

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **045924**

(13) **B1**

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

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.01.18

(21) Номер заявки
202192320

(22) Дата подачи заявки
2020.02.20

(51) Int. Cl. **C07D 401/14** (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)

(54) **КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ ФОРМА МОНОГИДРАТА 1-(1-ОКСО-1,2-ДИГИДРОИЗОХИНОЛИН-5-ИЛ)-5-(ТРИФТОРМЕТИЛ)-N-(2-(ТРИФТОРМЕТИЛ)ПИРИДИН-4-ИЛ)-1Н-ПИРАЗОЛ-4-КАРБОКСАМИДА**

(31) **PCT/CN2019/075834**

(32) **2019.02.22**

(33) **CN**

(43) **2021.11.16**

(86) **PCT/EP2020/054485**

(87) **WO 2020/169736 2020.08.27**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА НВ (BE)

(72) Изобретатель:
**Лейс Карина, Кипе Кристоф Леонард,
Гертман Роберт Майкл (BE), Вэй
Хаоцзюань, Чжоу Пэн (CN)**

(74) Представитель:
**Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов
А.В., Кузнецова Е.В., Кузнецова Т.В.,
Соколов Р.А. (RU)**

(56) **WO-A1-2018119036**

**MINO R. CAIRA ED - MONTCHAMP
JEAN-LUC: "CRYSTALLINE POLYMORPHISM
OF ORGANIC COMPOUNDS", TOPICS IN
CURRENT CHEMISTRY; [TOPICS IN CURRENT
CHEMISTRY], SPRINGER, BERLIN, DE, vol.
198, 1 January 1998 (1998-01-01), pages
163-208, XP001156954, ISSN: 0340-1022, DOI:
10.1007/3-540-69178-2_5 [retrieved on 1999-02-26]
Chapter 3.1; page 165 - page 166**

(57) Изобретение относится к кристаллической форме моногидрата 1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-N-[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]-1Н-пиразол-4-карбоксамид (соединения А) и способам его получения. Кристаллическая форма и композиции на ее основе пригодны в лечении связанных с MALT-1 заболеваний.

B1

045924

045924

B1

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к кристаллической форме моногидрата 1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-N-[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]-1H-пирозол-4-карбоксамид (соединения А). Данная кристаллическая форма может быть пригодна для лечения заболевания, синдрома, состояния или нарушения, в частности, связанного с MALT1 заболевания, синдрома, состояния или нарушения, включая без ограничения рак и иммунологические заболевания. Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим такую кристаллическую форму, к способам получения такой кристаллической формы и к применению такой кристаллической формы или фармацевтической композиции для лечения рака и иммунологических заболеваний, синдромов, нарушений или состояний, ассоциированных с ингибиторами MALT1.

Предпосылки к созданию изобретения

MALT1 (транслокационный белок 1 лимфомы лимфоидной ткани слизистых оболочек) является ключевым медиатором классического сигнального пути NFκB. MALT1 является единственной паракаспазой человека и передает сигналы от В-клеточного рецептора (BCR) и Т-клеточного рецептора (TCR). MALT1 является активной субъединицей комплекса CBM, которая образуется при активации рецептора. Комплекс CBM состоит из нескольких субъединиц из трех белков: CARD11 (член семейства 11, содержащий домен рекрутирования каспаз), BCL10 (белок В-клеточной CLL/лимфомы 10) и MALT1. MALT1 влияет на передачу сигнала NFκB с помощью двух механизмов: во-первых, MALT1 служит в качестве поддерживающего белка и рекрутирует сигнальные белки NFκB, такие как TRAF6, TAB-TAK1 или NEMO-IκBα/β; а, во-вторых, MALT1, в качестве цистеиновой протеазы, расщепляет и за счет этого деактивирует отрицательные регуляторы передачи сигнала NFκB, такие как RelB, A20 или CYLD. Конечная точка активности MALT1 представляет собой ядерную транслокацию комплекса транскрипционного фактора FKB и активацию передачи сигнала FKB (Jaworski et al., *Cell Mol Life Science* 2016. 73, 459-473).

Конститутивная активация передачи сигнала FKB представляет собой отличительный признак ABC-DLBCL (подтип диффузной В-крупноклеточной лимфомы из активированных В-клеток), более агрессивной формы DLBCL. DLBCL является наиболее распространенной формой неходжкинской лимфомы (NHL), на долю которой приходится примерно 25% случаев лимфомы, тогда как ABC-DLBCL составляет примерно 40% DLBCL. Активация пути NFκB обуславливается мутациями компонентов передачи сигнала, таких как CD79A/B, CARD11, MYD88 или A20, у пациентов с ABC-DLBCL (Staudt, *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2010, 2; Lim et al, *Immunol Rev* 2012, 246, 359-378).

Применение ингибиторов ВТК, например ибрутиниба, обеспечивает клиническое подтверждение правильности концепции, заключающейся в том, что ингибирование передачи сигнала NFκB при ABC-DLBCL является эффективным. MALT1 следует после ВТК в пути передачи сигнала NFκB, и ингибитор MALT1 может обеспечивать целенаправленное воздействие для пациентов с ABC-DLBCL, не восприимчивых к ибрутинибу, главным образом пациентов с мутациями CARD11, а также обеспечивать лечение пациентов, у которых наблюдается приобретенная резистентность к ибрутинибу.

Ингибиторы протеазы MALT1 на основе низкомолекулярных фармакологически активных соединений показали эффективность в доклинических моделях ABC-DLBCL (Fontan et al., *Cancer Cell* 2012, 22, 812- 824; Nagel et al., *Cancer Cell* 2012, 22, 825-837). Примечательно, что были описаны ковалентный каталитический сайт и аллостерические ингибиторы функции протеазы MALT1, что указывает на то, что ингибиторы этой протеазы могут быть пригодными в качестве фармацевтических средств (Demeyer et al., *Trends Mol Med* 2016, 22, 135-150).

Хромосомная транслокация, создающая слитый онкобелок API2-MALT1, является наиболее распространенной мутацией, определенной при лимфоме MALT (лимфоидной ткани слизистых оболочек). API2-MALT1 является эффективным активатором пути NFκB (Rosebeck et al., *World J Biol Chem* 2016, 7, 128-137). API2-MALT1 имитирует лигандсвязанный рецептор TNF, способствует зависимому от TRAF2 убиквитинированию RIP1, что выступает в качестве поддерживающей структуры для активации каноничной передачи сигнала NFκB. Кроме того, как было показано, API2-MALT1 расщепляет и образует стабильный, конститутивно активный фрагмент индуцирующей NFκB киназы (NIK), за счет этого активируя неканоничный путь FKB (Rosebeck et al., *Science*, 2011, 331, 468-472).

Помимо лимфом, как было показано, MALT1 играет важную роль во врожденном и приобретенном иммунитете (Jaworski M., et al., *Cell Mol Life Sci.* 2016). Ингибитор протеазы MALT1 может смягчать начало и прогрессирование заболевания при экспериментальном аллергическом энцефаломиелите у мышей, мышинной модели рассеянного склероза (Mc Guire et al., *J. Neuroinflammation* 2014, 11, 124). Мыши, экспрессирующие каталитически неактивный мутант MALT1, продемонстрировали потерю В-клеток и В1В-клеток маргинальной зоны и общий иммунодефицит, характеризующийся сниженной активацией и пролиферацией Т- и В-клеток. Однако эти мыши также проявляли спонтанное аутоиммунное воспаление многих органов в возрасте от 9 до 10 недель. Все еще плохо понятно, почему мыши с нокином функционально неактивной протеазы MALT1 утрачивают толерантность, тогда как у обычных нокаут-мышей по MALT1 этого не происходит. Одна гипотеза предполагает, что неравномерный иммунный гомеостаз у мышей с нокином функционально неактивной протеазы MALT1 может быть вызван не полным дефицитом Т- и В-клеток, а сильным дефицитом иммунорегуляторных клеток (Jaworski et al., *EMBO J.* 2014; Gewies et

al., Cell Reports 2014; Bornancin et al., J. Immunology 2015; Yu et al., PLOS One 2015). Аналогично, дефицит MALT у людей был связан со сложными иммунодефицитным нарушением (McKinnon et al., J. Allergy Clin. Immunol. 2014, 133, 1458-1462; Jabara et al., J. Allergy Clin. Immunol. 2013, 132, 151-158; Punwani et al., J. Clin. Immunol. 2015, 35, 135-146). С учетом разницы между генетической мутацией и фармакологическим ингибированием, фенотип мышей с нокином функционально неактивной протеазы MALT1 может не иметь сходства с таковым у пациентов, которых лечат ингибиторами протеазы MALT1. Уменьшение количества иммуносупрессивных Т-клеток посредством подавления протеазы MALT1 может быть полезным для пациентов с раком из-за потенциально повышающегося противоопухолевого иммунитета.

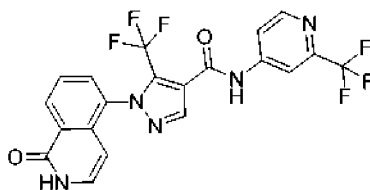
Таким образом, ингибиторы MALT1 могут обеспечивать терапевтическую пользу для пациентов, страдающих раком и/или иммунологическими заболеваниями.

В WO 2018/119036, который включен в данный документ посредством ссылки, раскрываются соединения, которые ингибируют MALT1, включая 1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-N-[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]-1H-пиразол-4-карбоксамид (указанный в WO 2018/119036 как соединение 158).

Существует потребность в обеспечении альтернативных форм 1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-N-[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]-1H-пиразол-4-карбоксамид.

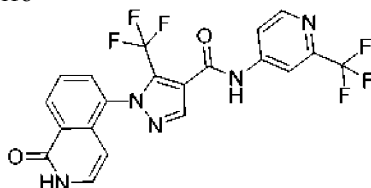
Краткое описание изобретения

Настоящее изобретение направлено на кристаллическую форму III моногидрата 1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-N-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамид (соединения А)

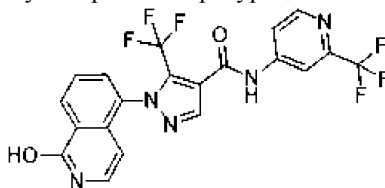


соединение А.

Специалист в данной области техники поймет, что возможны другие таутомерные конфигурации соединения А. Например, понятно, что



может существовать в другой таутомерной конфигурации



В контексте настоящего изобретения в кристаллической форме соединения А соединение А может находиться в любой из вышеуказанных таутомерных конфигураций, или может представлять собой их смесь, при этом точная таутомерная конфигурация неизвестна. Для простоты только одна возможная таутомерная конфигурация групп соединения А используется при описании соединений, но специалисту в данной области техники должно быть очевидно, что в кристаллической форме соединения А, такой как кристаллическая форма III моногидрата соединения А, соединение А может находиться в одной из вышеуказанных таутомерных конфигураций или может представлять собой их смесь.

Вариант осуществления настоящего изобретения направлен на фармацевтическую композицию, содержащую кристаллическую форму III моногидрата соединения А.

В настоящем изобретении также предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая, состоящая из и/или по сути состоящая из фармацевтически приемлемого носителя, фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества и/или фармацевтически приемлемого разбавителя и кристаллической формы III моногидрата соединения А.

Также предусмотрены способы получения фармацевтической композиции, включающие, состоящие из и/или по сути состоящие из смешивания кристаллической формы III моногидрата соединения А и фармацевтически приемлемого носителя, фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества и/или фармацевтически приемлемого разбавителя.

В настоящем изобретении дополнительно предусмотрены способы лечения или уменьшения интен-

сивности заболевания, синдрома, состояния или нарушения у субъекта, включающего млекопитающее и/или человека, у которых на заболевание, синдром, состояние или нарушение воздействуют путем подавления MALT1, включая без ограничения рак и/или иммунологические заболевания, с применением кристаллической формы III моногидрата соединения А.

Настоящее изобретение также направлено на применение кристаллической формы III моногидрата соединения А в получении лекарственного препарата, причем лекарственное средство получено для лечения заболевания, синдрома, нарушения или состояния, на которые воздействуют путем подавления MALT1, такое как рак и/или иммунологические заболевания.

Примером настоящего изобретения являются способы лечения заболевания, синдрома, состояния или нарушения, опосредованных MALT1, выбранных из группы, состоящей из лимфом, видов лейкоза, карцином и сарком, например, неходжкинской лимфомы (NHL), В-клеточной NHL, диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL), лимфомы из клеток мантийной зоны (MCL), фолликулярной лимфомы (FL), лимфомы лимфоидной ткани слизистых оболочек (MALT), лимфомы из клеток маргинальной зоны, Т-клеточной лимфомы, лимфомы Ходжкина, лимфомы Беркитта, множественной миеломы, хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы (SLL), макроглобулинемии Вальденстрема, лимфобластного Т-клеточного лейкоза, хронического миелогенного лейкоза (CML), волосатоклеточного лейкоза, острого лимфобластного Т-клеточного лейкоза, плазмоцитомы, иммунобластного крупноклеточного лейкоза, мегакариобластного лейкоза, острого мегакариобластного лейкоза, промиелоцитарного лейкоза, эритролейкоза, (формы глиомы) головного мозга, видов глиобластомы, рака молочной железы, колоректального рака/рака толстой кишки, рака предстательной железы, рака легкого, в том числе немелкоклеточного, рака желудочно-кишечного тракта, рака эндометрия, меланомы, рака поджелудочной железы, рака печени, рака почки, плоскоклеточной карциномы, рака яичника, саркомы, остеосаркомы, рака щитовидной железы, рака мочевого пузыря, рака головы и шеи, рака яичка, саркомы Юинга, рабдомиосаркомы, медуллобластомы, нейробластомы, рака шейки матки, почечно-клеточного рака, уротелиального рака, рака вульвы, рака пищевода, рака слюнных желез, рака носоглотки, рака щеки, рака ротовой полости и GIST (гастроинтестинальной стромальной опухоли), включающие, состоящие из и/или по сути состоящие из введения субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества кристаллической формы III моногидрата соединения А.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение направлено на кристаллическую форму III моногидрата соединения А для применения в качестве лекарственного препарата.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение направлено на кристаллическую форму III моногидрата соединения А для применения в лечении заболевания, синдрома, состояния или нарушения, на которое воздействуют путем подавления MALT1, выбранного из группы, состоящей из лимфом, видов лейкоза, карцином и сарком, например, неходжкинской лимфомы (NHL), В-клеточной NHL, диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL), лимфомы из клеток мантийной ткани (MCL), фолликулярной лимфомы (FL), лимфомы лимфоидной ткани слизистых оболочек (MALT), лимфомы из клеток маргинальной зоны, Т-клеточной лимфомы, лимфомы Ходжкина, лимфомы Беркитта, множественной миеломы, хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы (SLL), макроглобулинемии Вальденстрема, лимфобластного Т-клеточного лейкоза, хронического миелогенного лейкоза (CML), волосатоклеточного лейкоза, острого лимфобластного Т-клеточного лейкоза, плазмоцитомы, иммунобластного крупноклеточного лейкоза, мегакариобластного лейкоза, острого мегакариобластного лейкоза, промиелоцитарного лейкоза, эритролейкоза, (формы глиомы) головного мозга, видов глиобластомы, рака молочной железы, колоректального рака/рака толстой кишки, рака предстательной железы, рака легкого, в том числе немелкоклеточного, рака желудочно-кишечного тракта, рака эндометрия, меланомы, рака поджелудочной железы, рака печени, рака почки, плоскоклеточной карциномы, рака яичника, саркомы, остеосаркомы, рака щитовидной железы, рака мочевого пузыря, рака головы и шеи, рака яичка, саркомы Юинга, рабдомиосаркомы, медуллобластомы, нейробластомы, рака шейки матки, почечно-клеточного рака, уротелиального рака, рака вульвы, рака пищевода, рака слюнных желез, рака носоглотки, рака щеки, рака ротовой полости и GIST (гастроинтестинальной стромальной опухоли).

В другом варианте осуществления настоящее изобретение направлено на композицию, содержащую кристаллическую форму III моногидрата соединения А для лечения заболевания, синдрома, состояния или нарушения, на которое воздействуют путем подавления MALT1, выбранного из группы, состоящей из лимфом, видов лейкоза, карцином и сарком, например, неходжкинской лимфомы (NHL), В-клеточной NHL, диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL), лимфомы из клеток мантийной ткани (MCL), фолликулярной лимфомы (FL), лимфомы лимфоидной ткани слизистых оболочек (MALT), лимфомы из клеток маргинальной зоны, Т-клеточной лимфомы, лимфомы Ходжкина, лимфомы Беркитта, множественной миеломы, хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы (SLL), макроглобулинемии Вальденстрема, лимфобластного Т-клеточного лейкоза, хронического миелогенного лейкоза (CML), волосатоклеточного лейкоза, острого лимфобластного Т-клеточного лейкоза, плазмоцитомы, иммунобластного крупноклеточного лейкоза, мегакариобластного лейкоза, острого мегакариобластного лейкоза, промиелоцитарного лейкоза, эритролейкоза, (формы

глиомы) головного мозга, видов глиобластомы, рака молочной железы, колоректального рака/рака толстой кишки, рака предстательной железы, рака легкого, в том числе немелкоклеточного, рака желудочно-кишечного тракта, рака эндометрия, меланомы, рака поджелудочной железы, рака печени, рака почки, плоскоклеточной карциномы, рака яичника, саркомы, остеосаркомы, рака щитовидной железы, рака мочевого пузыря, рака головы и шеи, рака яичка, саркомы Юинга, рабдомиосаркомы, медуллобластомы, нейробластомы, рака шейки матки, рака почечно-клеточного рака, уротелиального рака, рака вульвы, рака пищевода, рака слюнных желез, рака носоглотки, рака щеки, рака ротовой полости и GIST (гастроинтестинальной стромальной опухоли).

В другом варианте осуществления настоящее изобретение направлено на композицию, содержащую кристаллическую форму III моногидрата соединения А для лечения заболевания, синдрома, состояния или нарушения, на которое воздействуют путем подавления MALT1, выбранного из группы, состоящей из диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL), лимфомы из клеток мантийной ткани (MCL), фолликулярной лимфомы (FL) и лимфомы лимфоидной ткани слизистых оболочек (MALT).

Вариант осуществления настоящего изобретения направлен на композицию, содержащую кристаллическую форму III моногидрата соединения А для лечения иммунологических заболеваний, на которые воздействуют путем подавления MALT1, включая без ограничения аутоиммунные и воспалительные нарушения, например, артрит, воспалительное заболевание кишечника, гастрит, анкилозирующий спондилит, язвенный колит, панкреатит, болезнь Крона, целиакии, рассеянный склероз, системную красную волчанку, волчаночный нефрит, ревматической лихорадки, подагру, отторжение органов или трансплантатов, хроническое отторжение аллотрансплантата, острую или хроническую реакцию "трансплантат против хозяина", дерматит, включая атопический, дерматомиозит, псориаз, болезнь Бехчета, увеит, миастению gravis, заболевание Грейвса, тиреоидит Хашимото, синдром Шегрена, нарушения при пузырчатке, синдромов васкулита, опосредованного антителами, иммунокомплексные васкулиты, аллергические нарушения, астму, бронхит, хроническое обструктивное заболевание легкого (COPD), кистозный фиброз, пневмонию, заболевания легкого, включая отек, эмболию, фиброз, саркоидоз, гипертонию и эмфизему, силикоз, респираторную недостаточность, острый респираторный дистресс синдром, заболевание BENTА, бериллиоз и полимиозит.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение направлено на композицию, содержащую кристаллическую форму III моногидрата соединения А для лечения заболевания, синдрома, состояния или нарушения, на которое воздействуют путем подавления MALT1, выбранное из группы, состоящей из ревматоидного артрита (RA), псориатического артрита (PsA), псориаза (Pso), язвенного колита (UC), болезни Крона, системной красной волчанки (SLE), астмы и хронического обструктивного заболевания легкого (COPD).

Настоящее изобретение также направлено на получение кристаллической формы III моногидрата соединения А.

Краткое описание графических материалов

Краткое описание, а также нижеследующее подробное описание будут более понятны при их рассмотрении в сочетании с прилагаемыми графическими материалами. С целью иллюстрации настоящего изобретения на фигурах показаны типичные варианты осуществления настоящего изобретения; однако, настоящее изобретение не ограничено конкретным раскрытием фигур. На фигурах:

на фиг. 1 представлена рентгеновская порошковая дифрактограмма (XRPD) моногидрата соединения А, формы III;

на фиг. 2 представлена термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) моногидрата соединения А, формы III;

на фиг. 3 представлена кривая термогравиметрического анализа (TGA) моногидрата соединения А, формы III;

на фиг. 4 представлен график изотермы динамической сорбции паров (DVS) моногидрата соединения А, формы III;

на фиг. 5 представлен график изменения массы при DVS моногидрата соединения А, формы III;

на фиг. 6 представлен инфракрасный (ИК) спектр моногидрата соединения А, формы III;

на фиг. 7 представлена рентгеновская порошковая дифрактограмма гидрата соединения А, формы I;

на фиг. 8 представлена термограмма DSC гидрата соединения А, формы I;

на фиг. 9 представлена кривая TGA гидрата соединения А, формы I;

на фиг. 10 представлен график изотермы DVS гидрата соединения А, формы I;

на фиг. 11 представлен график изменения массы при DVS гидрата соединения А, формы I;

на фиг. 12 представлен ИК-спектр гидрата соединения А, формы I.

Подробное описание изобретения

Настоящее раскрытие может быть более полно понято с помощью ссылки на следующее описание, в том числе следующий глоссарий терминов и заключительные примеры. Следует понимать, что определенные признаки раскрытой кристаллической формы, композиций и способов, которые для наглядности описаны в данном документе в контексте отдельных аспектов, также могут быть предусмотрены в комбинации в одном аспекте. С другой стороны, различные признаки раскрытой кристаллической формы,

композиций и способов, которые для краткости описаны в контексте одного аспекта, также могут быть предусмотрены отдельно или в любой подкомбинации.

Некоторые из количественных выражений, приведенных в данном документе, не определены выражением "приблизительно". Понятно, что независимо от того, используется ли термин "приблизительно" явно или нет, каждое количество, приведенное в данном документе, означает относящееся к фактически указанному значению, и оно также означает приближение к такому указанному значению, которое будет разумно предположить на основании знаний специалиста средней квалификации в данной области техники, в том числе приближения, обусловленные экспериментальными условиями и/или условиями измерений для такого указанного значения.

Во всем описании и формуле изобретения данной заявки слова "содержать" и "включать" и варианты данных слов, например, "содержащий" и "содержит", означают "содержащий без ограничения" и не предназначены для исключения других компонентов (и не исключают их).

Для целей настоящего изобретения термины "кристаллическая форма" и "полиморф" являются синонимами. Информация о характеристиках для кристаллических форм представлена в данном документе. Следует понимать, что определение конкретной формы может достигаться с помощью любой части информации о характеристиках, которую специалист в данной области техники признает как достаточную для установления присутствия конкретной формы. Например, даже один отличительный пик может быть достаточным для специалиста в данной области техники, чтобы понять, что конкретная форма присутствует.

Термин "выделенная форма" относится к соединению, присутствующему в форме, которая была выделена из любой смеси с другим(другими) соединением(соединениями), системой растворителей или биологической средой. В одном варианте осуществления настоящего изобретения кристаллическая форма присутствует в выделенной форме.

Термин "комнатная температура" (к.т.) относится к температуре от приблизительно 15°C до приблизительно 30°C, в частности, от приблизительно 20°C до приблизительно 30°C. Предпочтительно комнатная температура представляет собой температуру приблизительно 25°C.

Если кристаллическую форму определяют с применением одного или нескольких пиков XRPD, приведенных в виде значений угла 2θ (два тета), каждое из значений 2θ понимают как означающее заданное значение $\pm 0,2$ градуса, если не указано иное.

Если кристаллическую форму определяют с применением одного или нескольких значений температуры с кривой термограммы дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) (например, начало эндотермического перехода, плавления и т.д.), каждое из значений температуры понимают как означающее заданное значение $\pm 2^\circ\text{C}$, если не указано иное.

Термин "введение затравки" относится к добавлению кристаллического материала в раствор или смесь для инициации кристаллизации или перекристаллизации.

Соединение А может существовать в виде сольвата. "Сольват" может представлять собой сольват с водой (т.е. гидрат) или с общепринятым органическим растворителем.

Кристаллическая форма III моногидрата соединения А может быть представлена в по сути чистой форме, причем мольный процент примесей в выделенной кристаллической форме составляет менее приблизительно 5 мольных процентов, предпочтительно менее приблизительно 2 мольных процента, более предпочтительно менее приблизительно 0,5 мольного процента, наиболее предпочтительно менее приблизительно 0,1 мольного процента. В одном варианте осуществления настоящего изобретения кристаллическая форма III моногидрата соединения А присутствует в виде по сути чистой формы.

Также в данном документе предусмотрено соединение А в виде смеси кристаллической формы III моногидрата соединения А и одной или нескольких дополнительных форм соединения А или его сольвата. По меньшей мере конкретный весовой процент соединения А может быть представлен кристаллической формой III моногидрата соединения А. Конкретные весовые проценты включают 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% и 99,9%. Если конкретный процент по весу соединения представлен кристаллической формой III моногидрата, остальная часть соединения может представлять собой аморфную форму соединения А, гидратную форму I кристаллического соединения А, одну или несколько других кристаллических форм соединения А или их смеси.

"Фармацевтически приемлемый" означает одобренный или одобряемый контрольным органом федерального правительства или правительства штата или соответствующим органом в странах, отличных от Соединенных Штатов, или который перечислен в Фармакопее США или другой общепризнанной фармакопее для использования у животных и, более конкретно, у людей.

Термин "субъект" относится к животному, предпочтительно к млекопитающему, наиболее предпочтительно к человеку, который является объектом лечения, наблюдения или эксперимента.

Термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству активного соединения или фармацевтического средства, включая кристаллическую форму по настоящему изобретению, которое вызывает биологический или медицинский ответ в системе тканей, животном или человеке, который стремится получить исследователь, ветеринар, врач или другой клиницист, что включает снижение или

подавление активности фермента или белка, или уменьшение интенсивности симптомов, облегчение состояний, замедление или задержку развития заболевания, или предупреждение заболевания.

В одном варианте осуществления термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству кристаллической формы по настоящему изобретению, которое при введении субъекту является эффективным для: (1) по меньшей мере частичного уменьшения интенсивности, подавления, предупреждения и/или облегчения состояния, или нарушения, или заболевания, (i) опосредованного MALT1; или (ii) ассоциированного с активностью MALT1; или (iii) характеризующегося активностью (нормальной или атипичной) MALT1; или (2) снижения или подавления активности MALT1; или (3) снижения или подавления экспрессии MALT1; или (4) модификации уровней белка MALT1.

Термин "композиция" относится к продукту, который содержит определенные ингредиенты в терапевтически эффективных количествах, а также любому продукту, который получают, непосредственно или опосредованно, из комбинаций определенных ингредиентов в определенных количествах.

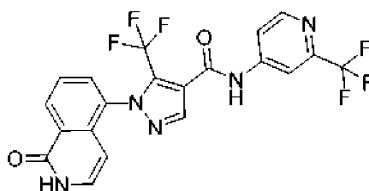
Термин "опосредованный MALT1" относится к любому заболеванию, синдрому, состоянию или нарушению, которые могут возникать в отсутствие MALT1, вместе с тем могут возникать в присутствии MALT1. Подходящие примеры заболевания, синдрома, состояния или нарушения, опосредованных MALT1, включают без ограничения лимфому, виды лейкоза, карциномы и саркомы, например, неходжкинскую лимфому (NHL), В-клеточную NHL, диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL), лимфому из клеток мантийной ткани (MCL), фолликулярную лимфому (FL), лимфому лимфоидной ткани слизистых оболочек (MALT), лимфому из клеток маргинальной зоны, Т-клеточную лимфому, лимфому Ходжкина, лимфому Беркитта, множественную миелому, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому (SLL), макроглобулинемию Вальденстрема, лимфобластный Т-клеточный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз (CML), волосатоклеточный лейкоз, острый лимфобластный Т-клеточный лейкоз, плазмоцитому, иммунобластный крупноклеточный лейкоз, мегакариобластный лейкоз, острый мегакариобластный лейкоз, промиелоцитарный лейкоз, эритролейкоз, (формы глиомы) головного мозга, виды глиобластомы, рак молочной железы, колоректальный рак/рак толстой кишки, рак предстательной железы, рак легкого, в том числе немелкоклеточный, рак желудочно-кишечного тракта, рак эндометрия, меланому, рак поджелудочной железы, рак печени, рак почки, плоскоклеточную карциному, рак яичника, саркому, остеосаркому, рак щитовидной железы, рак мочевого пузыря, рак головы и шеи, рак яичка, саркому Юинга, рабдомиосаркому, медуллобластому, нейробластому, рак шейки матки, почечно-клеточный рак, уротелиальный рак, рак вульвы, рак пищевода, рак слюнных желез, рак носоглотки, рак щеки, рак ротовой полости и GIST (гастроинтестинальную стромальную опухоль).

При использовании в данном документе термин "ингибитор MALT1" относится к средству, которое ингибирует или снижает по меньшей мере одно состояние, симптом, нарушение и/или заболевание, связанное с MALT1.

При использовании в данном документе, если не отмечено иное, термин "влияние" или "под воздействием" (когда относится к заболеванию, синдрому, состоянию или нарушению, на которые воздействуют путем подавления MALT1) включает снижение частоты и/или тяжести одного или нескольких симптомов или проявлений указанного заболевания, синдрома, состояния или нарушения; и/или включает предупреждение развития одного или нескольких симптомов или проявлений указанного заболевания, синдрома, состояния или нарушения или развития заболевания, синдрома, состояния или нарушения.

При использовании в данном документе термин "лечить", "осуществление лечения" или "лечение" любого заболевания, состояния, синдрома или нарушения относится в одном варианте осуществления к облегчению заболевания, состояния, синдрома или нарушения (т. е. замедлению, или приостановке, или снижению развития заболевания или по меньшей мере одного из его клинических симптомов). В другом варианте осуществления "лечить", "осуществление лечения" или "лечение" относится к облегчению или уменьшению интенсивности по меньшей мере одного физического параметра, в том числе таких, которые могут не быть заметны для пациента. В дополнительном варианте осуществления "лечить", "осуществление лечения" или "лечение" относится к модуляции заболевания, состояния, синдрома или нарушения либо физически (например, путем стабилизации заметного симптома), либо физиологически (например, путем стабилизации физического параметра), либо и так и так. В еще одном варианте осуществления "лечить", "процесс лечения" или "лечение" относится к профилактике или задержке начала, или развития, или прогрессирования заболевания, состояния, синдрома или нарушения.

Кристаллическая форма I гидрата соединения А 1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-N-[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]-1Н-пирозол-4-карбоксамид имеет следующую структуру и определен в данном документе как "соединение А".



Соединение А

Соединение А можно получать, например, по аналогии с процедурой, описанной в примере 158 в WO 2018/119036, который включен в данный документ посредством ссылки. Процедура в примере 158 была определена как обеспечивающая кристаллическую форму I гидрата соединения А. Форма I демонстрирует гигроскопическое поведение.

Форму I можно охарактеризовать с помощью рентгеновской порошковой дифрактограммы. Рентгеновскую порошковую дифрактограмму можно получать с применением рентгеновских лучей К-альфа меди при длине волны 1,5406.

Рентгеновская порошковая дифрактограмма содержит пики при 8,4, 12,7, 13,3 и 16,7 градуса два тета \pm 0,2 градуса два тета. Рентгеновская порошковая дифрактограмма может дополнительно содержать по меньшей мере один пик, выбранный из 6,7, 10,0, 10,7, 12,0, 12,3, 13,5, 14,1, 14,6, 15,4, 15,6, 16,0, 18,1, 18,4, 19,2, 20,0, 20,3, 21,1, 22,0 и 24,9 градуса два тета \pm 0,2 градуса два тета.

Форма I может дополнительно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой с четырьмя, пятью, шестью, семью, восемью, девятью или более пиками, выбранными из тех пиков, которые определены в табл. 1.

Форма I может дополнительно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей такие пики, которые определены в табл. 1, причем относительная интенсивность пиков составляет более приблизительно 2%, предпочтительно более приблизительно 5%, более предпочтительно более приблизительно 10%, более предпочтительно более приблизительно 15%.

Форма I может дополнительно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой по сути такой, как показано на фиг. 7.

Форма I может также характеризоваться термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), содержащей эндотерму с температурой начала плавления, составляющей 66°C, и пиковой температурой при 99°C. DSC может содержать вторую эндотерму с температурой начала плавления, составляющей 145°C, и пиковой температурой 157°C. Форма I может характеризоваться термограммой DSC по сути такой, как показано на фиг. 8.

Форму I можно дополнительно охарактеризовать с помощью термогравиметрического анализа (TGA). Форма I может характеризоваться кривой TGA по сути такой, как показано на фиг. 9.

Форму I можно дополнительно охарактеризовать с помощью динамической сорбции паров (DVS). Форма I может характеризоваться графиком изотермы DVS по сути таким, как показано на фиг. 10.

Кристаллическая форма III моногидрата соединения А.

Форма III демонстрирует негигроскопическое поведение (менее 0,2% поглощения воды при 80% относительной влажности). В отличие от гидрата формы I, у формы III избегается потеря воды при низкой относительной влажности (например, относительной влажности 20% или меньше). Это свойства являются необходимыми для активных фармацевтических ингредиентов, в частности, предназначенных для твердых лекарственных форм. Точные количества соединения А можно дозировать и избежать погрешностей взвешивания (например, при получении составов или лекарственных форм), когда исключается изменение содержания воды.

Форму III можно охарактеризовать с помощью рентгеновской порошковой дифрактограммы. Рентгеновскую порошковую дифрактограмму можно получать с применением рентгеновских лучей К-альфа меди при длине волны 1,5406.

Рентгеновская порошковая дифрактограмма содержит пики при 16,4, 23,7 и 25,7 градуса два тета \pm 0,2 градуса два тета. Рентгеновская порошковая дифрактограмма может дополнительно содержать пики при 13,6, 17,9, 22,6, 24,5, 25,2 и 27,1 градусах два тета \pm 0,2 градуса два тета. Рентгеновская порошковая дифрактограмма может дополнительно содержать по меньшей мере один пик, выбранный из 8,3, 8,6, 11,5, 14,0, 15,4, 17,5, 19,7, 22,0, 22,2, 24,0 и 29,9 градусов два тета \pm 0,2 градуса два тета.

Рентгеновская порошковая дифрактограмма может содержать пики при 8,3, 8,6, 11,5, 13,6, 14,0, 15,4, 16,4, 17,5, 17,9, 19,7, 22,6, 23,7, 24,5, 25,2, 25,7 и 27,1 градусах два тета \pm 0,2 градуса два тета.

Рентгеновская порошковая дифрактограмма может содержать пики при 11,5, 16,4, 19,7, 23,7 и 25,7 градусах два тета \pm 0,2 градуса два тета.

Форма III может дополнительно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой с четырьмя, пятью, шестью, семью, восемью, девятью или более пиками, выбранными из тех пиков, которые определены в табл. 2. Моногидрат соединения А, формы III может дополнительно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей такие пики, которые определены в табл. 2,

причем относительная интенсивность пиков составляет более приблизительно 2%, предпочтительно более приблизительно 5%, более предпочтительно более приблизительно 10%, более предпочтительно более приблизительно 15%. Однако специалист в данной области техники поймет, что относительная интенсивность пиков может изменяться в зависимости от различных образцов и различных измерений для одного и того же образца.

Форма III может дополнительно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой по сути такой, как показано на фиг. 1.

Форма III может также характеризоваться термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), содержащей эндотерму с температурой начала плавления, составляющей 142°C, и пиковой температурой при 158°C. Форма III может характеризоваться термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии по сути такой, как показано на фиг. 2.

Форму III можно дополнительно охарактеризовать с помощью термогравиметрического анализа (TGA). Форма III может характеризоваться кривой TGA по сути такой, как показано на фиг. 3.

Форму III можно дополнительно охарактеризовать с помощью DVS. Форма III может характеризоваться графиком изотермы DVS по сути таким, как показано на фиг. 4. График изотермы DVS на фиг. 4 демонстрирует, что форма III является негигроскопической.

Получение формы III.

Форму III моногидрата соединения A можно получать перекристаллизацией соединения A или его гидрата или сольвата, например, гидрата формы I соединения A, из подходящим образом выбранной смеси растворителей.

Форму III моногидрата соединения A можно получать способом, включающим стадии а) добавления соединения A или его гидрата или сольвата в смесь этилацетата и этанола и нагревания до температуры в диапазоне от приблизительно 30°C до температуры кипения растворителя; б) добавления воды в смесь и отфильтровывания любого осадка, поддержания указанной температуры; в) добавления н-гептана в смесь, введения затравки кристаллической формы III и поддержания указанной температуры; и д) охлаждения до комнатной температуры с получением осадка кристаллической формы; причем количество воды составляет от приблизительно 0,1% вес./вес. до приблизительно 3% вес./вес. относительно общего веса растворителя; причем, в частности, количество воды составляет от приблизительно 1,0% вес./вес. до приблизительно 3% вес./вес. относительно общего веса растворителя.

В одном варианте осуществления количество воды составляет по меньшей мере 0,3% вес./вес., в частности, 0,4% вес./вес., более конкретно по меньшей мере 0,8% вес./вес., еще более конкретно по меньшей мере 1,0% вес./вес. относительно общего веса растворителя. В одном варианте осуществления количество воды составляет по меньшей мере 0,3% вес./вес., в частности, 0,4% вес./вес., в частности, по меньшей мере 0,8% вес./вес., еще более конкретно по меньшей мере 1,0% вес./вес. относительно общей массы реакционной смеси. В одном варианте осуществления реакционная смесь должна содержать количество воды, которое превышает в 0,038 раза количество соединения A.

В одном варианте осуществления количество воды составляет максимум 3,0% вес./вес., 2,5% вес./вес., 2,0% вес./вес., 1,5% вес./вес. или 1,0% вес./вес. относительно общего веса растворителя.

В одном варианте осуществления количество воды составляет 1,0% вес./вес. относительно общего веса растворителя. В одном варианте осуществления количество воды составляет от приблизительно 0,3% вес./вес. до приблизительно 1,5% вес./вес. относительно общего веса растворителя. В одном варианте осуществления количество воды составляет от 0,3% вес./вес. до 1,5% вес./вес. относительно общего веса растворителя.

Альтернативно, форму III моногидрата соединения A можно получать способом, включающим стадии а) добавления соединения A или его гидрата или сольвата в смесь воды и изопропилового спирта и нагревания до температуры в диапазоне от приблизительно 30°C до температуры кипения растворителя; б) добавления н-гептана в смесь, введения затравки кристаллической формы III и поддержания указанной температуры; и в) охлаждения до комнатной температуры с получением осадка кристаллической формы; причем количество воды составляет от приблизительно 1,0% вес./вес. до приблизительно 6,0% вес./вес. относительно общего веса растворителя.

В одном варианте осуществления количество воды составляет по меньшей мере 2,0% вес./вес., в частности, 2,5% вес./вес., более конкретно по меньшей мере 2,8% вес./вес., еще более конкретно по меньшей мере 3,0% вес./вес. относительно общего веса растворителя. В одном варианте осуществления количество воды составляет по меньшей мере 2,0% вес./вес., в частности, 2,5% вес./вес., более конкретно по меньшей мере 2,8% вес./вес., еще более конкретно по меньшей мере 3,0% вес./вес. относительно общей массы реакционной смеси.

В одном варианте осуществления количество воды составляет максимум 5,5% вес./вес., 5,0% вес./вес., 4,5% вес./вес., 4,0% вес./вес. или 3,5% вес./вес. относительно общего веса растворителя.

В одном варианте осуществления количество воды составляет 3,5% вес./вес. относительно общего веса растворителя. В одном варианте осуществления количество воды составляет от приблизительно 2,0% вес./вес. до приблизительно 5,0% вес./вес. относительно общего веса растворителя. В одном варианте осуществления количество воды составляет от 2,0% вес./вес. до 5,0% вес./вес. относительно общего веса растворителя.

Специалист в данной области техники поймет, что достаточное количество воды должно присутствовать в реакционной смеси, и что конкретное минимальное количество воды зависит от количества соединения А. В случае, когда содержание воды слишком высокое, форма I соединения А может образовываться вместо формы III соединения А, в случае чего содержание воды должно быть снижено.

Общий вес растворителя, на который ссылаются в описаниях выше, относится к общему весу растворителя, в котором форма III соединения А или его гидрат (например, моногидрат) или сольват растворимы, не включая антирастворители (воду и н-гептан).

Специалист в данной области техники также поймет, что в случае, когда соединение А, используемое в качестве исходного материала при получении формы III, является гидратом, некоторое количество воды будет уже доступным в системе из исходного материала. В случае, когда не являющийся гидратом сольват соединения А используют вместо этого в качестве исходного материала, специалисту в данной области техники будет понятно, что больше воды следует добавлять в смесь для получения требуемого % вес./вес.

Соединение А или его гидрат или сольват могут включать кристаллическую гидратированную форму I. Температура, до которой смесь нагревают в способах, описанных в данном документе, может составлять от приблизительно 40°C до приблизительно 55°C. На стадии а) смесь можно нагревать в течение по меньшей мере 30 минут или по меньшей мере 1 часа. На стадии, где добавляют н-гептан, материал затравки, представляющий собой кристаллическую форму III, можно добавлять в смесь после добавления н-гептана, и температуру можно поддерживать в течение по меньшей мере 4 часов. Дополнительную порцию н-гептана можно медленно добавлять в течение по меньшей мере 5 часов, в частности, в течение по меньшей мере 8 часов, более конкретно в течение по меньшей мере 10 часов. На стадии, где смесь охлаждают до комнатной температуры, смесь можно перемешивать при комнатной температуре в течение по меньшей мере 12 часов.

Способы, описанные в данном документе, могут дополнительно включать стадию отфильтровывания осадка и промывания указанного осадка н-гептаном. Способ может дополнительно включать стадию высушивания осадка под вакуумом, необязательно при температуре от приблизительно 45°C до приблизительно 55°C.

Форму III моногидрата соединения А можно получать способом, включающим стадии а) добавления соединения А или его гидрата или сольвата в этилацетат или изопропилацетат и б) перемешивания полученной суспензии при температуре в диапазоне от приблизительно 30°C до температуры кипения растворителя с получением осадка кристаллического моногидрата соединения А, формы III. Соединение А или его гидрат или сольват может включать кристаллическую гидратированную форму I.

Температура, до которой смесь нагревают, может составлять от приблизительно 40°C до приблизительно температуры кипения растворителя или от приблизительно 50°C до приблизительно температуры кипения растворителя. Температура, до которой смесь нагревают, может составлять приблизительно 60°C. Суспензию можно перемешивать в течение по меньшей мере 1 дня, по меньшей мере 2 дней, по меньшей мере 3 дней, по меньшей мере 4 дней или по меньшей мере 5 дней.

Способ может дополнительно включать стадию с) отфильтровывания осадка. Способ может дополнительно включать стадию d) высушивания осадка под вакуумом, необязательно при температуре от приблизительно 45°C до приблизительно 55°C.

Альтернативно, форму III моногидрата соединения А можно получать способом, включающим стадии а) добавления соединения А или его гидрата или сольвата в смесь воды и изопропилового спирта и б) перемешивания полученной суспензии при температуре в диапазоне от приблизительно 30°C до температуры кипения растворителя с получением осадка кристаллического моногидрата соединения А, формы III. Соединение А или его гидрат или сольват может включать кристаллическую гидратированную форму I.

Температура, до которой смесь нагревают, может составлять от приблизительно 40°C до приблизительно температуры кипения растворителя или от приблизительно 50°C до приблизительно температуры кипения растворителя. Температура, до которой смесь нагревают, может составлять приблизительно 60°C. Суспензию можно перемешивать в течение по меньшей мере 1 дня, по меньшей мере 2 дней, по меньшей мере 3 дней, по меньшей мере 4 дней или по меньшей мере 5 дней.

Способ может дополнительно включать стадию с) отфильтровывания осадка. Способ может дополнительно включать стадию d) высушивания осадка под вакуумом, необязательно при температуре от приблизительно 45°C до приблизительно 55°C.

Композиции.

Даже несмотря на то, что соединения из вариантов осуществления настоящего изобретения можно вводить отдельно, их обычно будут вводить в смеси с фармацевтически приемлемым носителем, фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом и/или фармацевтически приемлемым разбавителем, выбранными в зависимости от предполагаемого пути введения и стандартной фармацевтической или ветеринарной практики. Таким образом, конкретные варианты осуществления настоящего изобретения направлены на фармацевтические и ветеринарные композиции, содержащие кристаллическую форму III моногидрата соединения А и по меньшей мере один приемлемый носитель, фармацевтически прием-

лемое вспомогательное вещество и/или фармацевтически приемлемый разбавитель.

В качестве примера в фармацевтических композициях из вариантов осуществления настоящего изобретения кристаллическую форму III моногидрата соединения А можно смешивать с любым(любыми) подходящим(подходящими) связующим(связующими), смазывающим веществом(веществами), суспендирующим средством(средствами), веществом(веществами) для нанесения покрытия, солнобилизующим средством(средствами) и их комбинациями.

Твердые лекарственные формы для перорального введения, такие как таблетки или капсулы, содержащие кристаллическую форму по настоящему изобретению, можно вводить по меньшей мере в одной лекарственной форме одновременно, в случае необходимости. Также возможно введение кристаллической формы в составах с замедленным высвобождением.

Дополнительные формы для перорального введения, в которых кристаллическую форму можно вводить, включают настойки, растворы, сиропы и суспензии; причем каждая необязательно содержит ароматизаторы и красители.

Альтернативно, кристаллическую форму можно вводить посредством ингаляции (внутритрахеальной или интраназальной) или в виде суппозитория или пессария или можно наносить местно в виде лосьона, раствора, крема, мази или присыпки. Например, ее можно включать в крем, содержащий, состоящий из и/или по сути состоящий из водной эмульсии полиэтиленгликолей или жидкого парафина. Ее также можно включать в концентрации от приблизительно 1% до приблизительно 10% по весу крема в мазь, содержащую, состоящую из и/или по сути состоящую из основы из воска или мягкого парафина вместе с любыми стабилизаторами и консервантами, которые могут требоваться. Альтернативные пути введения включают трансдермальное введение с помощью чрескожного или трансдермального пластыря.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению (а также только кристаллическую форму III моногидрата) также можно вводить посредством инъекции парентерально, например, внутрикавернозно, внутривенно, внутримышечно, подкожно, внутрикожно или интратекально. В этом случае композиции будут также включать по меньшей мере одно из подходящего носителя, подходящего вспомогательного вещества и подходящего разбавителя.

Для парентерального введения фармацевтические композиции по настоящему изобретению лучше всего использовать в виде стерильного водного раствора, который может содержать другие вещества, например, достаточное количество солей и моносахаридов для получения раствора, изотоничного крови.

Для буккального или подязычного введения фармацевтические композиции по настоящему изобретению можно вводить в виде таблеток или пастилок, которые можно составлять обычным способом.

В качестве дополнительного примера фармацевтические композиции, содержащие кристаллическую форму в качестве активного фармацевтического ингредиента, можно получать путем смешивания кристаллической формы с фармацевтически приемлемым носителем, фармацевтически приемлемым разбавителем и/или фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом согласно обычным техникам составления фармацевтических препаратов. Носитель, вспомогательное вещество и разбавитель могут принимать широкое разнообразие форм в зависимости от необходимого пути введения (например, пероральный, парентеральный и т.д.). Таким образом, в случае жидких препаратов для перорального введения, таких как суспензии, сиропы, настойки и растворы, подходящие носители, вспомогательные вещества и разбавители включают воду, гликоли, масла, спирты, ароматизаторы, консерванты, стабилизаторы, красители и т.п.; в случае твердых лекарственных средств для перорального введения, таких как порошки, капсулы и таблетки, подходящие носители, вспомогательные вещества и разбавители включают крахмалы, сахара, разбавители, способствующие грануляции средства, смазывающие средства, связующие, разрыхлители и т.п. Твердые лекарственные препараты для перорального введения также могут быть необязательно покрыты веществами, такими как сахара, или иметь энтеросолюбильное покрытие, чтобы регулировать основной сайт абсорбции и дезинтеграции. Для парентерального введения носитель, вспомогательное вещество и разбавитель будут обычно включать стерильную воду, а другие ингредиенты можно добавлять для повышения растворимости и консервации композиции. Инъекционные суспензии или растворы также можно получать с помощью водных носителей вместе с подходящими добавками, такими как солнобилизаторы и консерванты.

Терапевтически эффективное количество кристаллической формы III моногидрата соединения А или его фармацевтической композиции включает диапазон доз от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 3000 мг или любое конкретное количество или диапазон в пределах вышеуказанного, в частности, от приблизительно 1 мг до приблизительно 1000 мг или любое конкретное количество или диапазон в пределах вышеуказанного или более конкретно от приблизительно 10 мг до приблизительно 500 мг или любое конкретное количество или диапазон в пределах вышеуказанного, активного фармацевтического ингредиента в схеме введения от приблизительно 1 до приблизительно (4x) в сутки для человека среднего веса (70 кг); хотя специалисту в данной области техники очевидно, что терапевтически эффективное количество для указанной кристаллической формы будет варьировать в зависимости от заболеваний, синдромов, состояний и нарушений, которые необходимо лечить.

Для перорального введения фармацевтическая композиция, в частности, представлена в виде таблеток, содержащих приблизительно 1,0, приблизительно 10, приблизительно 50, приблизительно 100, при-

близительно 150, приблизительно 200, приблизительно 250 и приблизительно 500 миллиграммов кристаллической формы III моногидрата соединения А.

Для перорального введения фармацевтическая композиция, в частности, представлена в виде капсул, содержащих приблизительно 1,0, приблизительно 10, приблизительно 50, приблизительно 100, приблизительно 150, приблизительно 200, приблизительно 250 и приблизительно 500 миллиграммов кристаллической формы III моногидрата соединения А.

Вариант осуществления настоящего изобретения направлен на фармацевтическую композицию для перорального введения, содержащую кристаллическую форму III моногидрата соединения А в количестве от приблизительно 25 мг до приблизительно 500 мг.

Преимущественно кристаллическую форму III моногидрата соединения А можно вводить в единичной суточной дозе, или общую суточную дозу можно вводить в виде разделенных доз два, три или 4 раза в сутки.

Оптимальные дозировки кристаллической формы, которые следует вводить, могут быть без труда определены и будут изменяться в зависимости от конкретного используемого соединения, пути введения, активности препарата и прогрессирования заболевания, синдрома, состояния или нарушения. Кроме того, факторы, связанные с конкретным субъектом, подвергаемым лечению, в том числе пол, возраст, вес, рацион субъекта и время введения, будут приводить в результате к необходимости регулировки доз для достижения соответствующего терапевтического уровня и желаемого терапевтического эффекта. Вышеуказанные дозировки, таким образом, являются иллюстративными для усредненного случая. Могут быть, конечно, отдельные случаи, где необходимы более высокие или более низкие диапазоны дозировок, и они находятся в пределах объема настоящего изобретения.

Способы лечения.

Кристаллическую форму III моногидрата соединения А можно вводить в любой из вышеуказанных композиций и схем дозирования или посредством таких композиций и схем дозирования, которые установлены в данной области, когда применение кристаллической формы требуется для субъекта, нуждающегося в этом.

Кристаллическая форма III пригодна в способах лечения, уменьшения интенсивности и/или предупреждения заболевания, синдрома, состояния или нарушения, на которое воздействуют путем подавления MALT1. Такие способы включают, состоят из и/или по сути состоят из введения субъекту, включая животное, млекопитающее и человека, нуждающегося в таком лечении, уменьшении интенсивности и/или предупреждении, терапевтически эффективного количества кристаллической формы III моногидрата соединения А.

Один вариант осуществления настоящего изобретения направлен на способ лечения зависящего от MALT1 или опосредованного MALT1 заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включая животное, млекопитающее и человека, нуждающегося в таком лечении, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества кристаллической формы III моногидрата соединения А.

В другом варианте осуществления зависящее от MALT1 или опосредованное MALT1 заболевание или состояние выбрано из рака гемопоэтического происхождения или солидных опухолей, таких как хронического миелогенный лейкоз, миелоидный лейкоз, неходжкинская лимфома и другие В-клеточные лимфомы.

В частности, кристаллическая форма III моногидрата соединения А пригодна для лечения или уменьшения интенсивности заболеваний, синдромов, состояний или нарушений, таких как диффузная В-крупноклеточная лимфома (DLBCL), лимфома из клеток мантийной ткани (MCL), фолликулярная лимфома (FL) и лимфома лимфоидной ткани слизистых оболочек (MALT).

Более конкретно, кристаллическая форма III моногидрата соединения А пригодна для лечения или уменьшения интенсивности диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL), лимфомы из клеток мантийной ткани (MCL), фолликулярной лимфомы (FL) и лимфомы лимфоидной ткани слизистых оболочек (MALT), включающего введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества указанной кристаллической формы.

Кроме того, кристаллическая форма III моногидрата соединения А пригодна для лечения или уменьшения интенсивности иммунологического заболевания, синдрома, нарушения или состояния, выбранного из группы, состоящей из ревматоидного артрита (RA), псориатического артрита (PsA), псориаза (Pso), язвенного колита (UC), болезни Крона, системной красной волчанки (SLE), астмы и хронического обструктивного заболевания легкого (COPD).

В одном варианте осуществления виды рака, для которых может приносить пользу лечение с помощью кристаллической формой III моногидрата соединения А (ингибитора MALT1), включают без ограничения лимфому, виды лейкоза, карциномы и саркомы, например, неходжкинскую лимфому (NHL), В-клеточную NHL, диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL), лимфому из клеток мантийной ткани (MCL), фолликулярную лимфому (FL), лимфому лимфоидной ткани слизистых оболочек (MALT), лимфому из клеток маргинальной зоны, Т-клеточную лимфому, лимфому Ходжкина, лимфому Беркитта, множественную миелому, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), мелкоклеточную лимфоцитарную

лимфому (SLL), макроглобулинемию Вальденстрема, лимфобластный Т-клеточный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз (СМЛ), волосатоклеточный лейкоз, острый лимфобластный Т-клеточный лейкоз, плазмоцитому, иммунобластный крупноклеточный лейкоз, мегакариобластный лейкоз, острый мегакариобластный лейкоз, промиелоцитарный лейкоз, эритролейкоз, (формы глиомы) головного мозга, виды глиобластомы, рак молочной железы, колоректальный рак/рак толстой кишки, рак предстательной железы, рак легкого, в том числе немелкоклеточный, рак желудочно-кишечного тракта, рак эндометрия, меланому, рак поджелудочной железы, рак печени, рак почки, плоскоклеточную карциному, рак яичника, саркому, остеосаркому, рак щитовидной железы, рак мочевого пузыря, рак головы и шеи, рак яичка, саркому Юинга, рабдомиосаркому, медуллобластому, нейробластому, рак шейки матки, почечно-клеточный рак, уротелиальный рак, рак вульвы, рак пищевода, рак слюнных желез, рак носоглотки, рак щеки, рак ротовой полости и GIST (гастроинтестинальную стромальную опухоль).

В другом варианте осуществления кристаллическая форма III моногидрата соединения А может быть пригодна для лечения иммунологических заболеваний, включая без ограничения аутоиммунные и воспалительные нарушения, например, артрит, воспалительное заболевание кишечника, гастрит, анкилозирующий спондилит, язвенный колит, панкреатит, болезнь Крона, целиакию, рассеянный склероз, системную красную волчанку, волчаночный нефрит, ревматическую лихорадку, подагру, отторжение органов или трансплантатов, хроническое отторжение аллотрансплантата, острую или хроническую реакцию "трансплантат против хозяина", дерматит, включая атопический, дерматомиозит, псориаз, болезнь Бехчета, увеит, миастению gravis, заболевание Грейвса, тиреоидит Хашимото, синдром Шегрена, нарушения при пузырчатке, синдромы васкулита, опосредованного антителами, иммунокомплексные васкулиты, аллергические нарушения, астму, бронхит, хроническое обструктивное заболевание легкого (COPD), кистозный фиброз, пневмонию, заболевания легкого, включая отек, эмболию, фиброз, саркоидоз, гипертонию и эмфизему, силикоз, респираторную недостаточность, острый респираторный дистресс синдром, заболевание BENTA, бериллиоз и полимиозит.

Один вариант осуществления настоящего изобретения направлен на способ лечения заболевания, синдрома, состояния или нарушения, причем на указанное заболевание, синдром, состояние или нарушение воздействуют путем подавления MALT1, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества кристаллической формы III моногидрата соединения А.

В дополнительном варианте осуществления заболевание, синдром, состояние или нарушение выбраны из группы, состоящей из диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL), лимфомы из клеток мантийной ткани (MCL), фолликулярной лимфомы (FL) и лимфомы лимфоидной ткани слизистых оболочек (MALT), ревматоидного артрита (RA), псориатического артрита (PsA), псориаза (Pso), язвенного колита (UC), болезни Крона, системной красной волчанки (SLE), астмы и хронического обструктивного заболевания легкого (COPD).

В дополнительном варианте осуществления заболевание, синдром, состояние или нарушение выбраны из группы, состоящей из диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL), лимфомы из клеток мантийной зоны (MCL), фолликулярной лимфомы (FL), лимфомы лимфоидной ткани слизистых оболочек (MALT), лимфомы из клеток маргинальной зоны, хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы (SLL) и макроглобулинемии Вальденстрема.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение направлено на способ лечения заболевания, синдрома, состояния или нарушения, выбранного из группы, состоящей из диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL), лимфомы из клеток мантийной ткани (MCL), фолликулярной лимфомы (FL) и лимфомы лимфоидной ткани слизистых оболочек (MALT), ревматоидного артрита (RA), псориатического артрита (PsA), псориаза (Pso), язвенного колита (UC), болезни Крона, системной красной волчанки (SLE), астмы и хронического обструктивного заболевания легкого (COPD), включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества кристаллической формы III моногидрата соединения А.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение направлено на способ лечения заболевания, синдрома, состояния или нарушения, выбранного из группы, состоящей из диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL), лимфомы из клеток мантийной ткани (MCL), фолликулярной лимфомы (FL), лимфомы лимфоидной ткани слизистых оболочек (MALT), лимфомы из клеток маргинальной зоны, хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы (SLL) и макроглобулинемии Вальденстрема, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества кристаллической формы III моногидрата соединения А. В дополнительном варианте осуществления заболевание, синдром, состояние или нарушение представляют собой неходжкинскую лимфому (NHL). В дополнительном варианте осуществления неходжкинская лимфома (NHL) представляет собой В-клеточную NHL.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение направлено на кристаллическую форму III моногидрата соединения А для получения лекарственного препарата для лечения заболевания, синдрома, нарушения или состояния, выбранного из группы, состоящей из диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL), лимфомы из клеток мантийной ткани (MCL), фолликулярной лимфомы (FL) и лимфомы лимфоидной ткани слизистых оболочек (MALT), ревматоидного артрита (RA), псориатического

артрита (PsA), псориаза (Pso), язвенного колита (UC), болезни Крона, системной красной волчанки (SLE), астмы и хронического обструктивного заболевания легкого (COPD), у субъекта, нуждающегося в этом.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение направлено на кристаллическую форму III моногидрата соединения А для получения лекарственного препарата для лечения заболевания, синдрома, состояния или нарушения, выбранного из группы, состоящей из диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL), лимфомы из клеток мантийной ткани (MCL), фолликулярной лимфомы (FL), лимфомы лимфоидной ткани слизистых оболочек (MALT), лимфомы из клеток маргинальной зоны, хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы (SLL) и макроглобулинемии Вальденстрема, у субъекта, нуждающегося в этом. В дополнительном варианте осуществления заболевание, синдром, состояние или нарушение представляют собой неходжкинскую лимфому (NHL). В дополнительном варианте осуществления неходжкинская лимфома (NHL) представляет собой В-клеточную NHL.

В другом варианте осуществления кристаллическая форма III моногидрата соединения А предназначена для применения в способе лечения нарушения, выбранного из группы, состоящей из диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL), лимфомы из клеток мантийной ткани (MCL), фолликулярной лимфомы (FL) и лимфомы лимфоидной ткани слизистых оболочек (MALT), ревматоидного артрита (RA), псориатического артрита (PsA), псориаза (Pso), язвенного колита (UC), болезни Крона, системной красной волчанки (SLE), астмы и хронического обструктивного заболевания легкого (COPD), у субъекта, нуждающегося в этом.

В другом варианте осуществления кристаллическая форма III моногидрата соединения А предназначена для применения в способе лечения заболевания, синдрома, состояния или нарушения, выбранного из группы, состоящей из диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL), лимфомы из клеток мантийной ткани (MCL), фолликулярной лимфомы (FL), лимфомы лимфоидной ткани слизистых оболочек (MALT), лимфомы из клеток маргинальной зоны, хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы (SLL) и макроглобулинемии Вальденстрема, у субъекта, нуждающегося в этом. В дополнительном варианте осуществления заболевание, синдром, состояние или нарушение представляют собой неходжкинскую лимфому (NHL) у субъекта, нуждающегося в этом. В дополнительном варианте осуществления неходжкинская лимфома (NHL) представляет собой В-клеточную NHL.

В другом варианте осуществления кристаллическая форма III моногидрата соединения А предназначена для применения в лечении нарушения, выбранного из группы, состоящей из диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL), лимфомы из клеток мантийной ткани (MCL), фолликулярной лимфомы (FL) и лимфомы лимфоидной ткани слизистых оболочек (MALT), ревматоидного артрита (RA), псориатического артрита (PsA), псориаза (Pso), язвенного колита (UC), болезни Крона, системной красной волчанки (SLE), астмы и хронического обструктивного заболевания легкого (COPD), у субъекта, нуждающегося в этом.

В другом варианте осуществления кристаллическая форма III моногидрата соединения А предназначена для применения в лечении заболевания, синдрома, состояния или нарушения, выбранного из группы, состоящей из диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL), лимфомы из клеток мантийной ткани (MCL), фолликулярной лимфомы (FL), лимфомы лимфоидной ткани слизистых оболочек (MALT), лимфомы из клеток маргинальной зоны, хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы (SLL) и макроглобулинемии Вальденстрема, у субъекта, нуждающегося в этом. В дополнительном варианте осуществления заболевание, синдром, состояние или нарушение представляют собой неходжкинскую лимфому (NHL) у субъекта, нуждающегося в этом. В дополнительном варианте осуществления неходжкинская лимфома (NHL) представляет собой В-клеточную NHL.

В другом варианте осуществления кристаллическая форма III моногидрата соединения А предназначена для применения в лечении заболевания, синдрома, состояния или нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, причем на указанное заболевание, синдром, состояние или нарушение воздействуют путем подавления MALT1.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения кристаллическую форму III моногидрата соединения А можно применять в комбинации с одним или несколькими другими медицинскими средствами, более конкретно с другими противораковыми средствами, например, химиотерапевтическими, антипролиферативными или иммуномодулирующими средствами, или со вспомогательными средствами в раковой терапии, например, подавляющими иммунитет или противовоспалительными средствами.

Будет понятно, что могут быть сделаны вариации вышеуказанных вариантов осуществления настоящего изобретения, которые все еще находятся в пределах объема настоящего изобретения. Каждый признак, раскрытый в данном описании, если не указано иное, можно заменить альтернативными признаками, служащими той же, эквивалентной или подобной цели. Таким образом, если не указано иное, каждый раскрытый признак является только одним примером характерного ряда эквивалентных или подобных признаков.

Предполагается, что все возможные комбинации вышеуказанных вариантов осуществления попадают в объем настоящего изобретения.

Далее будет сделана ссылка на следующие примеры, которые иллюстрируют настоящее изобретение неограничивающим образом.

Примеры

Анализ с помощью рентгеновской порошковой дифрактометрии (XRPD) проводили на рентгеновском порошковом дифрактометре Bruker (D8 Advance). Соединение распределяли по монокристаллической кремниевой пластине и аккуратно придавливали, чтобы образец был плоским и однородным для тестирования.

Образцы анализировали на XRPD, используя нижеследующий способ.

Трубка: Cu: К-альфа ($\lambda=1,54056\text{\AA}$).

Генератор: Напряжение: 40 кВ; Ток: 40 мА.

Детектор: PSD: LynxEye.

Щель расходимости: 0,60 мм.

Первичная щель Соллера: 2,5 град.

Щель детектора: 10,50 мм; Антирассеивающая щель: 7,10 мм.

Вторичн. щель Соллера: 2,5 град.

Тип сканирования: блокировка, согласование.

Режим сканирования: непрерывное сканирование.

Параметр сканирования: ось сканирования: 2-тета/тета.

Диапазон сканирования: 3-50 град.; Размер шага: 0,02 град.

Время/шаг: 0,12 с.

Вращение образца: 60 об./мин.

Скорость сканирования: 10 град./мин.

Специалист в данной области техники поймет, что дифрактограммы и положения пиков обычно сильно не зависят от используемого дифрактометра и любого конкретного используемого метода калибровки. Обычно положения пиков могут отличаться на приблизительно $\pm 0,2^\circ$ два тета или меньше. Значения интенсивности (и значения относительной интенсивности) каждого конкретного дифракционного пика могут также варьировать в зависимости от различных факторов, включая без ограничения размер частиц, ориентацию, чистоту образца и т.д. Однако специалист в данной области техники сможет установить различие между соединением А, гидратом формы I и формы III моногидрата соединения А.

Термогравиметрический анализ (TGA) проводили на термогравиметрическом анализаторе TA Instruments Q5000 IR, оборудованном количественной газоанализаторной установкой Hiden. Образец помещали в стандартную платиновую кювету для образцов от TA instruments после его взвешивания. Образец сканировали от 25° до 300°C с программируемой скоростью нагревания $20^\circ\text{C}/\text{мин}$.

Анализ сорбции влаги (DVS) проводили с помощью устройства для динамической сорбции паров Surface Measurement Systems Advantage-1. Профиль содержания влаги оценивали путем контроля адсорбции/десорбции пара в диапазоне от 0 до 95% относительной влажности при 25°C . Профиль содержания влаги состоял из 2 циклов адсорбции/десорбции пара.

Инфракрасную (IR) спектроскопию проводили на спектрометре Nicolet 6700FT-IR с вспомогательным микроустройством с ATR.

Пример 1. Получение гидрата 1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-N-[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]-1H-пирозол-4-карбоксамида (соединения А), формы I.

Гидрат соединения А получали аналогично способу синтеза, описанному в примере 158 в WO 2018/119036. Соединение, полученное с помощью этого способа, как было подтверждено, представляло собой гидратированную кристаллическую форму, форму I.

Определяли характеристики формы I с применением рентгеновской порошковой дифрактометрии (XRPD), дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), термогравиметрического анализа (TGA), динамической сорбции паров (DVS) и ИК-спектроскопии (фиг. 7-12).

На рентгеновской порошковой дифрактограмме формы I (фиг. 7) продемонстрированы отдельные дифракционные пики без присутствия уширения, указывая на то, что это кристаллический продукт.

В табл. 1 представлен перечень пиков и относительная интенсивность для XRPD гидрата соединения А, формы I (фиг. 7).

Таблица 1

Положение [2 -тета]	Относит. интенсивность [%]
3,3492	39,37
6,6640	4,90
8,3921	99,18
9,5561	2,00

9,9822	17,19
10,4253	1,40
10,7270	21,94
12,0003	10,48
12,2582	8,63
12,6973	75,08
13,3111	100,00
13,5391	25,04
14,0837	34,93
14,5855	33,39
15,3831	8,76
15,5724	12,24
15,9676	9,12
16,7336	64,64
17,4857	6,14
18,0702	31,51
18,3862	8,90
19,2183	16,27
20,0081	39,14
20,3419	26,48
21,1256	34,24
21,3242	15,79
22,0092	35,62
22,5028	16,08
23,1445	7,75
23,4107	11,70
23,8241	9,17
24,3918	19,32
24,5913	18,26
24,9140	46,75
25,3974	32,79
25,5768	43,71
26,1570	11,50
26,7323	3,55
27,2280	21,80

27,5416	32,47
27,8348	16,14
28,0704	8,75
28,6818	11,22
29,3712	4,98
30,3808	4,04
31,2917	10,24
31,5862	11,98
32,9442	5,01
33,6350	4,99
33,9874	2,68
34,4781	3,01
34,8120	4,21
35,6513	3,06
37,1454	3,83
38,9841	1,18
39,4671	1,81
40,6150	4,58
42,5268	2,93
43,4580	2,63
44,1621	1,20
45,6961	2,04
46,7044	4,03
48,7494	8,95
48,8885	4,57
49,8753	4,63

На кривой DSC формы I (фиг. 8) продемонстрирован широкий эндотермический сигнал при 98,7°C (142 Дж/г) с температурой начала 66,3°C из-за дегидратации гидрата. Второй эндотермический сигнал наблюдается при 157,0°C (17 Дж/г) с температурой начала 145,2°C, и он соответствует плавлению дегидратированной формы.

На кривой TGA формы I (фиг. 9) продемонстрирована потеря веса 4,7% от к.т. до 82°C из-за испарения присутствующего растворителя (воды). Потерю веса 0,4% регистрировали при 82-122°C, и она соответствует дальнейшему испарению растворителя.

На графике изменения массы при DVS формы I (фиг. 11) показана потеря веса ~2,7% во время стадии начального высушивания. Соединение быстро адсорбирует и десорбирует воду в диапазоне влажности 0-20% RH (относительной влажности) (фиг. 10 и 11). Оно адсорбирует не более 4,1-4,2% влаги (при 0-20% RH) в зависимости от атмосферной влажности и полностью высыхает во время цикла десорбции. В диапазоне влажности 20-95% RH соединение адсорбирует и десорбирует медленно и обратимо с адсорбцией и десорбцией 1,8% влаги. Дифрактограмма и ИК-спектр фракции, полученной после DVS-теста, были сравнимыми с таковыми для исходного материала. Не наблюдали признаков изменения твердой фазы.

Эти данные показывают, что гидратационная вода в форме I слабо связана и теряется при RH 20% и меньше.

Пример 2. Получение моногидрата 1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-N-[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]-1H-пирозол-4-карбоксамида (соединения А), затравка формы III.

Приблизительно 200 мг соединения А, гидрата формы I, полученного в примере 1, добавляли в 400-800 мкл либо этилацетата, либо изопропилацетата и полученную суспензию перемешивали при 60°C в течение 5 дней. Осадок затем фильтровали и высушивали под вакуумом при 50°C в течение 24 часов с получением кристаллического моногидрата соединения А, формы III.

Пример 3. Получение моногидрата 1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-N-[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]-1H-пиразол-4-карбоксамид (соединения А), формы III.

1-(1-Оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-N-[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]-1H-пиразол-4-карбоксамид (100 г), полученный с помощью процедуры, аналогичной способу синтеза, описанному в примере 158 документа WO 2018/119036, загружали в колбу (R1) вместе с этанолом (150-170 мл) и этилацетатом (80-100 мл). Полученную смесь нагревали до 40-50°C и перемешивали в течение 0,5-2 часов. Затем добавляли воду (4-7 мл) и содержание воды измеряли с помощью титрования по Карлу Фишеру. Содержимое R1 нагревали до 40-55°C и фильтровали во вторую колбу (R2), предварительно нагретую до 40-55°C. R1 промывали этилацетатом (80-100 мл) при 40-50°C и содержимое фильтровали в R2. Загружали н-гептан (340-410 мл) в R2 в течение приблизительно 20-40 мин. с поддержанием 40-55°C. В полученный раствор вводили затравку 1,9-2,1 г моногидрата соединения А, формы III (полученной из примера 2), и полученную смесь перемешивали при 40-55°C в течение 4-8 часов. Добавляли н-гептан (680-750 мл) в течение 10-15 часов с поддержанием 40-55°C; полученную смесь перемешивали в течение дополнительных 2-5 часов при 40-55°C, затем ее охлаждали до 20-25°C в течение 7-13 часов. Суспензию перемешивали при 20-25°C в течение 12-18 ч, затем ее фильтровали и промывали н-гептаном (180-250 мл). После высушивания под вакуумом при 45-55°C в течение 15-22 часов получали моногидрат 1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-N-[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]-1H-пиразол-4-карбоксамид (форму III) с выходом 80%.

Пример 3b. Получение моногидрата 1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-N-[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]-1H-пиразол-4-карбоксамид (соединения А), формы III.

1-(1-Оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-N-[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]-1H-пиразол-4-карбоксамид (25 г), полученный процедурой, аналогичной способу синтеза, описанному в примере 158 в WO 2018/119036, загружали в колбу (R1) вместе с водой (2,5-4,5 мл) и изопропиловым спиртом (IPA) (100 мл). Полученную смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 0,5-2 часов. Загружали н-гептан (125 мл) в R1. В полученный раствор вводили затравку из 500 мг моногидрата соединения А, формы III (полученной в примере 2), и полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 72 часов. Добавляли н-гептан (275 мл) в течение 12 часов, поддерживая 50°C; полученную смесь перемешивали в течение еще 58 часов при 50°C, затем ее охлаждали до 20-25°C в течение 2 часов. Суспензию перемешивали при 20-25°C в течение 94 ч., затем ее фильтровали и промывали н-гептаном (100 мл). После высушивания под вакуумом при 50°C в течение 24 часов получали моногидрат 1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-N-[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]-1H-пиразол-4-карбоксамид (форму III) с выходом 90%.

Определяли характеристики формы I с применением рентгеновской порошковой дифрактометрии (XRPD), дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), термогравиметрического анализа (TGA), динамической сорбции паров (DVS) и ИК-спектроскопии - см. фиг. 1-6.

На рентгеновской порошковой дифрактограмме формы III (фиг. 1) продемонстрированы отдельные дифракционные пики без присутствия уширения, указывая на то, что это соединение находится в виде кристаллического продукта.

В табл. 2 представлен перечень пиков и значений относительной интенсивности для XRPD моногидрата соединения А, формы III (фиг. 1).

Положение [°2-тета]	Относит. интенсивность [%]
8,2904	25,26
8,6250	23,96
9,3485	2,24
11,4511	14,20
12,5682	4,31
13,6202	45,95
13,9754	21,49
15,4397	41,22
15,8867	3,10
16,4426	100,00
16,6283	17,71
17,5110	14,58

17,9121	41,41
18,6250	4,18
19,6673	14,48
21,5675	11,28
21,9258	14,96
22,1775	15,69
22,5940	41,75
23,6809	85,80
24,0437	15,69
24,5412	27,75
25,1642	29,90
25,7310	49,96
27,1482	38,49
27,6772	10,70
27,9857	5,32
29,0996	7,66
29,3985	10,88
29,9267	20,17
30,9874	5,22
31,8056	12,06
32,8799	7,23
33,1991	5,73
34,4861	6,97
36,3854	7,95
36,6246	4,89
37,3258	7,90
37,8748	7,87
38,3143	5,55
40,8261	2,60
42,4567	3,57
43,2056	2,48
43,7464	4,48
45,0366	1,28
46,0177	2,48
48,3545	1,47

На кривой DSC формы III (фиг. 2) продемонстрировано оседание и ожижение кристаллического продукта при эндотермическом сигнале с температурой начала 142°C и максимум при 158°C (145,9 Дж/г).

На кривой TGA формы III (фиг. 3) продемонстрирована общая потеря веса 3,9% от к.т. до 180°C из-за испарения связанного растворителя.

Гигроскопический характер формы III оценивали с помощью анализа с помощью динамической сорбции паров (DVS). Форма III является негигроскопической, как можно видеть на графиках DVS на фиг. 4 и 5. Форма III не теряет воду в условиях низкой RH (относительной влажности), в отличие от формы I. Дифрактограмма и ИК-спектр фракции, полученной после DVS-теста, были сравнимы с таковыми для исходного материала. Не наблюдали признаков изменения твердой фазы.

Пример 4. Исследование физической стабильности моногидрата соединения А, формы III.

Исследовали физическую стабильность моногидрата соединения А, формы III, относительно потери или поглощения воды.

Для исходного испытания образцы моногидрата формы III весом 0,5 г помещали в двойные антистатические бесцветные мешки из LDPE и закрывали.

Для длительного испытания (стабильность через 1 месяц и 3 месяца) образцы моногидрата формы III весом 1,5 г помещали в двойные антистатические бесцветные мешки из LDPE и закрывали. Образцы хранили при $30\pm 2^\circ\text{C}/75\pm 5\% \text{RH}$ и $40\pm 2^\circ\text{C}/75\pm 5\% \text{RH}$ в картонных барабанах.

Для исследования фотостабильности 1,5 г моногидрата формы III помещали в чашку Петри и распределяли слоем толщиной не более 3 мм. Чашку Петри накрывали кварцевыми покровными стеклами и закрывали Parafilm. Исследование фотостабильности проводили согласно ICH Q1B вариант 2 (ICH Harmonised Tripartite Guideline, Stability testing: Photostability testing of new drug substances and products, Q1B, Step 4 version, 6 November 1996). Образцы для исследования фотостабильности хранили под отдельными лампами, излучающими видимый и УФ-А свет, так что общее облучение составляло не менее 1,2 миллиона люкс в час и 200 Ватт-часов/м², соответственно.

Содержание воды в каждом образце определяли с применением метода калориметрического титрования испарившейся воды по Карлу Фишеру согласно Фармакопее США (USP <921> способ IC; совсем недавно появившийся в Pharmacopeial Forum: Volume No. 38(1); Page information USP42/NF37-7092) и Европейской фармакопее 2.5.32 (издание 10.0).

Результаты (табл. 3) показали, что моногидрат формы III является негигроскопическим.

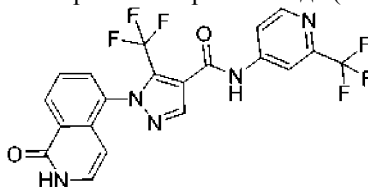
Таблица 3

Условие хранения	Время хранения	Содержание воды (%)
-	Начало	3,4
1 x ICH вариант 2	-	3,4
30°C /75% RH	1 месяц	3,3
	3 месяца	3,8
40°C /75% RH	1 месяц	3,3
	3 месяца	3,2

Хотя предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения были показаны и описаны в данном документе, специалистам в данной области будет очевидно, что такие варианты осуществления представлены только в качестве примера. Специалисты в данной области техники будут осуществлять многочисленные вариации, изменения и замены, не выходящие за рамки настоящего изобретения. Следует понимать, что различные альтернативы вариантам осуществления настоящего изобретения, описанным в данном документе, можно использовать при осуществлении на практике настоящего изобретения, и что варианты осуществления в объеме данной формулы изобретения и ее эквивалентов при этом охватываются.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Кристаллическая форма моногидрата 1-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-N-[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]-1H-пиразол-4-карбоксамида (соединения А)



соединение А,

причем кристаллическая форма представляет собой форму III, обеспечивающую рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую пики при $16,4$, $23,7$ и $25,7 \pm 0,2^\circ$ два тета.

2. Кристаллическая форма по п.1, где рентгеновская порошковая дифрактограмма дополнительно содержит пики при $13,6$, $17,9$, $22,6$, $24,5$, $25,2$ и $27,1 \pm 0,2^\circ$ два тета.

3. Кристаллическая форма по п.1 или 2, где рентгеновская порошковая дифрактограмма дополнительно содержит по меньшей мере один пик, выбранный из $8,3$, $8,6$, $11,5$, $14,0$, $15,4$, $17,5$, $19,7$, $22,0$, $22,2$, $24,0$ и $29,9 \pm 0,2^\circ$ два тета.

4. Кристаллическая форма по п.1 или 2, где рентгеновская порошковая дифрактограмма дополнительно содержит пики при $8,3$, $8,6$, $11,5$, $14,0$, $15,4$, $17,5$, $19,7$, $22,0$, $22,2$, $24,0$ и $29,9 \pm 0,2^\circ$ два тета.

5. Кристаллическая форма по любому из пп.1-4, дополнительно характеризующаяся термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащей эндотерму с температурой начала плавления, составляющей $142 \pm 2^\circ\text{C}$, и/или пиковой температурой при $158 \pm 2^\circ\text{C}$.

6. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму по любому из предыдущих пунктов и по меньшей мере одно из фармацевтически приемлемого носителя, фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества и фармацевтически приемлемого разбавителя.

7. Фармацевтическая композиция по п.6, где композиция представляет собой твердую лекарственную форму для перорального введения.

8. Фармацевтическая композиция по п.6, где композиция представляет собой сироп, настойку, суспензию.

9. Применение кристаллической формы по любому из пп.1-5 для лечения заболевания, синдрома, состояния или нарушения, на которые воздействуют путем подавления MALT1 у субъекта, нуждающегося в этом, где на указанное заболевание, синдром, состояние или нарушение воздействуют путем подавления MALT1, выбранного из рака и иммунологических заболеваний.

10. Применение по п.9, где рак выбран из лимфомы, лейкоза, карциномы и саркомы, такой как неходжкинская лимфома (NHL), В-клеточная NHL, диффузная В-крупноклеточная лимфома (DLBCL), лимфома из клеток мантимальной ткани (MCL), фолликулярная лимфома (FL), лимфома лимфоидной ткани слизистых оболочек (MALT), лимфома из клеток маргинальной зоны, Т-клеточная лимфома, лимфома Ходжкина, лимфома Беркитта, множественная миелома, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома (SLL), макроглобулинемия Вальденстрема, лимфобластный Т-клеточный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз (CMML), волосатоклеточный лейкоз, острый лимфобластный Т-клеточный лейкоз, плазмцитомы, иммунобластный крупноклеточный лейкоз, мегакариобластный лейкоз, острый мегакариобластный лейкоз, промиелоцитарный лейкоз, эритролейкоз, (формы глиомы) головного мозга, виды глиобластомы, рак молочной железы, колоректальный рак/рак толстой кишки, рак предстательной железы, рак легкого, в том числе немелкоклеточный, рак желудочно-кишечного тракта, рак эндометрия, меланома, рак поджелудочной железы, рак печени, рак почки, плоскоклеточная карцинома, рак яичника, саркома, остеосаркома, рак щитовидной железы, рак мочевого пузыря, рак головы и шеи, рак яичка, саркома Юинга, рабдомиосаркома, медуллобластома, нейробластома, рак шейки матки, почечно-клеточный рак, уротелиальный рак, рак вульвы, рак пищевода, рак слюнных желез, рак носоглотки, рак щеки, рак ротовой полости и GIST (гастроинтестинальная стромальная опухоль).

11. Применение по п.9, где иммунологические заболевания выбраны из аутоиммунных и воспалительных нарушений, таких как артрит, воспалительное заболевание кишечника, гастрит, анкилозирующий спондилит, язвенный колит, панкреатит, болезнь Крона, целиакия, рассеянный склероз, системная красная волчанка, волчаночный нефрит, ревматическая лихорадка, подагра, отторжение органов или трансплантатов, хроническое отторжение аллотрансплантата, острая или хроническая реакция "трансплантат против хозяина", дерматит, включая атопический, дерматомиозит, псориаз, болезнь Бехчета, увеит, миастению gravis, заболевание Грейвса, тиреоидит Хашимото, синдром Шегрена, нарушения при пузырчатке, синдромы васкулита, опосредованного антителами, иммунокомплексные васкулиты, аллергические нарушения, астма, бронхит, хроническое обструктивное заболевание легкого (COPD), кистозный фиброз, пневмония, заболевания легкого, включая отек, эмболию, фиброз, саркоидоз, гипертонию и эмфизему, силикоз, респираторную недостаточность, острый респираторный дистресс синдром, заболевание BENTA, бериллиоз и полимиозит.

12. Применение по п.9, где заболевание, синдром, состояние или нарушение выбраны из группы, состоящей из диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL), лимфомы из клеток мантимальной ткани (MCL), фолликулярной лимфомы (FL) и лимфомы лимфоидной ткани слизистых оболочек (MALT), ревматоидного артрита (RA), псориатического артрита (PsA), псориаза (Pso), язвенного колита (UC), болезни Крона, системной красной волчанки (SLE), астмы и хронического обструктивного заболевания легкого (COPD).

13. Способ получения кристаллической формы по любому из пп.1-5, включающий стадию перекристаллизации соединения А, где перекристаллизация включает стадии:

а) добавления соединения А или его гидрата или сольвата в смесь этилацетата и этанола и нагревания до температуры в диапазоне от 30°C до температуры кипения растворителя;

б) добавления воды в смесь и отфильтровывания любого осадка, поддержания указанной температуры;

с) добавления n-гептана в смесь, введения затравки кристаллической формы III и поддержания указанной температуры; и

д) охлаждения до комнатной температуры с получением осадка кристаллической формы по любому из пп.1-5;

причем количество воды составляет от 0,1 до 3,0% вес./вес. относительно общего веса растворителя.

14. Способ по п.13, где температура составляет от 40 до 55°C .

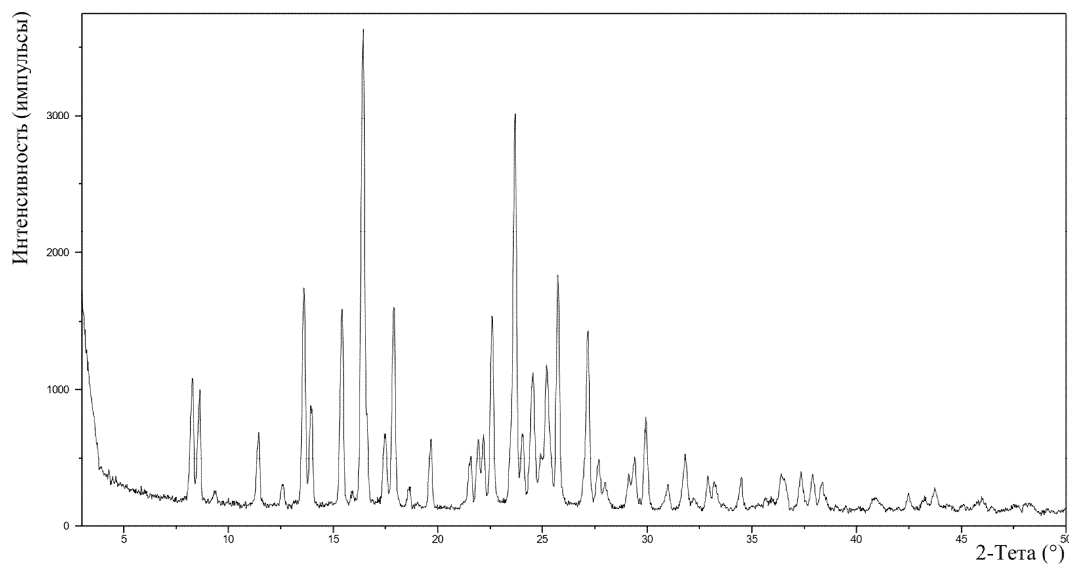
15. Способ получения кристаллической формы по любому из пп.1-5, включающий стадию перекристаллизации соединения А, где перекристаллизация включает стадии:

а) добавления соединения А или его гидрата или сольвата в смесь воды и изопропилового спирта и нагревания до температуры в диапазоне от 30°C до температуры кипения растворителя;

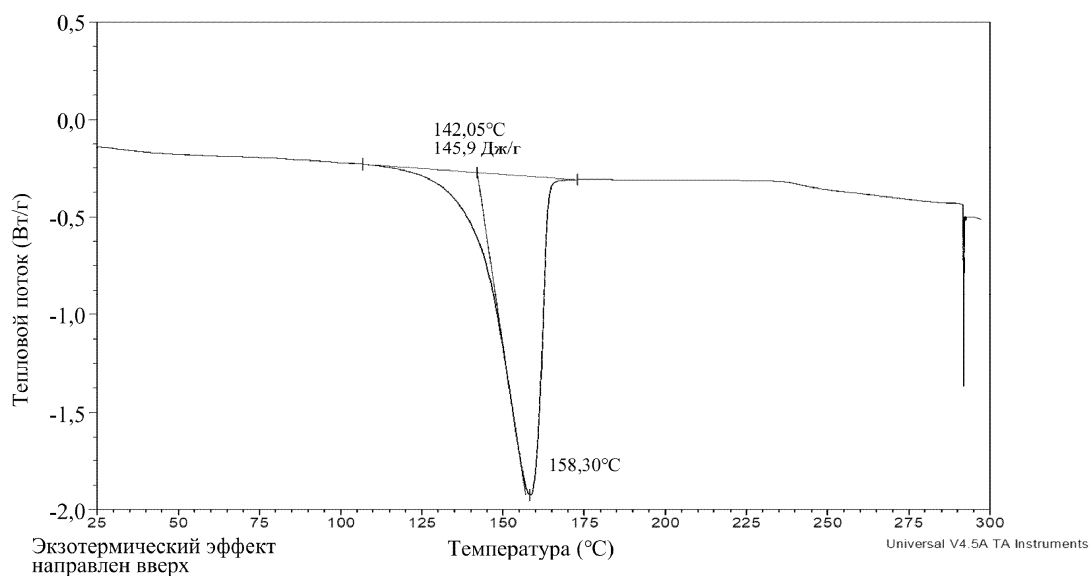
б) добавления н-гептана в смесь, введения затравки кристаллической формы III и поддержания указанной температуры; и

с) охлаждения до комнатной температуры с получением осадка кристаллической формы по любому из пп.1-5;

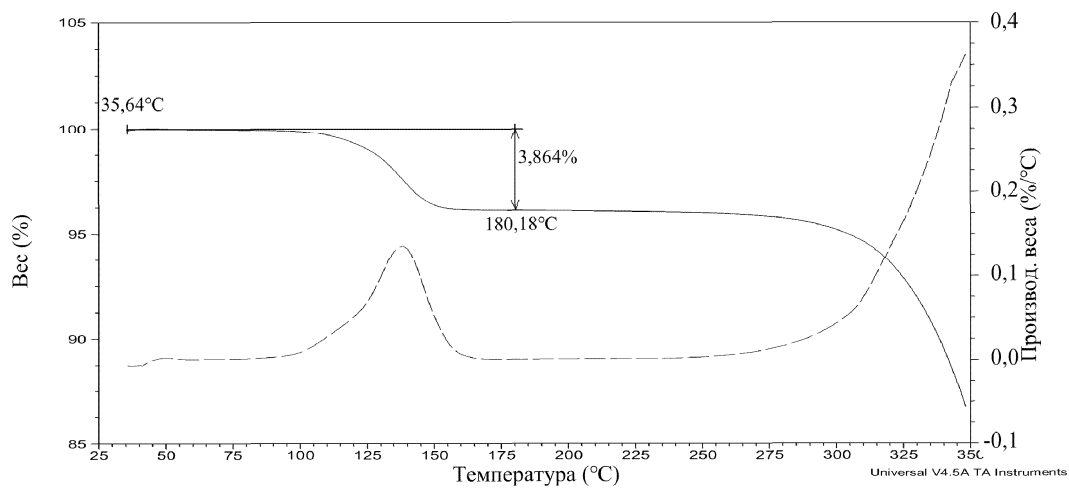
причем количество воды составляет от 1,0 до 6,0% вес./вес. относительно общего веса растворителя.



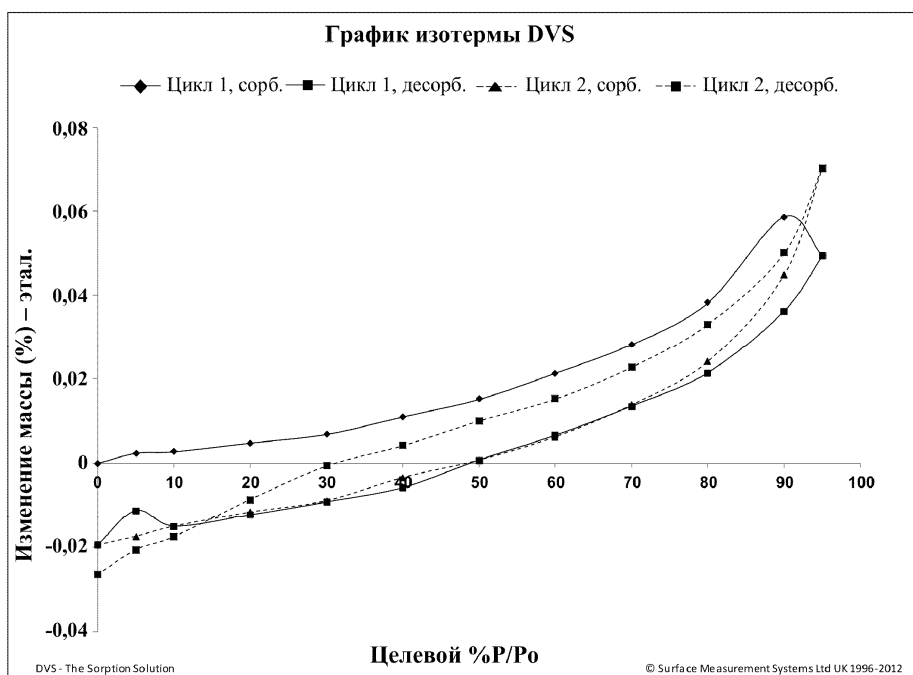
Фиг. 1



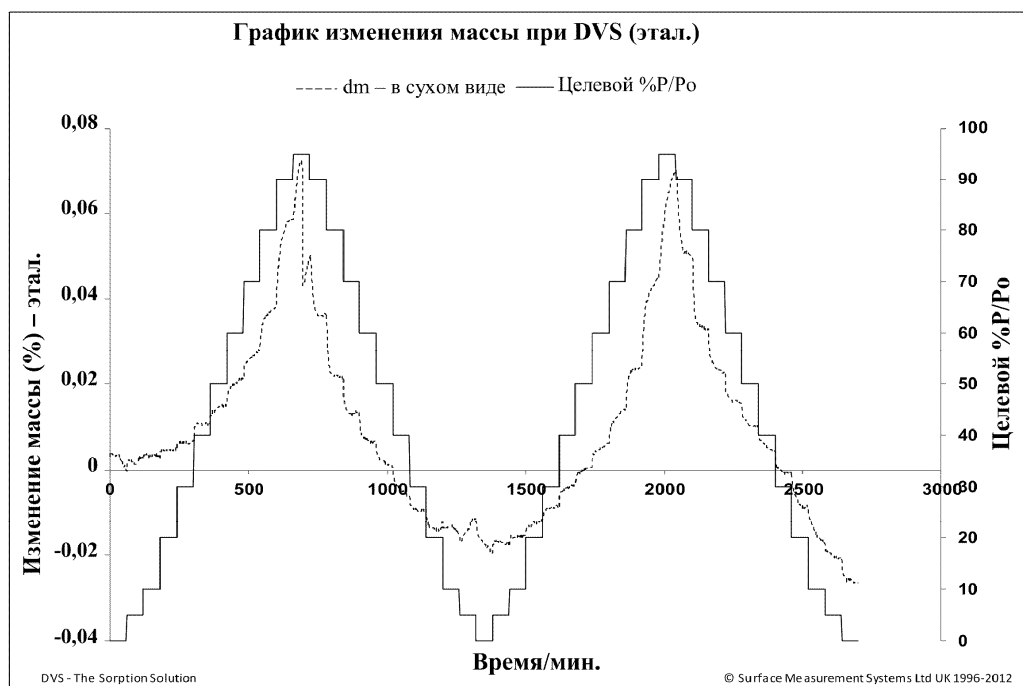
Фиг. 2



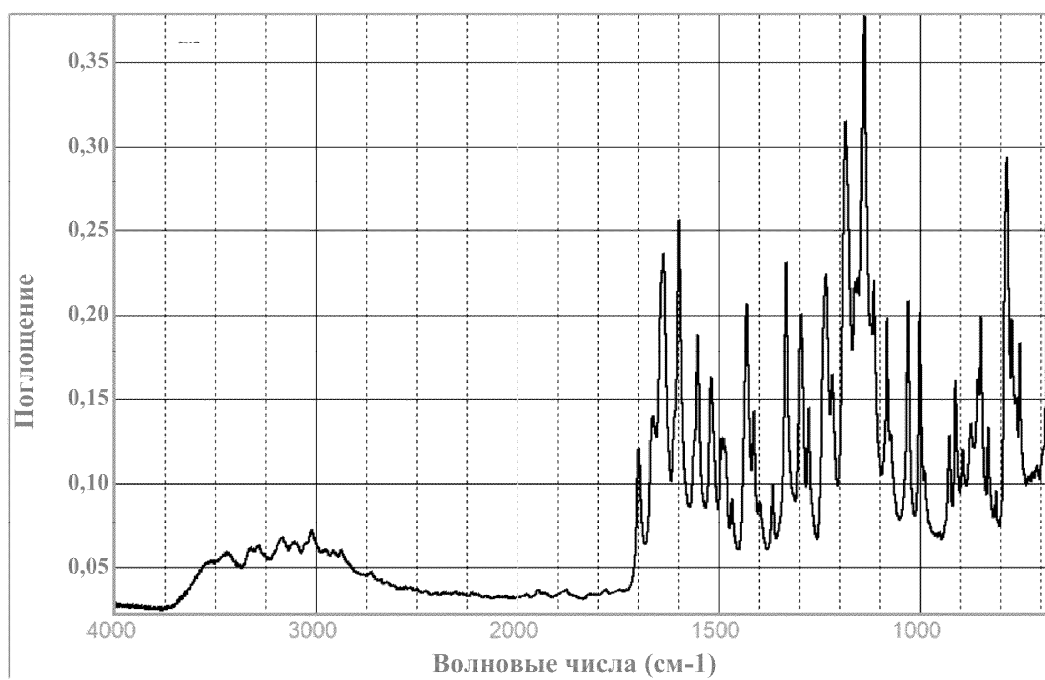
Фиг. 3



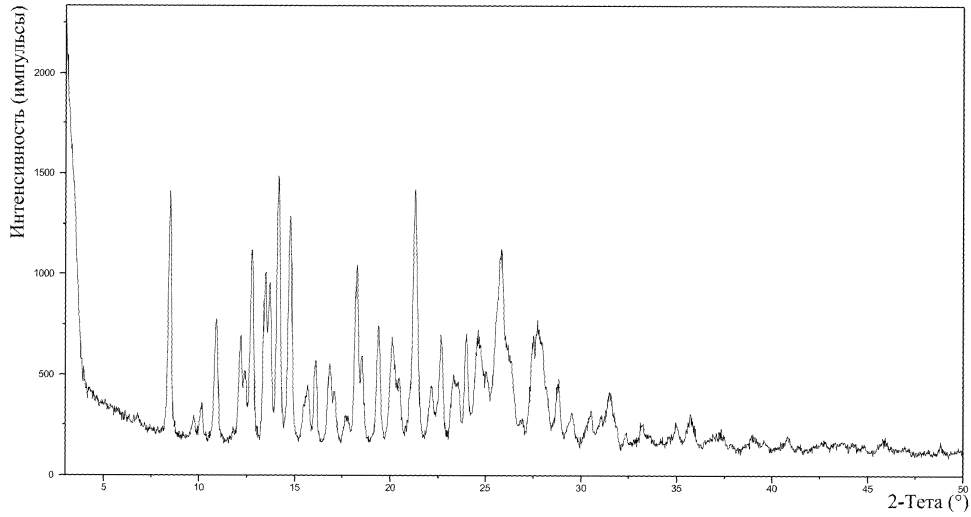
Фиг. 4



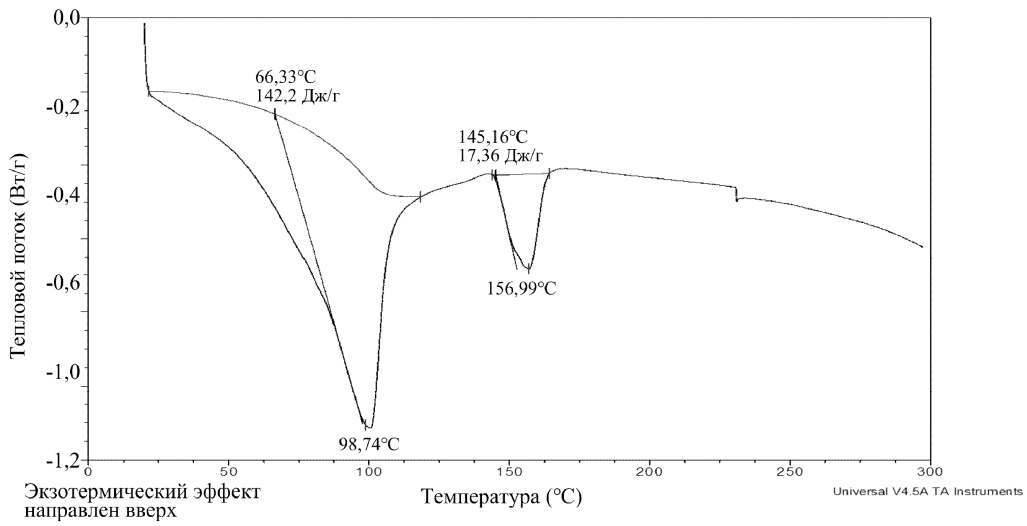
Фиг. 5



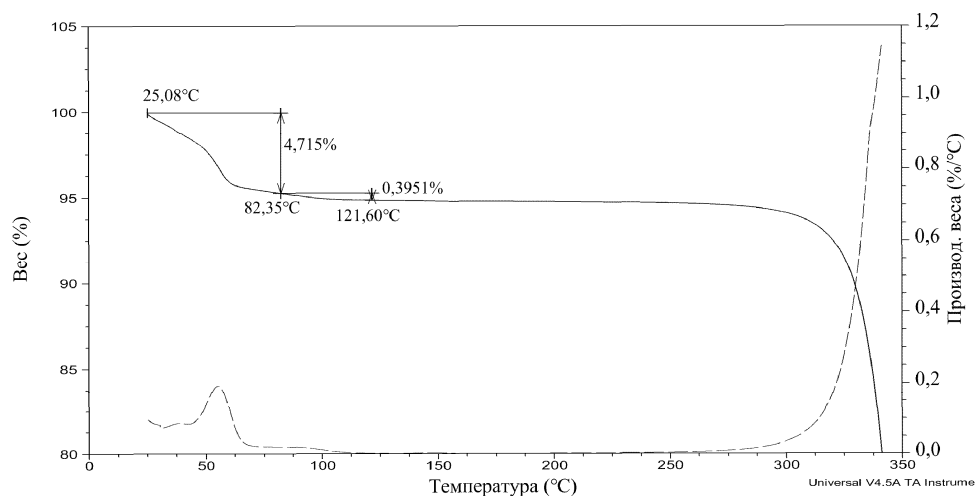
Фиг. 6



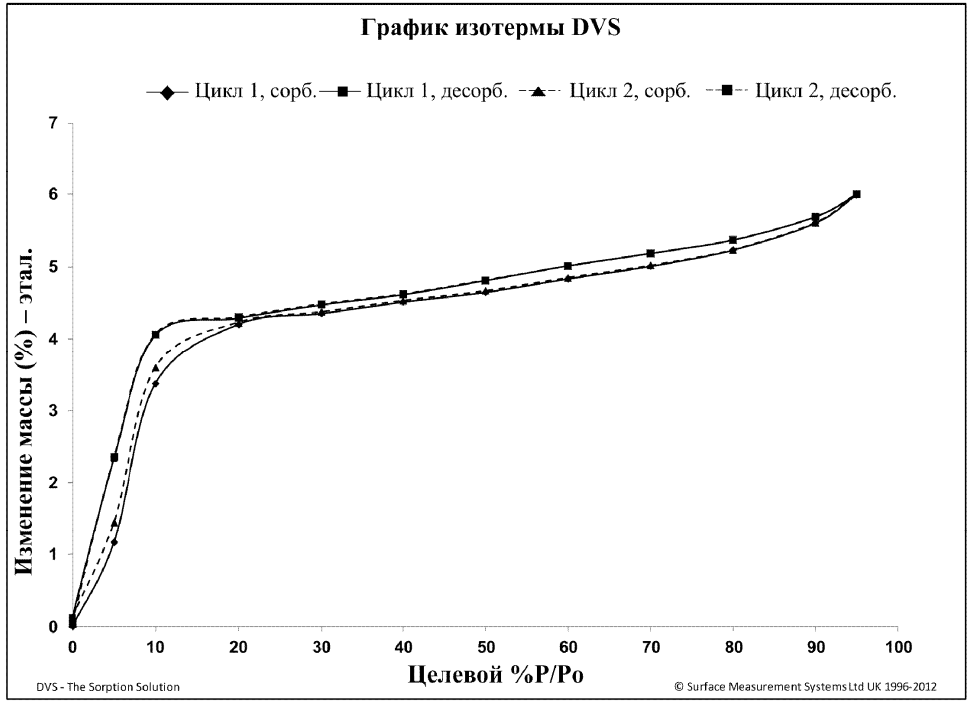
Фиг. 7



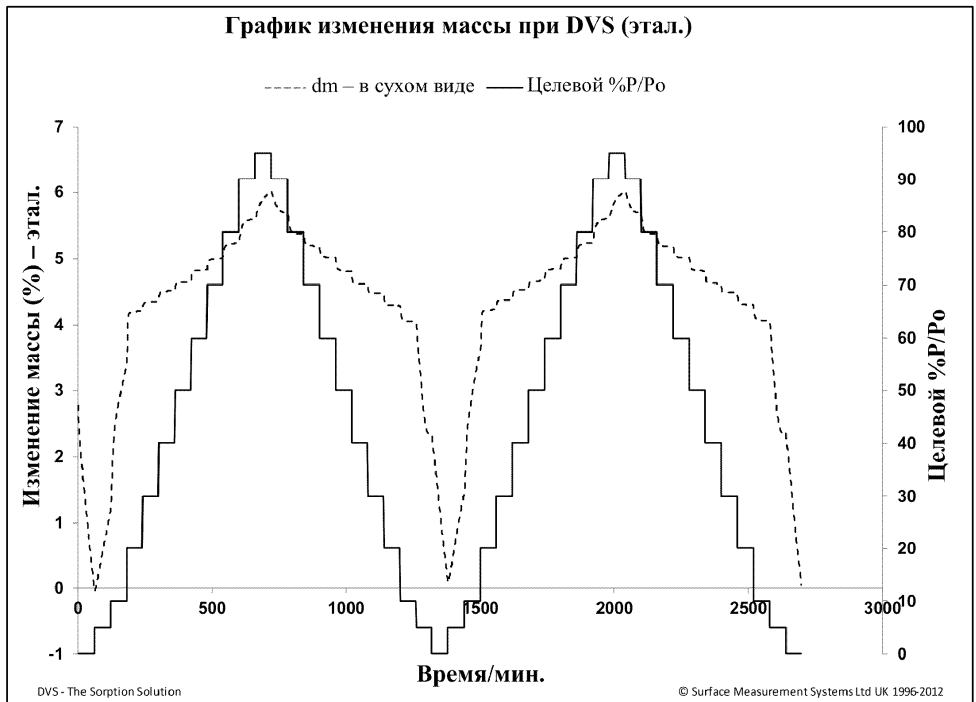
Фиг. 8



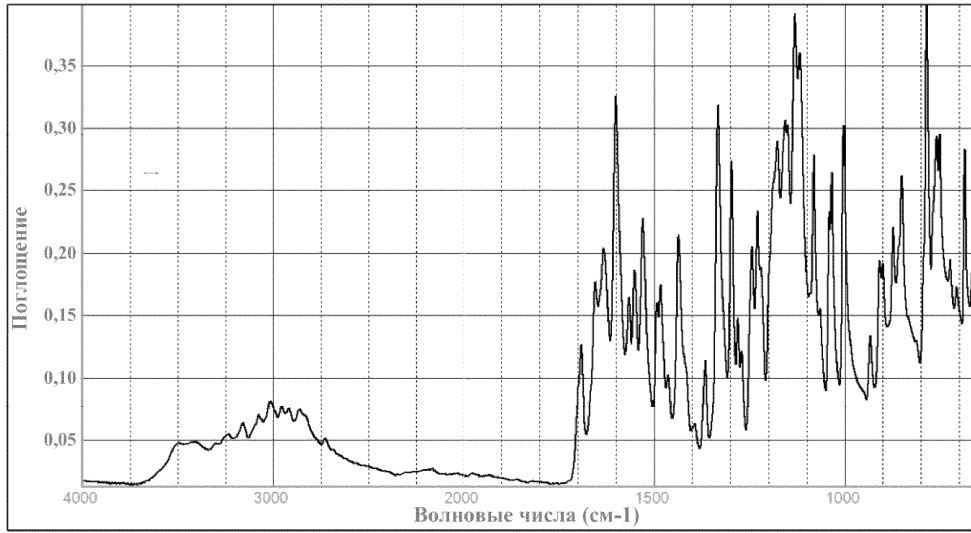
Фиг. 9



Фиг. 10



Фиг. 11



Фиг. 12