

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202491898 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.09.27

(51) Int. Cl. *C07D 491/04* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2023.01.31

(54) БЕЗВОДНЫЕ КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ 2-((4S)-6-(4-ХЛОРФЕНИЛ)-1-МЕТИЛ-4Н-БЕНЗО[С]ИЗОКСАЗОЛО[4,5-Е]АЗЕПИН-4-ИЛ)АЦЕТАМИДА

(31) 63/304,746

(72) Изобретатель:

(32) 2022.01.31

Пламодон Луис (US)

(33) US

(74) Представитель:

(86) PCT/US2023/011919

Костюшенкова М.Ю., Гизатуллин
Ш.Ф., Гизатуллина Е.М., Строкова
О.В., Джермакян Р.В., Угрюмов В.М.
(RU)

(87) WO 2023/147149 2023.08.03

(71) Заявитель:

КОНСТЕЛЛЕЙШЕН
ФАРМАСЬЮТИКАЛС, ИНК. (US)

(57) Представлена безводная кристаллическая форма пелабресиба, а также ее применение для лечения состояний, связанных с белками ВЕТ.

A1

202491898

202491898

A1

БЕЗВОДНЫЕ КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ 2-((4S)-6-(4-ХЛОРФЕНИЛ)-1-МЕТИЛ-4Н-БЕНЗО[С]ИЗОКСАЗОЛО[4,5-Е]АЗЕПИН-4-ИЛ)АЦЕТАМИДА**РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ**

[0001] Настоящая заявка испрашивает преимущество приоритета по предварительной заявке на патент США № 63/304746, поданной 31 января 2022 г., полное содержание которой включено в данный документ посредством ссылки.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0002] Пелабресиб, также известный как CPI-0610, представляет собой активную и селективную малую молекулу, разработанную с целью повышения противоопухолевой активности путем селективного ингибирования функции белков BET для снижения экспрессии аномально экспрессируемых генов при раке. Пелабресиб продемонстрировал широкое терапевтическое окно в моделях лимфом, а его моногидратная форма в настоящее время внедряется в клинические испытания 3-й фазы для пациентов с миелофиброзом (MF) и связанными состояниями. См., например, NCT04603495. Учитывая терапевтический потенциал пелабресиба, разработка стабильных кристаллических форм этого лекарственного средства остается перспективной областью исследований.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0003] В данном документе представлена безводная форма пелабресиба. Также представлены фармацевтически приемлемые композиции, содержащие безводную форму пелабресиба, способы ее получения и варианты применения для лечения состояний, связанных с ингибированием белков BET, таких как миелофиброз.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0004] На **фиг. 1** изображена рентгеновская порошковая дифрактограмма (XRPD) для безводной кристаллической формы В пелабресиба.

[0005] На **фиг. 2** изображена термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) и наложение результатов термogrавиметрического анализа (TGA) В для безводной кристаллической формы В пелабресиба.

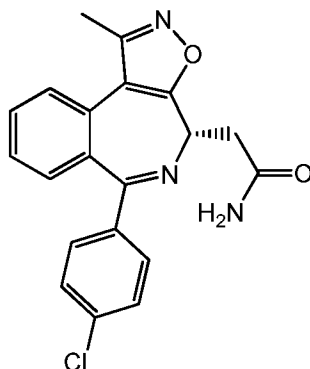
[0006] На **фиг. 3** показан профиль динамической сорбции паров (DVS) для безводной кристаллической формы В пелабресиба.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[0007] Представлена безводная кристаллическая форма В пелабресиба.

[0008] Химическим названием пелабресиба является 2-((4S)-6-(4-хлорфенил)-1-метил-4Н-бензо[с]изоксазоло[4,5-е]азепин-4-ил)ацетамид. Пелабресиб имеет номер CAS 1380087-

89-7, раскрыт как соединение 144 в патенте США № 8796261 и характеризуется химической структурой, показанной ниже.



5 [0009] Моногидратную кристаллическую форму А пелабресиба можно получать в соответствии с раскрытием в патентных документах US 9969747 и WO 2015/195863.

[0010] Термин «безводная» означает, что упомянутая кристаллическая форма по сути не содержит воды в кристаллической решетке, например, содержит менее 1% воды по весу, как определено с помощью анализа Карла Фишера.

10 [0011] «Безводная кристаллическая форма В» и «безводная кристаллическая форма В пелабресиба» используются взаимозаменяемо.

[0012] Используемый в данном документе термин «кристаллическая» относится к твердой форме соединения, в которой существует дальний атомный порядок в положениях атомов. Кристаллическую природу твердого вещества можно подтвердить, например, путем изучения рентгеновской порошковой дифрактограммы.

15 [0013] Если не указано иное, безводная кристаллическая форма В представляет собой монокристаллическую форму. «Монокристаллическая форма» означает, что указанное соединение, т. е. прелабресиб, присутствует в виде монокристалла или множества кристаллов, среди которых каждый кристалл характеризуется одной и той же формой кристалла (например, безводная кристаллическая форма В). Весовой процент безводной кристаллической формы В определяется как вес безводной кристаллической формы В, деленный на сумму веса безводной кристаллической формы В плюс вес других присутствующих кристаллических форм, умноженный на 100%.

20 [0014] Химическая чистота относится к степени, в которой раскрытая форма не содержит материалов, характеризующихся разными химическими структурами. Химическая чистота прелабресиба в раскрытой безводной кристаллической форме В означает вес прелабресиба, деленный на сумму веса прелабресиба плюс материалов/примесей, характеризующихся разными химическими структурами, умноженный на 100%, т. е. весовой процент.

выбранных из $11,86^\circ$, $17,91^\circ$, $21,01^\circ$, $24,06^\circ$ и $24,16^\circ$. В еще одном аспекте безводная кристаллическая форма В пелабресиба характеризуется по меньшей мере четырьмя пиками рентгеновской порошковой дифрактограммы при углах 2Θ , выбранных из $11,86^\circ$, $17,91^\circ$, $21,01^\circ$, $24,06^\circ$ и $24,16^\circ$.

- 5 [0017] В одном аспекте безводная кристаллическая форма В пелабресиба характеризуется пиком рентгеновской порошковой дифрактограммы при угле 2Θ , составляющем $11,86^\circ$, и по меньшей мере одним дополнительным пиком рентгеновской порошковой дифрактограммы при угле 2Θ , выбранном из $11,56^\circ$, $14,61^\circ$, $17,91^\circ$, $20,46^\circ$, $21,01^\circ$, $24,06^\circ$, $24,16^\circ$, $24,76^\circ$ и $26,86^\circ$. В другом аспекте безводная кристаллическая форма
- 10 В пелабресиба характеризуется пиком рентгеновской порошковой дифрактограммы при угле 2Θ , составляющем $11,86^\circ$, и по меньшей мере двумя дополнительными пиками рентгеновской порошковой дифрактограммы при угле 2Θ , выбранном из $11,56^\circ$, $14,61^\circ$, $17,91^\circ$, $20,46^\circ$, $21,01^\circ$, $24,06^\circ$, $24,16^\circ$, $24,76^\circ$ и $26,86^\circ$. В еще одном аспекте безводная кристаллическая форма В пелабресиба характеризуется пиком рентгеновской порошковой
- 15 дифрактограммы при угле 2Θ , составляющем $11,86^\circ$, и по меньшей мере тремя дополнительными пиками рентгеновской порошковой дифрактограммы при угле 2Θ , выбранном из $11,56^\circ$, $14,61^\circ$, $17,91^\circ$, $20,46^\circ$, $21,01^\circ$, $24,06^\circ$, $24,16^\circ$, $24,76^\circ$ и $26,86^\circ$. В еще одном аспекте безводная кристаллическая форма В пелабресиба характеризуется пиком рентгеновской порошковой
- 20 дифрактограммы при угле 2Θ , составляющем $11,86^\circ$, и по меньшей мере четырьмя дополнительными пиками рентгеновской порошковой дифрактограммы при угле 2Θ , выбранном из $11,56^\circ$, $14,61^\circ$, $17,91^\circ$, $20,46^\circ$, $21,01^\circ$, $24,06^\circ$, $24,16^\circ$, $24,76^\circ$ и $26,86^\circ$. В еще одном аспекте безводная кристаллическая форма В пелабресиба характеризуется пиком рентгеновской порошковой
- 25 дифрактограммы при угле 2Θ , составляющем $11,86^\circ$, и по меньшей мере пятью дополнительными пиками рентгеновской порошковой дифрактограммы при угле 2Θ , выбранном из $11,56^\circ$, $14,61^\circ$, $17,91^\circ$, $20,46^\circ$, $21,01^\circ$, $24,06^\circ$, $24,16^\circ$, $24,76^\circ$ и $26,86^\circ$. В еще одном аспекте безводная кристаллическая форма В пелабресиба характеризуется пиком рентгеновской порошковой
- 30 дифрактограммы при угле 2Θ , составляющем $11,86^\circ$, и по меньшей мере шестью дополнительными пиками рентгеновской порошковой дифрактограммы при угле 2Θ , выбранном из $11,56^\circ$, $14,61^\circ$, $17,91^\circ$, $20,46^\circ$, $21,01^\circ$, $24,06^\circ$, $24,16^\circ$, $24,76^\circ$ и $26,86^\circ$. В еще одном аспекте безводная кристаллическая форма В пелабресиба характеризуется пиком рентгеновской порошковой
- дифрактограммы при угле 2Θ , составляющем $11,86^\circ$, и по меньшей мере семью дополнительными пиками рентгеновской порошковой
- дифрактограммы при угле 2Θ , выбранном из $11,56^\circ$, $14,61^\circ$, $17,91^\circ$, $20,46^\circ$, $21,01^\circ$, $24,06^\circ$,

24,16°, 24,76° и 26,86°. В еще одном аспекте безводная кристаллическая форма В пелаб्रेसиба характеризуется пиком рентгеновской порошковой дифрактограммы при угле 2Θ , составляющем 11,86°, и по меньшей мере восемью дополнительными пиками рентгеновской порошковой дифрактограммы при угле 2Θ , выбранном из 11,56°, 14,61°, 17,91°, 20,46°, 21,01°, 24,06°, 24,16°, 24,76° и 26,86°.

[0018] В одном аспекте безводная кристаллическая форма В пелабресиба характеризуется пиком рентгеновской порошковой дифрактограммы при угле 2Θ , составляющем 11,86°, и по меньшей мере одним пиком рентгеновской порошковой дифрактограммы при угле 2Θ , выбранном из 17,91°, 21,01°, 24,06° и 24,16°. В другом аспекте безводная кристаллическая форма В пелабресиба характеризуется пиком рентгеновской порошковой дифрактограммы при угле 2Θ , составляющем 11,86°, и по меньшей мере двумя пиками рентгеновской порошковой дифрактограммы при угле 2Θ , выбранном из 17,91°, 21,01°, 24,06° и 24,16°. В еще одном аспекте безводная кристаллическая форма В пелабресиба характеризуется пиком рентгеновской порошковой дифрактограммы при угле 2Θ , составляющем 11,86°, и по меньшей мере тремя пиками рентгеновской порошковой дифрактограммы при угле 2Θ , выбранном из 17,91°, 21,01°, 24,06° и 24,16°.

[0019] В одном аспекте безводная кристаллическая форма В пелабресиба характеризуется одним или несколькими пиками рентгеновской порошковой дифрактограммы при угле 2Θ из таблицы 2.

[0020] В одном аспекте безводная кристаллическая форма В пелабресиба характеризуется XRPD, по сути подобной **фиг. 1**.

[0021] В одном аспекте безводная кристаллическая форма В на по меньшей мере 60% представлена монокристаллической формой, на по меньшей мере 70% монокристаллической формой, на по меньшей мере 80% монокристаллической формой, на по меньшей мере 90% монокристаллической формой, на по меньшей мере 95% монокристаллической формой или на по меньшей мере 99% монокристаллической формой по весу.

[0022] В одном аспекте безводная кристаллическая форма В характеризуется химической чистотой по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% или по меньшей мере 99% по весу.

[0023] При использовании «по сути такая же XRPD-дифрактограмма, что и показанная на **фиг. 1**» означает, что в целях сравнения XRPD содержит по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% или по меньшей мере 99% пиков, показанных на **фиг. 1**. В качестве

альтернативы «по сути такая же XRPD-дифрактограмма, что и показанная на **фиг. 1**» означает, что в целях сравнения XRPD идентична **фиг. 1**, но с учетом обычных вариаций эксперимента, таких как, например, температура, условия обработки, приборы и т. п.

5 **[0024]** Термин «аморфное» означает твердое вещество, которое присутствует в некристаллическом состоянии или форме. Аморфные твердые вещества представляют собой неупорядоченные структуры из молекул и, таким образом, не обладают различной кристаллической решеткой или элементарной ячейкой, следовательно, не имеют поддающегося определению дальнего порядка. Упорядочение твердых веществ в твердом состоянии можно определить посредством стандартных методик, известных в данной области техники, например, посредством рентгеновской порошковой дифрактометрии (XRPD) или дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC). Аморфные твердые вещества также можно отличить от кристаллических твердых веществ, например, посредством двойного лучепреломления при использовании микроскопии в поляризованном свете.

15 **[0025]** Значения 2-тета рентгеновских порошковых дифрактограмм для формы В, описанной в данном документе, могут немного варьироваться от одного прибора к другому, а также в зависимости от различий в подготовке образца и от различия от партии к партии вследствие таких факторов, как колебания температуры, смещение образца, а также наличие или отсутствие внутреннего стандарта. Таким образом, если не указано иное, 20 приведенные в данном документе XRPD-дифрактограммы/распределения не следует рассматривать как абсолютные, и они могут варьироваться в пределах $\pm 0,2$ градуса. В одном аспекте изменение угла $11,86^\circ$ варьируется в пределах $\pm 0,15$ градуса или меньше. Из уровня техники известно, что такая вариабельность позволяет учитывать вышеуказанные факторы, не затрудняя однозначную идентификацию кристаллической формы. Если не 25 указано иное, значения 2-тета, представленные в данном документе, были получены с использованием излучения $\text{Cu K}\alpha 1$.

[0026] Значения температуры, например для пиков DSC, в данном документе могут немного варьироваться от одного прибора к другому, а также в зависимости от различий в подготовке образцов, различия от партии к партии и факторов окружающей среды. Таким образом, если не указано иное, приведенные в данном документе значения температуры не 30 следует рассматривать как абсолютные, и они могут варьироваться, например, в пределах ± 5 градусов или ± 2 градуса.

[0027] Согласно другим аспектам настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим безводную кристаллическую форму В и фармацевтически приемлемый носитель.

[0028] Термин «фармацевтически приемлемый носитель» относится к нетоксичным носителю, вспомогательному средству или среде-носителю, не оказывающим неблагоприятного влияния на фармакологическую активность соединения, с которым они составлены, и которое также безопасно для применения человеком. Фармацевтически приемлемые носители, вспомогательные средства или среды-носители, которые могут быть использованы в композициях по настоящему изобретению, включают без ограничения ионообменные вещества, оксид алюминия, стеарат алюминия, стеарат магния, лецитин, сывороточные белки, такие как сывороточный альбумин человека, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновая кислота, сорбат калия, смеси неполных глицеридов насыщенных жирных кислот растительного происхождения, воду, соли или электролиты, такие как протаминсульфат, динатрия гидрофосфат, дикальция фосфат, калия гидрофосфат, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, поливинилпирролидон-винилацетат, вещества на основе целлюлозы (например, микрокристаллическая целлюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлозы ацетата сукцинат, гидроксипропилметилцеллюлозы фталат), крахмал, моногидрат лактозы, маннит, лаурилсульфатнатрия и кроскармеллозу натрия, полиэтиленгликоль, карбоксиметилцеллюлозу натрия, полиакрилаты, полиметакрилат, воски, блок-сополимеры полиэтилена и полиоксипропилена, полиэтиленгликоль и ланолин.

[0029] Заболевания и состояния, поддающиеся лечению согласно способам, описанным в данном документе, включают без ограничения рак и другие пролиферативные нарушения, воспалительные заболевания, сепсис, аутоиммунное заболевание и вирусную инфекцию. Таким образом, один аспект представляет собой способ лечения субъекта, страдающего заболеванием, нарушением или его симптомом, при этом способ включает введение субъекту безводной кристаллической формы В или композиции, рассматриваемой в данном документе.

[0030] Настоящее изобретение дополнительно относится к способу лечения рака или другого пролиферативного нарушения путем введения эффективного количества безводной кристаллической формы В, описанной в данном документе, млекопитающему, в частности нуждающемуся в таком лечении человеку. В некоторых аспектах заболевание, подлежащее лечению, представляет собой рак. Примеры видов рака, подлежащих лечению, включают

без ограничения рак надпочечника, ацинарно-клеточную карциному, невриному слухового нерва, акральную лентигинозную меланому, акроспирому, острый эозинофильный лейкоз, острый эритроидный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, острый мегакариобластный лейкоз, острый моноцитарный лейкоз, острый промиелоцитарный лейкоз, аденокарциному, аденоидно-кистозную карциному, аденому, аденоматоидную одонтогенную опухоль, аденоквамозную карциному, новообразование из клеток жировой ткани, адренкортикальную карциному, Т-клеточный лейкоз/лимфому у взрослых, агрессивный НК-клеточный лейкоз, СПИД-ассоциированную лимфому, альвеолярную рабдомиосаркому, альвеолярную саркому мягких тканей, амелобластическую фиброму, анапластическую крупноклеточную лимфому, анапластический рак щитовидной железы, ангиоиммунобластную Т-клеточную лимфому, ангиомиолипому, ангиосаркому, астроцитому, атипичную тератоидно-рабдоидную опухоль, В-клеточный хронический лимфоцитарный лейкоз, В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, В-клеточную лимфому, базальноклеточную карциному, рак желчевыводящих путей, рак мочевого пузыря, бластому, рак костей, опухоль Бреннера, опухоль Брауна, лимфому Беркитта, рак молочной железы, рак головного мозга, карциному, преинвазивный рак, карциносаркому, опухоль хрящевой ткани, цементому, миелоидную саркому, хондрому, хордому, хориокарциному, папиллomu хороидного сплетения, светло-клеточную саркому почки, краниофарингиому, Т-клеточную лимфому кожи, рак шейки матки, колоректальный рак, болезнь Дегоса, десмопластическую мелкокруглоклеточную опухоль, диффузную В-крупноклеточную лимфому, дизэмбриопластическую нейроэпителиальную опухоль, дисгерминому, эмбриональный рак, новообразование эндокринной железы, опухоль эндодермального синуса, ассоциированную с энтеропатией-Т-клеточную лимфому, рак пищевода, эмбрион в эмбрионе, фиброму, фибросаркому, фолликулярную лимфому, фолликулярный рак щитовидной железы, ганглионеврому, рак желудочно-кишечного тракта, герминогенную опухоль, хориокарциному матки, гигантоклеточную фибробластому, гигантоклеточную опухоль кости, глиальную опухоль, мультиформную глиобластому, глиому, церебральный глиоматоз, глюкагоному, гонадобластому, гранулезоклеточную опухоль, гинандробластому, рак желчного пузыря, рак желудка, волосатоклеточный лейкоз, гемангиобластому, рак головы и шеи, гемангиоперицитому, гематологическую злокачественную опухоль, гепатобластому, гепатоспленическую Т-клеточную лимфому, лимфому Ходжкина, не-ходжкинскую лимфому, инвазивную дольковую карциному, рак кишечника, рак почки, рак гортани, злокачественное лентиго, смертельную срединную карциному, лейкоз, опухоль из клеток Лейдига, липосаркому, рак легкого, лимфангиому,

лимфангиосаркому, лимфоэпителиому, лимфому, острый лимфоцитарный лейкоз, острый миелогенный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, рак печени, мелкоклеточный рак легкого, не-мелкоклеточный рак легкого, лимфому MALT-типа, злокачественную фиброзную гистиоцитому, злокачественную опухоль оболочек периферических нервов, 5 злокачественную тритон-опухоль, мантийноклеточную лимфому, В-клеточную лимфому маргинальной зоны, тучноклеточный лейкоз, медиастинальную герминогенную опухоль, медуллярную карциному молочной железы, медуллярный рак щитовидной железы, медуллобластому, меланому, менингиому, рак из клеток Меркеля, мезотелиому, метастатическую уротелиальную карциному, смешанную опухоль Мюллера, муцинозную 10 опухоль, множественную миелому, новообразования мышечной ткани, фунгоидный микоз, миксоидную липосаркому, миксому, миксосаркому, назофарингеальную карциному, невриному, нейробластому, нейрофибромому, неврому, узловую меланому, рак глаза, олигоастроцитому, олигодендроглиому, онкоцитому, менингиому оболочек зрительных нервов, опухоль зрительного нерва, рак полости рта, остеосаркому, рак яичников, опухоль 15 Панкоста, папиллярный рак щитовидной железы, параганглиому, пинеалобластому, пинеоцитому, питуцитому, аденому гипофиза, опухоль гипофиза, плазмацитому, полиэмбриому, предшествующую Т-лимфобластную лимфому, первичную лимфому центральной нервной системы, первичную эффузионную лимфому, первичный рак брюшины, рак предстательной железы, рак поджелудочной железы, фарингеальный рак, 20 псевдомиксому брюшины, почечно-клеточную карциному, почечно-медуллярную карциному, ретинобластому, рабдомиому, рабдомиосаркому, трансформацию Рихтера, рак прямой кишки, саркому, шванноматоз, семиному, опухоль из клеток Сертоли, опухоль из клеток гонадной стромы полового тяжа-, перстневидно-клеточную карциному, рак кожи, мелкокруглоклеточные опухоли синего цвета, мелкоклеточную карциному, саркому мягких 25 тканей, соматостатиному, эпителиому мошонки, спинальную опухоль, лимфому маргинальной зоны селезенки, плоскоклеточную карциному, синовиальную саркому, болезнь Сезари, рак тонкой кишки, сквамозную карциному, рак желудка, Т-клеточную лимфому, рак яичка, текому, рак щитовидной железы, переходноклеточную карциному, рак горла, рак мочевого протока, рак мочеполовой системы, уротелиальную карциному, 30 увеальную меланому, рак матки, веррукозную карциному, глиому зрительного пути, рак вульвы, рак влагалища, макроглобулинемию Вальденстрема, опухоль Уортина и опухоль Вильмса.

[0031] В одном аспекте настоящее изобретение дополнительно относится к способу лечения миелофиброза, включающему введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества безводной кристаллической формы В.

5 [0032] В одном аспекте настоящее изобретение дополнительно относится к способу лечения эссенциальной тромбоцитемии (ЕТ), включающему введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества безводной кристаллической формы В.

[0033] В некоторых аспектах настоящее изобретение предусматривает способ лечения доброкачественных пролиферативных нарушений, инфекционных и неинфекционных воспалительных событий, а также аутоиммунных и других воспалительных заболеваний, синдромов системного воспалительного ответа и вирусных инфекций.

10 [0034] Также следует понимать, что конкретная дозировка и схема лечения для каждого конкретного пациента будет зависеть от ряда факторов, включая возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, режим питания, время введения, скорость выведения, комбинацию лекарственных средств, мнение лечащего врача и степень тяжести конкретного заболевания, подлежащего лечению. Количество представленной кристаллической формы в композиции также будет зависеть от конкретного соединения в композиции.

[0035] Термины «лечение», «лечить» и «осуществление лечения» относятся к обращению, облегчению, снижению вероятности развития или подавлению прогрессирующего заболевания или нарушения или одного или более симптомов, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления лечение можно проводить после развития одного или нескольких симптомов, т.е. терапевтическое лечение. В других вариантах осуществления лечение можно проводить при отсутствии симптомов. Например, лечение можно проводить в отношении восприимчивого индивидуума перед появлением симптомов (например, с учетом истории симптомов и/или с учетом генетических или других факторов восприимчивости), т.е. профилактическое лечение. Лечение также можно продолжать после исчезновения симптомов, например, чтобы предотвратить или отсрочить их повторное проявление.

25 [0036] Термин «эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» включает количество соединения, описанного в данном документе, которое вызовет биологический или медицинский ответ у субъекта, например, дозировку безводной формы В, составляющую 0,001 - 100 мг/кг массы тела/сутки.

ИЛЛЮСТРАТИВНЫЕ ПРИМЕРЫ

[0037] Безводную кристаллическую форму В можно получать в соответствии со следующими процедурами, изложенными ниже в таблице 1. Исходный материал – аморфный пелаб्रेसиб – получали в соответствии с процедурами, изложенными для соединения 144 в патенте США № 8796261.

Таблица 1

Растворитель	Условия эксперимента
изопропанол	Обеспечивали частичное медленное выпаривание, переносили в холодильник, через приблизительно 4 дня наблюдали твердые частицы
этанол	Обеспечивали частичное медленное выпаривание, переносили в холодильник, через приблизительно 4 дня наблюдали твердые частицы
этанол и вода	Обеспечивали диффузию паров, через приблизительно 4 дня наблюдали твердые частицы
этанол	Обеспечивали наращивание формы В; растворяли приблизительно 1 г формы А в 5 мл EtOH, фильтровали через 0,2 мкм фильтр, перемешивали при к. т. в течение приблизительно 5 ч
этанол	Обеспечивали повторное наращивание; растворяли приблизительно 1 г формы А в 5 мл EtOH, фильтровали через 0,2 мкм фильтр, перемешивали при к. т. в течение 1 дня
гептан:этанол (70:30)	Обеспечивали медленное охлаждение при приблизительно 70°C; раствор становился прозрачным после добавления 5 мл к приблизительно 214 мг исходного материала; обеспечивали фильтрование, медленное охлаждение до к. т. при перемешивании, проводили выделение через 1 день
гептан:этанол (60:40)	Обеспечивали медленное охлаждение при приблизительно 70°C; раствор становился прозрачным после добавления 2 мл в 337 мг исходного материала, но при повышенной температуре наблюдали быстрое образование осадка; обеспечивали фильтрование, медленное охлаждение до к. т. при перемешивании, проводили выделение через 1 день
гептан:этанол (95:5)	Взвесь выдерживали при к. т. в течение приблизительно 5 дней
гептан:этанол (90:10)	Взвесь выдерживали при к. т. в течение приблизительно 5 дней

этилацетат:гептан (2:1)	Обеспечивали медленное охлаждение при приблизительно 55°C, перемешивали при к. т. в течение приблизительно 1 дня; недостаточное количество твердых частиц; добавляли 5 мл гептана, перемешивали при к. т. в течение приблизительно 1 дня; выход 50%
метил-трет-бутиловый эфир:гептан (10:3)	Обеспечивали медленное охлаждение при приблизительно 55°C, перемешивали при к. т. в течение приблизительно 1 дня; недостаточное количество твердых частиц; добавляли 5 мл гептана, перемешивали при к. т. в течение приблизительно 1 дня
этилацетат/гептан	Растворяли в 1 мл EtOAc; через приблизительно 1 день осадок отсутствовал; добавляли 3 мл гептана; маслянистый осадок; обеспечивали перемешивание при к. т. в течение приблизительно 1 дня
метил-трет-бутиловый эфир	Взвесь выдерживали при к. т. в течение приблизительно 2 дней
тетрагидрофуран:гептан (40:60)	Обеспечивали медленное охлаждение при приблизительно 60°C; раствор становился прозрачным после добавления 4 мл к 275 мг (на дне и по краям флакона отмечали черные липкие пятна); обеспечивали фильтрацию, медленное охлаждение до к. т. при перемешивании, сразу же наблюдали выпадение осадка, выдерживали при к. т. в течение приблизительно 1 дня

[0038] XRPD-спектр для формы В показан на **фиг. 1**. Иллюстративные точки данных представлены в таблице 2.

Таблица 2

Угол	Величина d	Отн. интенсивность	Угол	Величина d	Отн. интенсивность
8,95	9,87	2,3%	24,16	3,68	12,2%
10,7	8,26	0,7%	24,46	3,64	1,5%
11,36	7,79	0,9%	24,76	3,59	6,7%
11,56	7,65	8,6%	25,44	3,50	0,8%
11,86	7,46	100,0%	25,81	3,45	3,6%
13,36	6,62	5,2%	26,71	3,33	4,5%
13,61	6,50	0,7%	26,86	3,32	9,0%
14,61	6,06	6,7%	27,36	3,26	1,9%
16,71	5,30	1,3%	27,66	3,22	2,7%
16,86	5,26	1,0%	28,41	3,14	1,5%
17,71	5,00	4,0%	28,71	3,11	1,2%
17,91	4,95	18,8%	29,02	3,07	1,0%

19,01	4,67	1,2%	29,16	3,06	1,5%
20,46	4,34	9,9%	30,07	2,97	1,1%
20,81	4,27	2,3%	31,11	2,87	1,0%
21,01	4,23	15,4%	31,31	2,85	1,3%
21,51	4,13	1,6%	31,51	2,84	0,9%
21,86	4,06	5,1%	32,22	2,78	0,9%
22,44	3,96	1,1%	32,81	2,73	1,1%
23,21	3,83	3,4%	34,36	2,61	1,0%
23,76	3,74	4,7%	35,17	2,55	0,7%
24,06	3,70	11,3%	35,76	2,51	1,1%

[0039] Термические данные показывают, что форма В является безводной и несольватированной, при этом характеризуется одной острой эндотермой, появляющейся при приблизительно 188°C. См. **фиг. 2**. Данные DVS указывают на то, что форма В не гигроскопична, при этом характеризуется увеличением веса на приблизительно 0,5% при относительной влажности 95%. См. **фиг. 3**.

[0040] Эксперименты с конкурентной взвесью

[0041] Следующие эксперименты с конкурентной взвесью проводили с использованием безводной формы В по настоящему изобретению и моногидратной формы А, раскрытой в патенте США № 9969747.

[0042] Водные смеси готовили и тестировали в двух повторностях на активность воды при температуре окружающей среды. Для приготовления насыщенного раствора в соответствующем растворителе использовали аморфный пелаб्रेसиб. К твердым веществам, представляющим собой моногидратную форму А и безводную форму В, добавляли супернатант и обеспечивали перемешивание полученного при соответствующей температуре в течение приблизительно 5-7 дней. В случае всех образцов, за исключением смеси бутанол:вода, к конкурентной взвеси также добавляли небольшое количество формы С. Форму С можно получать путем суспендирования аморфного пелаб्रेसиба в смеси вода:этанол (90:10) в течение приблизительно 5 дней. Результаты конкурентных взвесей приведены ниже в таблице 3.

Таблица 3

Растворитель	Активность воды	Температура	Результат XRD
IPA:вода (98:2)	0,27	К. Т.	Форма В
		40°C	Форма В + небольшой пик

EtOH:вода (90:10)	0,54	К. Т.	Форма В
		40°C	Форма В
THF:вода (10:90)	0,97	К. Т.	Форма С
		40°C	Форма А
2-бутанол:вода (95:5)	0,72	К. Т.	Форма В
		40°C	Форма В

[0043] Результаты конкурентных взвесей указывают на то, что форма В термодинамически стабильна при активности воды, составляющей 72% или ниже, а форма А термодинамически стабильна при активности воды, составляющей 97% или выше.

Фармакокинетика безводной формы В у собак породы бигль

5 **[0044]** Фармакокинетические параметры однократной дозы в плазме крови определяли после перорального введения самцам собак породы бигль (n=6/группа) через желудочный зонд 5 мг/кг микронизированной безводной формы В в 0,5% (вес/об.) водном растворе Methocel (4000 СП). Объем дозы в группах РО составлял 2 мл/кг. При внутривенном (0,5 мг/кг) и пероральном введении через желудочный зонд (5 мг/кг) образцы плазмы крови

10 собирали в следующие моменты времени: через 0, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24 ч после введения дозы и проводили их анализ. После перорального введения (5 мг/кг, 2,5 мг/мл, суспензия) T_{max} составляла 1,17 ± 0,41 ч, C_{max} составляла 1747 ± 225 нг/мл, и AUC_{0-24 ч} составляла 12133 ± 1452 ч*нг/мл.

(5 мг/кг, 2,5 мг/мл, суспензия).

15 **[0045]** Несмотря на то, что авторами настоящего изобретения описан ряд его вариантов осуществления, очевидно, что основные примеры могут быть изменены с обеспечением других вариантов осуществления, в которых применяются соединения и способы по настоящему изобретению. Таким образом, следует иметь в виду, что объем настоящего изобретения определяется приложенной формулой изобретения, а не конкретными

20 вариантами осуществления, которые были представлены в качестве примера.

[0046] Содержание всех ссылочных документов (включая литературные источники, выданные патенты, опубликованные заявки на патент и одновременно рассматриваемые заявки на патент), упоминаемых в тексте данной заявки, тем самым явно включено в данный документ во всей своей полноте посредством ссылки. Если не определено иное, все

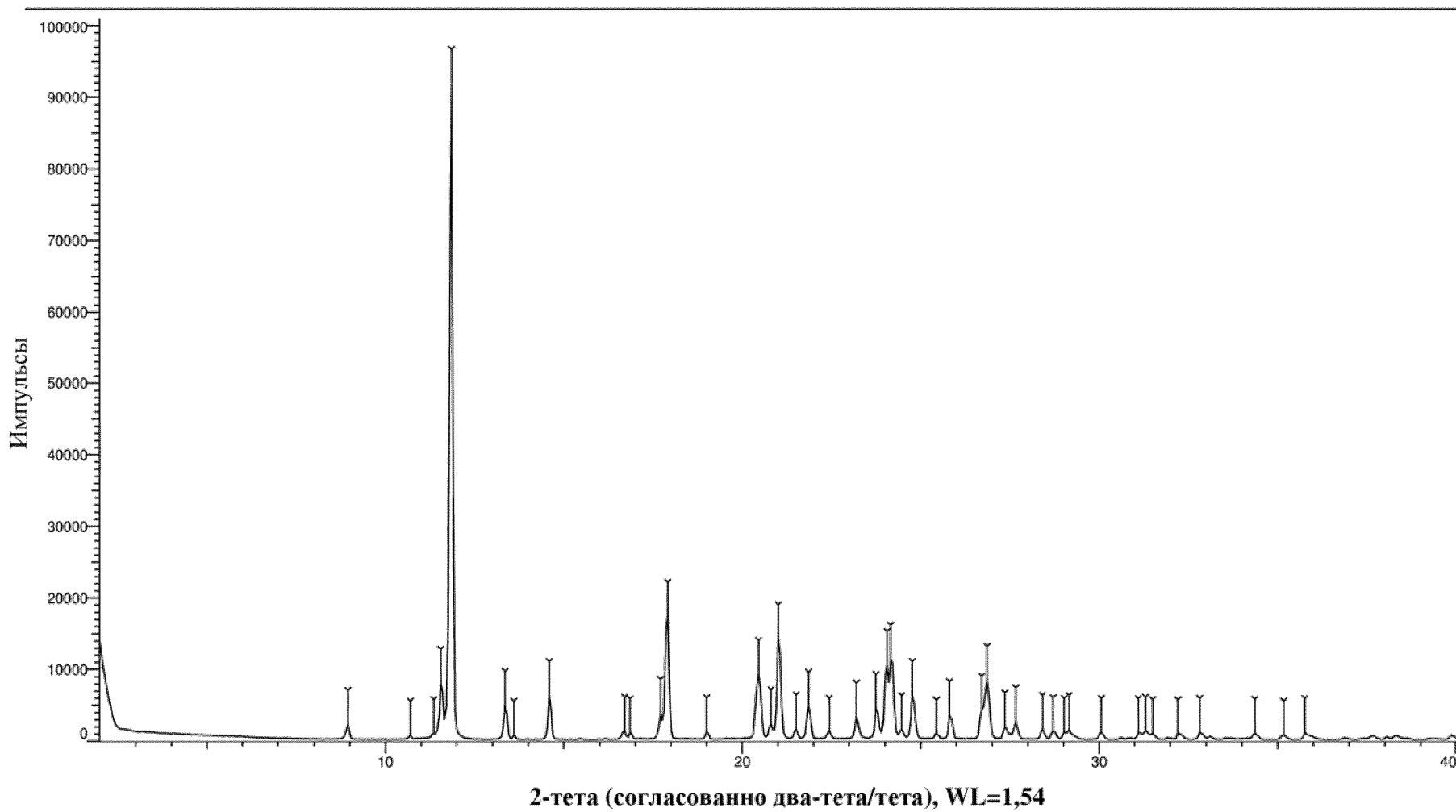
25 технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют общепринятое значение, известное специалисту в данной области техники.

Формула изобретения

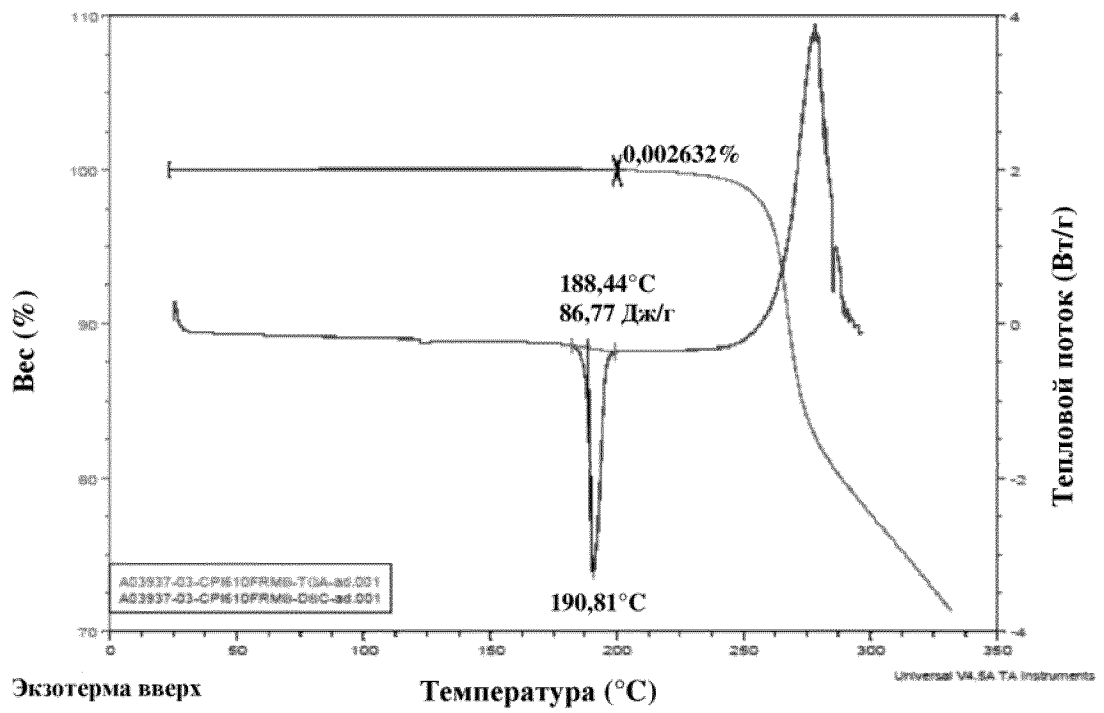
1. Безводная кристаллическая форма В 2-((4S)-6-(4-хлорфенил)-1-метил-4Н-бензо[с]изоксазоло[4,5-е]азепин-4-ил)ацетамида.
- 5 2. Безводная кристаллическая форма В по п. 1, характеризующаяся по меньшей мере тремя пиками рентгеновской порошковой дифрактограммы при углах 2Θ , выбранных из $11,56^\circ$, $11,86^\circ$, $14,61^\circ$, $17,91^\circ$, $20,46^\circ$, $21,01^\circ$, $24,06^\circ$, $24,16^\circ$, $24,76^\circ$ и $26,86^\circ$.
- 10 3. Безводная кристаллическая форма В по п. 1 или п. 2, характеризующаяся по меньшей мере четырьмя пиками рентгеновской порошковой дифрактограммы при углах 2Θ , выбранных из $11,56^\circ$, $11,86^\circ$, $14,61^\circ$, $17,91^\circ$, $20,46^\circ$, $21,01^\circ$, $24,06^\circ$, $24,16^\circ$, $24,76^\circ$ и $26,86^\circ$.
- 15 4. Безводная кристаллическая форма В по любому из пп. 1-3, характеризующаяся по меньшей мере пятью пиками рентгеновской порошковой дифрактограммы при углах 2Θ , выбранных из $11,56^\circ$, $11,86^\circ$, $14,61^\circ$, $17,91^\circ$, $20,46^\circ$, $21,01^\circ$, $24,06^\circ$, $24,16^\circ$, $24,76^\circ$ и $26,86^\circ$.
- 20 5. Безводная кристаллическая форма В по любому из пп. 1-4, характеризующаяся по меньшей мере шестью пиками рентгеновской порошковой дифрактограммы при углах 2Θ , выбранных из $11,56^\circ$, $11,86^\circ$, $14,61^\circ$, $17,91^\circ$, $20,46^\circ$, $21,01^\circ$, $24,06^\circ$, $24,16^\circ$, $24,76^\circ$ и $26,86^\circ$.
6. Безводная кристаллическая форма В по любому из пп. 1-5, где кристаллическая форма I на по меньшей мере 90% по весу представлена монокристаллической формой.
7. Безводная кристаллическая форма В по любому из пп. 1-6, где кристаллическая форма I на по меньшей мере 95% по весу представлена монокристаллической формой.
- 25 8. Безводная кристаллическая форма В по любому из пп. 1-7, где соединение характеризуется химической чистотой, составляющей по меньшей мере 90% по весу.
- 30 9. Безводная кристаллическая форма В по любому из пп. 1-8, где соединение характеризуется химической чистотой, составляющей по меньшей мере 95% по весу.
10. Безводная кристаллическая форма В по любому из пп. 1-9, где соединение характеризуется химической чистотой, составляющей по меньшей мере 99% по весу.

11. Фармацевтическая композиция, содержащая безводную кристаллическую форму В по любому из пп. 1-10 и фармацевтически приемлемый носитель.
- 5 12. Способ лечения заболевания или нарушения, связанного с ингибированием ВЕТ, у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества безводной кристаллической формы В по любому из пп. 1-10.
13. Способ по п. 12, где заболевание или нарушение представляет собой миелофиброз.

ФИГ. 1



ФИГ. 2



ФИГ. 3

