6В

ФИГ. 7





ФИГ. 8