



(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2019.07.31

(21) Номер заявки
201691629

(22) Дата подачи заявки
2015.02.16

(51) Int. Cl. C07D 215/22 (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ТВЕРДЫЕ ФОРМЫ N-{4-[(6,7-ДИМЕТОКСИХИНОЛИН-4-ИЛ)ОКСИ]ФЕНИЛ}-N'-(4-ФТОРФЕНИЛ)ЦИКЛОПРОПАН-1,1-ДИКАРБОКСАМИДА, СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ И СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 61/939,985

(32) 2014.02.14

(33) US

(43) 2016.11.30

(86) PCT/US2015/016052

(87) WO 2015/123639 2015.08.20

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

(72) Изобретатель:
Афтаб Дана Т., Гуз Натхан, Лау
Стивен (US), Хамилл Ноэль, Уокер
Трейси, Галбрейт Яна (GB), Йо
Саймон, Шах Халид (US)

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

(56) CN-A-104370811
WO-A1-2010083414
WO-A1-2012009722

CAIRA: "Crystalline Polymorphism of Organic Compounds", TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY, SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 198, 1 January 1998 (1998-01-01), pages 163-208, XP008166276, ISSN: 0340-1022, Paragraph bridging

pages 165-166; chapter 3.1. Cited as common general knowledge.

BYRN S. ET AL.: "PHARMACEUTICAL SOLIDS: A STRATEGIC APPROACH TO REGULATORY CONSIDERATIONS", PHARMACEUTICAL RESEARCH, SPRINGER NEW YORK LLC, US, vol. 12, no. 7, 1 July 1995 (1995-07-01), pages 945-954, XP000996386, ISSN: 0724-8741, DOI: 10.1023/A:1016241927429, page 946, right column, last paragraph and figure 1; page 949, left column, paragraph 2 and figure 6; page 952, left column, paragraph 2 and figure 11. Cited as common general knowledge.

HILFIKER R. (EDITOR) ED - HILFIKER R.: "Polymorphism in the Pharmaceutical Industry", 1 January 2006 (2006-01-01), 20060101, PAGE(S) 1-19, XP002528052, ISBN: 978-3-527-31146-0, The whole document. Inter alia page 10, last paragraph. Cited as common general knowledge.

HANCOCK ET AL.: "CHARACTERISTICS AND SIGNIFICANCE OF THE AMORPHOUS STATE IN PHARMACEUTICAL SYSTEMS", JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, vol. 86, no. 1, 1 January 1997 (1997-01-01), pages 1-12, XP000929450, ISSN: 0022-3549, DOI: 10.1021/JS9601896, page 1, left column, lines 7-2 from bottom and figure 1. Cited as common general knowledge.

(57) Настоящее изобретение относится к новым кристаллическим твердым формам химического соединения N-{4-[(6,7-диметоксихинолин-4-ил)окси]фенил}-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамида (соединения 1) и его сольватам, в том числе гидратам, которые являются применимыми для лечения рака. Также описываются фармацевтические композиции, содержащие кристаллические твердые формы, и способы получения кристаллических твердых форм, а также способы их применения для лечения рака, в частности рака щитовидной железы, рака предстательной железы, гепатоцеллюлярного рака, рака почек и немелкоклеточной карциномы легких. Кристаллические твердые формы могут применяться для получения L-малатной соли кабозантиниба.

Притязание на приоритет

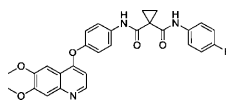
Настоящая заявка заявляет приоритет по заявке на патент США № 61/939985, поданной 14 февраля 2014 г. Полное содержание вышеуказанной заявки включено в данный документ по ссылке.

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к новым кристаллическим твердым формам химического соединения N-{4-[(6,7-диметоксихинолин-4-ил)окси]фенил}-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксиамида и его сольватам, в том числе гидратам, которые являются применимыми для лечения рака. Также описываются фармацевтические композиции, содержащие кристаллические твердые формы, и способы получения кристаллических твердых форм, а также способы их применения для лечения рака, в частности, рака щитовидной железы, рака предстательной железы, гепатоцеллюлярного рака, рака почек и мелкоклеточной карциномы легких.

Уровень техники

В принадлежащей одному и тому же правообладателю публикации по РСТ № WO 2005/030140, включенной по ссылке в данный документ в полном объеме, раскрываются новые ингибиторы множества рецепторных тирозинкиназ (RTK), вовлекаемых в рост опухоли и ангиогенез, патологическое ремоделирование костной ткани и метастатическое прогрессирование рака. В частности, соединение N-{4-[(6,7-диметоксихинолин-4-ил)окси]фенил}-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксиамида конкретно описано в WO 2005/030140 в качестве ингибитора RTK. Химическая структура N-{4-[(6,7-диметоксихинолин-4-ил)окси]фенил}-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксиамида представлена соединением 1.



Соединение 1

Было обнаружено, что соединение 1 характеризуется величиной IC_{50} Ret-фермента около 5,2 нМ (дигидрат) и величиной IC_{50} с-Met-фермента около 1,3 нМ (дигидрат). Анализ, который применяли для измерения данной активности с-Met, описан в абзаце [0458] в WO 2005/030140.

В ходе начальных экспериментов по разработке было обнаружено, что соединение 1 (свободное основание) относится к соединению класса II по BCS, обладающему низкой растворимостью и высокой проницаемостью. Поскольку наблюдали, что соединение 1 обладает низкой растворимостью в воде, его сначала рассматривали как неподходящее для разработки твердой пероральной формы дозировки, и вследствие этого разработка фармацевтического препарата была направлена на поиск соли с подходящими гигроскопичностью, термостабильностью, химической стабильностью, физической стабильностью и растворимостью.

Затем была идентифицирована малатная соль соединения 1, описанная в WO 2010/083414, полное содержание которого включено в данный документ по ссылке, для обеспечения приемлемой комбинации кристаллическости, растворимости и стабильности по сравнению со свободным основанием кабозантиниба. 29 ноября 2012 г. S-малатная соль N-{4-[(6,7-диметоксихинолин-4-ил)окси]фенил}-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксиамида (также известная как кабозантиниб или COMETRIQ®) была одобрена Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США для лечения прогрессирующего метастатического медуллярного рака щитовидной железы (МТС). В декабре 2013 г. Европейский Комитет по лекарственным препаратам для человека (CHMP) вынес положительное решение по заявке на регистрацию (МАН), представленной в Европейское агентство лекарственных средств, или ЕМА, для COMETRIQ, предназначенного для предлагаемого показания при прогрессирующем, неоперабельном, местнораспространенном или метастатическом МТС. В настоящее время кабозантиниб оценивают в широкой программе развития, в том числе в непрерывных базовых клинических исследованиях фазы 3 при метастатическом почечно-клеточном раке (RCC) и распространенном гепатоцеллюлярном раке (HCC).

Помимо терапевтической эффективности Заявитель продолжает прилагать усилия для получения подходящей формы(форм) соединения 1, которая обладает подходящими свойствами, связанными с обработкой, изготовлением, стабильностью при хранении и/или применимостью в качестве лекарственного средства. Соответственно, поиск новых кристаллических твердых форм соединения 1, которые обладают некоторыми или всеми из таких необходимых свойств, остается жизненно важным для разработки лекарственных средств. Таким образом, в данном документе описаны новые кристаллические твердые формы соединения 1, которые могут применяться в фармацевтических композициях для лечения пролиферативных заболеваний, таких как рак.

Сущность изобретения

Эти и другие потребности удовлетворяются настоящим изобретением, которое направлено на новые кристаллические твердые формы соединения 1, а также содержащие их фармацевтические композиции, способы применения и способы получения таких кристаллических твердых форм. Кристаллические твердые формы включают в себя кристаллические твердые формы свободного основания, а также кристаллические твердые формы сольвата, в том числе гидрата. Среди других применений кристаллические

твердые формы соединения 1 применяют для получения фармацевтических композиций, которые, как предполагается, обладают полезностью при лечении рака. Соответственно один аспект настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции, содержащей фармацевтически приемлемый носитель и терапевтически эффективное количество твердой формы соединения 1.

Как было указано ранее, соединение 1 ингибирует множество рецепторных тирозинкиназ (RTK), вовлекаемых в рост опухоли и ангиогенез, патологическое ремоделирование костной ткани и метастатическое прогрессирование рака. Соответственно кристаллические твердые формы соединения 1 являются применимыми для лечения рака. Таким образом, другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения рака, включающему введение субъекту терапевтически эффективного количества твердой формы соединения 1, описанной в данном документе. Настоящее изобретение также направлено на способы получения кристаллических твердых форм соединения 1.

В качестве дополнительного аспекта любые кристаллические твердые формы, описанные в данном документе, могут применяться для получения фармацевтически приемлемых солей N-{4-[(6,7-диметоксихинолин-4-ил)окси]фенил}-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксиамида, в том числе его S-малатной соли, которая реализуется на рынке как кабозантиниб.

Краткое описание графических материалов

Различные аспекты настоящего изобретения проиллюстрированы со ссылкой на следующие графические материалы.

На фиг. 1 показана дифрактограмма экспериментальной порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) аморфного соединения 1, полученного посредством лиофилизации.

На фиг. 2 показана дифрактограмма экспериментальной порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) для формы I соединения 1.

На фиг. 3 показана термограмма термогравиметрического и дифференциального термического анализа (TG/DTA) для формы I соединения 1, выполняемого в диапазоне 30-300°C при 10°C/мин.

На фиг. 4 показана термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) для формы I соединения 1, выполняемой в диапазоне 30-300°C при 10°C/мин.

На фиг. 5 показан спектр инфракрасной спектроскопии с использованием преобразования Фурье (FT-IR) для формы I соединения 1.

На фиг. 6 показан спектр ядерно-магнитного резонанса ¹H (ЯМР) для формы I соединения 1.

На фиг. 7 показана дифрактограмма экспериментальной порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) для формы II соединения 1.

На фиг. 8 показана термограмма термогравиметрического и дифференциального термического анализа (TG/DTA) для формы II кристаллического соединения 1, выполняемого в диапазоне 30-300°C при 10°C/мин.

На фиг. 9 показана термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) для формы II соединения 1, выполняемой в диапазоне 30-300°C при 10°C/мин.

На фиг. 10 показан спектр ядерно-магнитного резонанса ¹H (ЯМР) для формы II соединения 1.

На фиг. 11 показана дифрактограмма экспериментальной порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) для формы III соединения 1.

На фиг. 12 показана термограмма термогравиметрического и дифференциального термического анализа (TG/DTA) для формы III соединения 1, выполняемого в диапазоне 30-300°C при 10°C/мин.

На фиг. 13 показана термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) для формы III соединения 1, выполняемой в диапазоне 30-300°C при 10°C/мин.

На фиг. 14 показан спектр инфракрасной спектроскопии с использованием преобразования Фурье (FT-IR) для формы III соединения 1.

На фиг. 15 показан спектр ядерно-магнитного резонанса ¹H (ЯМР) для формы III соединения 1.

На фиг. 16 показана дифрактограмма экспериментальной порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) для формы XXVIII соединения 1.

На фиг. 17 показана термограмма термогравиметрического и дифференциального термического анализа (TG/DTA) для формы XXVIII соединения 1, выполняемого в диапазоне 30-300°C при 10°C/мин.

На фиг. 18 показана термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) для формы XXVIII соединения 1, выполняемой в диапазоне 30-300°C при 10°C/мин.

На фиг. 19 показан спектр инфракрасной спектроскопии с использованием преобразования Фурье (FT-IR) для формы XXVIII соединения 1.

На фиг. 20 показан спектр ядерно-магнитного резонанса ¹H (ЯМР) для формы XXVIII соединения 1.

На фиг. 21 показана дифрактограмма экспериментальной порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) для формы XXX соединения 1.

На фиг. 22 показана термограмма термогравиметрического и дифференциального термического анализа (TG/DTA) для формы XXX соединения 1, выполняемого в диапазоне 30-300°C при 10°C/мин.

На фиг. 23 показана термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) для формы XXX соединения 1, выполняемой в диапазоне 30-300°C при 10°C/мин.

На фиг. 24 показан спектр инфракрасной спектроскопии с использованием преобразования Фурье

(FT-IR) для формы XXX соединения 1.

На фиг. 25 показан спектр ядерно-магнитного резонанса ^1H (ЯМР) для формы XXX соединения 1.

На фиг. 26 показана дифрактограмма экспериментальной порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) для формы XXXI соединения 1.

На фиг. 27 показана термограмма термогравиметрического и дифференциального термического анализа (TG/DTA) для формы XXXI соединения 1, выполняемого в диапазоне 30-300°C при 10°C/мин.

На фиг. 28 показана термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) для формы XXXI соединения 1, выполняемой в диапазоне 30-300°C при 10°C/мин.

На фиг. 29 показан спектр инфракрасной спектроскопии с использованием преобразования Фурье (FT-IR) для формы I соединения XXXI.

На фиг. 30 показан спектр ядерно-магнитного резонанса ^1H (ЯМР) для формы XXXI соединения 1.

Подробное описание сущности изобретения

Определения

При описании соединений, композиций, методов и способов в соответствии с настоящим изобретением следующие термины имеют следующие значения, если не указано иное.

Термин "сольват" означает комплекс или агрегат, образованный одной или более молекулами растворенного вещества, то есть кристаллического соединения 1, и одной или более молекулами растворителя. Такие сольваты, как правило, характеризуются практически постоянным молярным соотношением растворенного вещества и растворителя. Данный термин также включает в себя клатраты, в том числе клатраты с водой. Типичные растворители включают в себя, например, воду, метанол, этанол, изопропанол, уксусную кислоту и т.п. Когда растворитель представляет собой воду, образованный сольват представляет собой гидрат.

"Терапевтически эффективное количество" означает количество, достаточное для осуществления лечения при введении субъекту, нуждающемуся в лечении. Например, терапевтически эффективное количество описанное ниже. Количество соединения в соответствии с настоящим изобретением, которое определяет "терапевтически эффективное количество", будет меняться в зависимости от соединения, болезненного состояния и его тяжести, возраста субъекта, подлежащего лечению и т.п. Терапевтически эффективное количество может быть определено традиционно специалистом в данной области техники, принимая во внимание его собственные знания и данное описание. Таким образом, "терапевтически эффективное количество" соединения 1 относится к количеству, достаточному для лечения субъекта, страдающего какой-либо из множества форм рака, обусловленных атипичной пролиферацией клеток и ангиогенезом. Терапевтически эффективное количество в соответствии с настоящим изобретением представляет собой количество, терапевтически применимое для лечения или предупреждения болезненных состояний и нарушений, рассмотренных в данном документе. Соединение 1 (в том числе формы в твердом состоянии, описанные в данном документе) обладает терапевтической активностью ингибирования, регуляции и/или модуляции сигнальной трансдукции киназ, например, описанных в WO 2005-030140.

"Осуществление лечения" или "лечение", применяемое в данном документе, означает лечение болезненного состояния у человека, у которого болезненное состояние характеризуется атипичной пролиферацией клеток и инвазией, при этом оно включает по меньшей мере одно из: (i) предупреждение болезненного состояния, возникающего у человека, в частности, когда такой человек предрасположен к болезненному состоянию, но еще не был поставлен диагноз о его наличии; (ii) ингибирование болезненного состояния, то есть торможения его развития; и (iii) облегчение болезненного состояния, то есть обеспечение ремиссии болезненного состояния.

Термин "фармацевтически приемлемый" относится к веществу, которое не является биологически или иным образом нежелательным. Например, термин "фармацевтически приемлемый носитель" относится к веществу, которое может быть включено в композицию и введено субъекту без индуцирования нежелательных биологических эффектов или неблагоприятного взаимодействия с другими компонентами композиции. Такие фармацевтически приемлемые вещества, как правило, соответствуют требуемым стандартам токсикологического и производственного испытания и включают в себя такие вещества, определенные в качестве подходящих неактивных ингредиентов Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США.

Термин "лекарственная форма" относится к физически дискретной единице, подходящей для дозирования субъекту, то есть каждая единица содержит предварительно определенное количество соединения в соответствии с настоящим изобретением, рассчитанное для достижения необходимого терапевтического эффекта либо отдельно, либо в комбинации с одной или более дополнительных единиц. Например, такие единичные лекарственные формы могут представлять собой капсулы, таблетки, пилюли и т.п. Применяемый в данном документе "аморфный" относится к твердой форме молекулы и/или иона, которая не является кристаллической. Аморфное твердое вещество не дает определенной рентгеновской дифрактограммы с острыми максимумами. Применяемый в данном документе термин "практически чистый" означает, что твердая форма соединения 1 содержит по меньшей мере около 90 мас.% указанного соединения, исходя из массы такой твердой формы. Термин "по меньшей мере около 90 мас.%" без ограничения применимости принципов эквивалентов в отношении объема формулы изобретения, включает,

но не ограничиваясь этим, например, около 90, около 91, около 92, около 93, около 94, около 95, около 96, около 97, около 98, около 99 и около 100 мас.%, исходя из массы указанной твердой формы. Остальная часть твердой формы соединения 1 может содержать другую твердую форму(ы) соединения 1 и/или примеси после реакции, и/или примеси после обработки, которые появляются, например, при получении кристаллической формы. Присутствие примесей после реакции и/или примесей после обработки может быть определено с помощью аналитических технологий, известных из уровня техники, таких как, например, хроматография, спектроскопия ядерного магнитного резонанса, масс-спектрометрия и/или инфракрасная спектроскопия.

Варианты реализации изобретения

Настоящее изобретение относится к твердым сольватным формам соединения 1, а также несольватированным (иначе известным как "безводные" или "формы свободного основания") кристаллическим твердым формам соединения 1. Каждая из форм, описанных в данном документе, представляет отдельные аспекты настоящего изобретения. Несмотря на то, что в данном документе описаны кристаллические твердые формы, настоящее изобретение также относится к новым композициям, содержащим описанные кристаллические твердые формы. Терапевтические применения описанных кристаллических твердых форм, а также терапевтические композиции, содержащие их, представляют отдельные аспекты настоящего изобретения. Технологии, применяемые для характеристики кристаллических твердых форм, описаны в примерах ниже. Такие технологии, сами по себе или в комбинации, могут применяться для характеристики кристаллических форм, описанных в данном документе. Кристаллические твердые формы также могут быть охарактеризованы со ссылкой на описанные фигуры.

Кристаллические твердые формы соединения 1

Настоящее изобретение относится к кристаллическим твердым формам соединения 1.

Кристаллические твердые формы включают в себя:

кристаллическую дигидратную форму соединения, называемую форма I соединения 1;

кристаллическую сольватную форму соединения, называемую форма II соединения 1;

кристаллическую безводную ("форму свободного основания") форму соединения 1, называемую форма III соединения 1;

кристаллическую безводную ("форму свободного основания") форму соединения 1, называемую форма XXVIII соединения 1;

кристаллическую безводную ("форму свободного основания") форму соединения 1, называемую форма XXX соединения 1; и

кристаллическую дигидратную форму соединения 1, называемую форма XXXI соединения 1.

Названия, применяемые в данном документе для характеристики конкретной формы, например "форма I" и так далее, не следует ограничивать так, что исключается любое другое вещество, обладающее подобными или идентичными физическими и химическими характеристиками, а скорее такие названия применяют лишь в качестве идентификаторов, которые следует толковать в соответствии с информацией о характеристике, представленной в данном документе.

Каждая форма соединения 1 представляет собой отдельный аспект настоящего изобретения. Смеси кристаллических твердых форм соединения 1 представляют собой другой аспект настоящего изобретения. Форма соединения 1 обладает различными необходимыми свойствами для разработки.

Форма I соединения 1 может характеризоваться по меньшей мере одним из следующего:

(i) дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции ($\text{CuK}\alpha$), содержащей два или более пиков, как изображено на фиг. 2, где измерение кристаллической формы представлено при температуре окружающей среды внутри помещения;

и (ii) спектром порошковой рентгеновской дифракции (XRPD), по сути, в соответствии с дифрактограммой, показанной на фиг. 2.

Форма I соединения 1 может характеризоваться дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции ($\text{CuK}\alpha$), содержащей пики при 10,1, 11,9, 12,9, 14,4, 16,0, 23,0, 23,6 и 24,7 ($^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$). В другом варианте реализации изобретения форма I соединения 1 может характеризоваться дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции ($\text{CuK}\alpha$), содержащей пики при 10,1, 11,9, 12,9, 14,4, 16,0 и 23,6 ($^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$). В другом варианте реализации изобретения форма I соединения 1 может характеризоваться дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции ($\text{CuK}\alpha$), содержащей пики при 10,1 и 12,9 ($^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$). В дополнительном варианте реализации изобретения форма I соединения 1 может характеризоваться дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции ($\text{CuK}\alpha$), содержащей пики при 11,9, 14,4, 16,0 и 23,6 ($^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$).

Другие свойства в твердом состоянии, которые могут применяться для характеристики формы I соединения 1, показаны на фиг. (фиг. 3-6) и рассмотрены в примерах ниже. Например, термогравиметрический/дифференциальный анализ (TG/DTA) формы I соединения 1 показал потерю массы на 6,5% при 25-80°C, соответствующую потере 1,92 моль воды, что указывает на то, что форма I соединения 1 представляет собой дигидрат (фиг. 3). Гигроскопичность и сорбционные свойства формы I соединения 1, на которые указывает очень небольшое увеличение массы при от 40% RH до 90% RH, указывают на то, что

форма I соединения 1 является стабильной и негигроскопичной при более высокой влажности.

Форма I соединения 1 может быть получена посредством перемешивания смеси формы I соединения 1 или аморфного соединения 1 и ТГФ при температуре окружающей среды до растворения соединения 1. Затем порциями добавляют воду и смесь перемешивают в течение достаточного количества времени. Твердую форму I соединения 1 собирают и высушивают.

Форма II соединения 1 может характеризоваться по меньшей мере одним из следующего:

(i) дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции ($\text{CuK}\alpha$), содержащей два или более пиков, как изображено на фиг. 7, где измерение кристаллической формы представлено при температуре окружающей среды внутри помещения; и

(ii) спектром порошковой рентгеновской дифракции (XRPD), по сути, в соответствии с дифрактограммой, показанной на фиг. 7.

В одном варианте реализации изобретения форма II соединения 1 может характеризоваться дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции ($\text{CuK}\alpha$), содержащей пики при 6,4, 11,6, 12,1, 12,6, 12,9, 14,8, 14,9, 18,0, 18,8 и 20,2 ($^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$). В другом варианте реализации изобретения форма II соединения 1 может характеризоваться дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции ($\text{CuK}\alpha$), содержащей пики при 6,4, 11,6, 12,1, 12,6, 12,9, 14,8, 14,9 и 20,2 ($^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$). В другом варианте реализации изобретения форма II соединения 1 может характеризоваться дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции ($\text{CuK}\alpha$), содержащей пики при 11,6, 12,1, 12,6, 12,9 и 14,9 ($^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$). В дополнительном варианте реализации изобретения форма II соединения 1 может характеризоваться дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции ($\text{CuK}\alpha$), содержащей пики при 6,4, 8,6, 14,9 и 20,2 ($^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$).

Другие свойства в твердом состоянии, которые могут применяться для характеристики формы II соединения 1, показаны на фиг. (фиг. 8-10) и рассмотрены в примерах ниже. Например, термогравиметрический/дифференциальный анализ (TG/DTA) формы II соединения 1 показал потерю массы на 9,8 процентов, обусловленную потерей в смеси тетрагидрофурана (ТГФ) и воды (фиг. 8).

Форма II соединения 1 может быть получена посредством перемешивания смеси формы I соединения 1 и ТГФ при температуре окружающей среды до растворения формы I соединения 1. Затем порциями добавляют воду и смесь перемешивают в течение достаточного количества времени. Твердую форму II соединения 1 собирают и высушивают.

Форма III соединения 1 может характеризоваться по меньшей мере одним из следующего:

(i) дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции ($\text{CuK}\alpha$), содержащей два или более пиков, как изображено на фиг. 11, где измерение кристаллической формы представлено при температуре окружающей среды внутри помещения; и

(ii) спектром порошковой рентгеновской дифракции (XRPD), по сути, в соответствии с дифрактограммой, показанной на фиг. 11.

В одном варианте реализации изобретения форма III соединения 1 может характеризоваться дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции ($\text{CuK}\alpha$), содержащей пики при 7,0, 7,8, 9,4, 11,1, 12,6, 14,1, 15,5, 17,3, 22,3 и 24,3 ($^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$). В другом варианте реализации изобретения форма III соединения 1 может характеризоваться дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции ($\text{CuK}\alpha$), содержащей пики при 7,0, 7,8, 9,4, 11,1, 12,6, 14,1, 22,3 и 24,3 ($^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$). В другом варианте реализации изобретения форма III соединения 1 может характеризоваться дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции ($\text{CuK}\alpha$), содержащей пики при 9,4, 12,6, 22,3 и 24,3 ($^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$). В дополнительном варианте реализации изобретения форма III соединения 1 может характеризоваться дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции ($\text{CuK}\alpha$), содержащей пики при 7,0, 7,8, 11,1 и 14,1 ($^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$).

Другие свойства в твердом состоянии, которые могут применяться для характеристики формы III соединения 1, показаны на фиг. (фиг. 12-15) и рассмотрены в примерах ниже. Например, при TG/DTA анализе формы III соединения 1 наблюдали отсутствие потери массы, что указывает на то, что форма III соединения 1 представляет собой безводное вещество (фиг. 12). Гигроскопичность и сорбционные свойства формы III соединения 1, на которые указывает очень небольшое увеличение массы при от 0% RH до 80% RH, указывают на то, что форма III соединения 1 является негигроскопичной в соответствии с классификацией Европейской фармакопеи.

Форма III соединения 1 может быть получена посредством перемешивания смеси формы I соединения 1 и ТГФ при температуре окружающей среды до растворения формы I соединения 1. Смесь затем нагревают до температуры по меньшей мере 40°C и понижают давление до примерно 100 торр. Затем примерно половину объема ТГФ удаляли посредством дистилляции, в колбу добавляли метанол с достижением примерно исходного объема. Данную дистилляцию повторяли по меньшей мере два раза и смесь возвращали до температуры окружающей среды и давления. Полученные твердые частицы собирали и высушивали.

Форма XXVIII соединения 1 может характеризоваться по меньшей мере одним из следующего:

(i) дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции ($\text{CuK}\alpha$), содержащей два или более

пиков, как изображено на фиг. 16, где измерение кристаллической формы представлено при температуре окружающей среды внутри помещения; и

(ii) спектром порошковой рентгеновской дифракции (XRPD), по сути, в соответствии с дифрактограммой, показанной на фиг. 16.

В одном варианте реализации изобретения форма XXVIII соединения 1 может характеризоваться дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции ($\text{CuK}\alpha$), содержащей пики при 6,5, 9,5, 11,8, 12,3, 13,04, 15,5, 16,9, 17,7, 19,1, 21,7 и 22,3 ($^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$). В другом варианте реализации изобретения форма XXVIII соединения 1 может характеризоваться дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции ($\text{CuK}\alpha$), содержащей пики при 6,5, 9,5, 11,8, 12,3, 13,0, 17,7, 19,1 и 22,3 ($^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$). В другом варианте реализации изобретения форма XXVIII соединения 1 может характеризоваться дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции ($\text{CuK}\alpha$), содержащей пики при 9,5, 11,8, 13,0 и 22,3 ($^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$). В дополнительном варианте реализации изобретения форма XXVIII соединения 1 может характеризоваться дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции ($\text{CuK}\alpha$), содержащей пики при 6,5, 12,3, 17,7, 19,1 ($^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$). Другие свойства в твердом состоянии, которые могут применяться для характеристики формы XXVIII соединения 1, показаны на фиг. (фиг. 17-20) и рассмотрены в примерах ниже. Например, при TG/DTA анализе формы XXVIII соединения 1 наблюдали отсутствие потери массы, что указывает на то, что форма XXVIII соединения 1 представляет собой безводное вещество (фиг. 17). Гигроскопичность и сорбционные свойства, на которые указывает очень небольшое увеличение массы при от 0% RH до 80% RH, указывают на то, что форма XXVIII соединения 1 является негигроскопичной. Форма XXVIII соединения 1 может быть получена посредством объединения формы I соединения 1 и 1-бутанола при низкой температуре (например, 0-10°C) в течение нескольких дней. Твердую форму XXVIII соединения 1 извлекали посредством фильтрации и высушивали на воздухе. В альтернативной процедуре из аморфного соединения 1 может быть образована взвесь в нитрометане в течение нескольких дней при комнатной температуре. Полученную твердую форму XXVIII соединения 1 затем собирают, высушивают и десольватируют при TG/DTA при 110°C в течение 15 мин.

Форма XXX соединения 1 может характеризоваться по меньшей мере одним из следующего:

(i) дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции ($\text{CuK}\alpha$), содержащей два или более пиков, как изображено на фиг. 21, где измерение кристаллической формы представлено при температуре окружающей среды внутри помещения; и

(ii) спектром порошковой рентгеновской дифракции (XRPD), по сути, в соответствии с дифрактограммой, показанной на фиг. 21.

В одном варианте реализации изобретения форма XXX соединения 1 может характеризоваться дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции ($\text{CuK}\alpha$), содержащей пики при 7,2, 7,5, 10,0, 12,0, 12,4, 13,5, 15,8 и 19,8 ($^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$). В другом варианте реализации изобретения форма XXX соединения 1 может характеризоваться дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции ($\text{CuK}\alpha$), содержащей пики при 7,2, 7,5, 10,0, 12,0, 12,4, 13,5 и 19,8 ($^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$). В другом варианте реализации изобретения форма XXX соединения 1 может характеризоваться дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции ($\text{CuK}\alpha$), содержащей пики при 10,0, 12,0 и 12,4 ($^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$). В дополнительном варианте реализации изобретения форма XXX соединения 1 может характеризоваться дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции ($\text{CuK}\alpha$), содержащей пики при 7,2, 7,5, 13,5 и 19,8 ($^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$).

Другие свойства в твердом состоянии, которые могут применяться для характеристики формы XXX соединения 1, показаны на чертежах (фиг. 21-25) и рассмотрены в примерах ниже. Например, при TG/DTA анализе формы XXX соединения 1 наблюдали отсутствие потери массы, что указывает на то, что форма XXX соединения 1 представляет собой безводное вещество (фиг. 22). Гигроскопичность и сорбционные свойства формы XXX соединения 1 указывают на то, что форма XXX соединения 1 является гигроскопичной в соответствии с классификацией Европейской фармакопеи.

Форма XXX соединения 1 может быть получена посредством добавления аморфного соединения 1 в контейнер. Контейнер помещают незапечатанным внутрь большего контейнера, который содержит ацетон. Через несколько дней вещество может быть десольватировано при TG/DTA при 105°C в течение 25 минут с последующей десольватацией при 100°C в течение 40 мин с получением формы XXX соединения 1. Форма XXXI соединения 1 может характеризоваться по меньшей мере одним из следующего:

(i) дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции ($\text{CuK}\alpha$), содержащей два или более пиков, как изображено на фиг. 26, где измерение кристаллической формы представлено при температуре окружающей среды внутри помещения; и

(ii) спектром порошковой рентгеновской дифракции (XRPD), по сути, в соответствии с дифрактограммой, показанной на фиг. 26.

В одном варианте реализации изобретения форма XXXI соединения 1 может характеризоваться дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции ($\text{CuK}\alpha$), содержащей пики при 5,0, 10,0, 11,9, 13,0, 14,4, 16,1, 19,9, 21,4 и 23,8 ($^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$). В другом варианте реализации изобретения форма XXXI соединения 1 может характеризоваться дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции

(CuK α), содержащей пики при 5,0, 10,0, 11,9 и 13,0 ($^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$). В дополнительном варианте реализации изобретения форма XXXI соединения 1 может характеризоваться дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции (CuK α), содержащей пики при 14,4, 16,1, 19,9 и 23,8 ($^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$).

Другие свойства в твердом состоянии, которые могут применяться для характеристики формы XXXI соединения 1, показаны на фиг. (фиг. 27-30) и рассмотрены в примерах ниже. Например, наблюдали потерю массы на 6,61 процентов при TG/DTA анализе формы XXXI соединения 1, что указывает на то, что форма XXXI соединения 1 представляет собой дигидрат (фиг. 27).

Форма XXXI соединения 1 может быть получена посредством перемешивания смеси формы III соединения 1 в 2-метилтетрагидрофуране при 0-10 $^{\circ}$ C в течение по меньшей мере двух недель с обеспечением насыщения. Добавляли форму I соединения 1 и форму XXXI соединения 1 и смесь перемешивали в течение нескольких дней с обеспечением полного преобразования в форму XXXI соединения 1. Твердое вещество извлекали посредством фильтрации под вакуумом и высушивали на фильтре.

В одном варианте реализации изобретения настоящее изобретение относится к твердой форме соединения 1, описанной в данном документе в каком-либо из аспектов и/или вариантов реализации изобретения, которая представляет собой практически чистую форму I соединения 1.

В другом варианте реализации изобретения настоящее изобретение относится к твердой форме соединения 1, описанной в данном документе в каком-либо из аспектов и/или вариантов реализации изобретения, которая представляет собой практически чистую форму II соединения 1.

В другом варианте реализации изобретения настоящее изобретение относится к твердой форме соединения 1, описанной в данном документе в каком-либо из аспектов и/или вариантов реализации изобретения, которая представляет собой практически чистую форму III соединения 1.

В другом варианте реализации изобретения настоящее изобретение относится к твердой форме соединения 1, описанной в данном документе в каком-либо из аспектов и/или вариантов реализации изобретения, которая представляет собой практически чистую форму XXVIII соединения 1.

В другом варианте реализации изобретения настоящее изобретение относится к твердой форме соединения 1, описанной в данном документе в каком-либо из аспектов и/или вариантов реализации изобретения, которая представляет собой практически чистую форму XXX соединения 1.

В другом варианте реализации изобретения настоящее изобретение относится к твердой форме соединения 1, описанной в данном документе в каком-либо из аспектов и/или вариантов реализации изобретения, которая представляет собой практически чистую форму XXXI соединения 1.

Дополнительный аспект настоящего изобретения относится к смесям кристаллических твердых форм соединения 1, описанных в данном документе в любом из аспектов и/или вариантов реализации изобретения.

Каждая из кристаллических твердых форм соединения 1, описанных в данном документе, обладает уникальными характеристиками, которые могут отличать их друг от друга. Такие характеристики могут быть понятны из сравнения физических свойств форм в твердом состоянии, которые представлены в примерах ниже.

В другом варианте реализации изобретения настоящее изобретение направлено на кристаллическую твердую форму I, II, III, XXVIII, XXX или XXXI соединения 1 с дифрактограммой XRPD, выбранной из группы, состоящей из:

Соединение 1					
Форма I	Форма II	Форма III	Форма XXVIII	Форма XXX	Форма XXXI
10,1	6,4	7,0	6,5	7,2	5,0
11,9	11,6	7,8	9,5	7,5	10,0
12,9	12,1	9,4	11,8	10,0	11,9
14,4	12,6	11,1	12,3	12,0	13,0
16,0	12,9	12,6	13,0	12,4	14,4
23,0	14,8	14,1	15,5	13,5	16,1
23,6	14,9	15,5	16,9	15,8	19,9
24,7	18,0	17,3	17,7	19,8	21,4
	18,8	22,3	19,1		23,8
	20,2	24,3	21,7		
			22,3		

В другом варианте реализации изобретения настоящее изобретение направлено на кристаллическую твердую форму I, II, III, XXVIII, XXX или XXXI соединения 1 с дифрактограммой XRPD, выбранной из группы, состоящей из:

Соединение 1					
Форма I	Форма II	Форма III	Форма XXVIII	Форма XXX	Форма XXXI
10,1	6,4	7,0	6,5	7,2	5,0
11,9	8,6	7,8	9,5	7,5	10,0
12,9	12,1	9,4	11,8	10,0	11,9
14,4	12,6	11,1	12,3	12,0	13,0
16,0	12,9	12,6	13,0	12,4	14,3
23,6	14,8	14,1	17,7	13,5	14,4
	14,9	22,3	19,1	19,8	16,1
	20,2	24,3	22,3		19,9
					23,8

В другом варианте реализации изобретения настоящее изобретение направлено на кристаллическую твердую форму I, II, III, XXVIII, XXX или XXXI соединения 1 с дифрактограммой XRPD, выбранной из группы, состоящей из:

Соединение 1					
Форма I	Форма II	Форма III	Форма XXVIII	Форма XXX	Форма XXXI
11,9	6,4	7,0	6,5	7,2	14,4
14,4	8,6	7,8	12,3	7,5	16,1
16,0	14,9	11,1	17,7	13,5	19,9
23,6	20,2	14,1	19,1	19,8	23,8

В другом варианте реализации изобретения настоящее изобретение направлено на кристаллическую твердую форму I, II, III, XXVIII, XXX или XXXI соединения 1 с дифрактограммой XRPD, выбранной из группы, состоящей из:

Соединение 1					
Форма I	Форма II	Форма III	Форма XXVIII	Форма XXX	Форма XXXI
10,1	11,6	9,4	9,5	10,0	5,0
12,9	12,1	11,5	11,8	12,0	10,0
	12,6	12,6	13,0	12,4	11,9
	12,9	22,3	22,3		13,0
	14,9	24,3			14,3

В другом варианте реализации изобретения настоящее изобретение направлено на кристаллическую твердую форму соединения 1 по пп.1-5 формулы изобретения, характеризующуюся представленными дифрактограммами XRPD:

Соединение 1				
Форма I	Форма III	Форма XXVIII	Форма XXX	Форма XXXI
ФИГ. 2	ФИГ. 11	ФИГ. 16	ФИГ. 21	ФИГ. 26

Как указано выше, описанные в данном документе объекты могут применяться для образования L-малатной соли [4-(6,7-диметоксифинолон-4-ил-окси)фенил]амид-(4-фторфенил)амида циклопропан-1,1-дикарбоновой кислоты (кабозантиноб). Например, L-яблочную кислоту могут добавлять в раствор [4-(6,7-диметоксифинолон-4-ил-окси)фенил]амид-(4-фторфенил)амида циклопропан-1,1-дикарбоновой кислоты в форме свободного основания в этаноле с поддержанием температуры примерно 25°C. Затем добавляют углерод (0,5 кг) и кремний-тиол (0,1 кг) и полученную смесь нагревают до примерно 78°C, при которой добавляют воду (6,0 кг). Реакционную смесь затем фильтруют с последующим добавлением изопропанола (38,0 кг) и обеспечивают охлаждение до примерно 25°C. Продукт извлекают посредством фильтрации, а также промывают изопропанолом (20,0 кг) и высушивают при примерно 65°C с получением L-малатной соли [4-(6,7-диметоксифинолон-4-ил-окси)фенил]амид-(4-фторфенил)амида циклопропан-1,1-дикарбоновой кислоты.

Фармацевтические композиции и способы лечения

Другой аспект настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере одну кристаллическую твердую форму соединения 1, описанную в данном документе в любом из аспектов и/или вариантов реализации изобретения или их комбинациях, и фармацевтически приемлемый наполнитель. Фармацевтические композиции на основе соединения 1 были описаны, например, в принадлежащих одному и тому же правообладателю публикациях заявок на патент по РСТ №№ WO 2005/030140, WO 2012/009722 и WO 2012/109510, каждая из которых включена по ссылке в данный документ в полном объеме.

Количество кристаллической твердой формы соединения 1 или комбинаций на основе нее в фармацевтической композиции может представлять собой терапевтически эффективное количество. Кристаллические твердые формы соединения 1 могут присутствовать в фармацевтической композиции отдельно или в виде комбинации. Кристаллические твердые формы, описанные в данном документе, включают в себя форму I соединения 1, форму II соединения 1, форму III соединения 1, форму XXVIII соединения 1, форму XXX соединения 1 и форму XXXI соединения 1. Соответственно другой аспект настоящего изобретения относится к твердой или дисперсной фармацевтической композиции, содержащей по меньшей

мере одно терапевтически эффективное количество твердой формы соединения 1, описанной в данном документе в любом из аспектов и/или вариантов реализации изобретения или их комбинациях, и фармацевтически приемлемый наполнитель.

Фармацевтическая композиция, такая как описанная в данном документе, может представлять собой любую фармацевтическую форму, которая содержит активную кристаллическую твердую форму соединения 1. Фармацевтическая композиция может представлять собой, например, таблетку, капсулу, жидкую суспензию, инъекруемую композицию, композицию для местного применения или трансдермальную композицию. Фармацевтические композиции в целом содержат от около 1 до около 99 мас.% по активного соединения(ий) или твердой формы активного соединения(ий) и от 99 до 1 мас.% подходящего фармацевтического наполнителя. В одном примере композиция будет содержать от около 5 до около 75 мас.% активного соединения, при этом остальную часть будут составлять подходящие фармацевтические наполнители или другие вспомогательные вещества, рассмотренные ниже.

Фактическое количество, необходимое для лечения какого-либо определенного субъекта, будет зависеть от множества факторов, включающих в себя болезненное состояние, подлежащее лечению, и его тяжесть; конкретную используемую фармацевтическую композицию; возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол и рацион субъекта; способ введения; время введения; путь введения и скорость экскреции активного соединения(ий) или твердой формы активного соединения(ий) в соответствии с настоящим изобретением; продолжительность лечения; любые лекарственные средства, применяемые в комбинации или совмещаемые с конкретным используемым соединением; а также другие такие факторы, хорошо известные в области медицины. Такие факторы рассмотрены в Goodman and Gilman's "The Pharmacological Basis of Therapeutics," Tenth Edition, A. Gilman, J. Hardman and L. Limbird, eds., McGraw-Hill Press, 155-173, 2001, который включен в данный документ по ссылке. Активное соединение(я) или твердая форма активного соединения(ий) в соответствии с настоящим изобретением и фармацевтические композиции, содержащие их, могут применяться в комбинации с противораковыми или другими средствами, которые в общем вводят субъекту, подлежащему лечению рака. Их также могут комбинировать с одним или более таких средств в единую фармацевтическую композицию.

В зависимости от типа фармацевтической композиции фармацевтически приемлемый носитель может быть выбран из любого одного или комбинации носителей, известных из уровня техники. Выбор фармацевтически приемлемого носителя частично зависит от необходимого способа введения, подлежащего применению. Для фармацевтической композиции в соответствии с настоящим изобретением, то есть для одного из активного соединения(ий) или твердой формы активного соединения(ий) в соответствии с настоящим изобретением носитель следует выбирать таким образом, чтобы, по сути, поддерживать определенную форму активного соединения(ий), будь то твердая форма или нет. Другими словами, носитель, по сути, не должен изменять форму активного соединения(ий). Носитель не должен каким-либо иным образом быть несовместимым с формой активного соединения(ий), например, в результате проявления какого-либо нежелательного биологического эффекта, или каким-либо иным образом неблагоприятно взаимодействовать с любым другим компонентом(ами) фармацевтической композиции. Фармацевтические композиции в соответствии с настоящим изобретением могут быть получены с помощью способов, известных в области получения фармацевтических составов, например см. Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., (Mack Publishing Company, Истон, Пенсильвания, 1990). В твердых лекарственных формах формы I, II, III, XXVIII или XXX соединения 1 или их комбинации смешивают по меньшей мере с одним фармацевтически приемлемым наполнителем, таким как цитрат натрия или дикальция фосфат, или (a) наполнителями или сухими разбавителями, как, например, крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннитол и кремниевая кислота, (b) связывающими веществами, как, например, производные целлюлозы, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и гуммиарабик, (c) увлажнителями, как, например, глицерин, (d) средствами для улучшения распадаемости, как, например, агар-агар, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, кроскармеллоза натрия, комплексные силикаты и карбонат натрия, I добавками-замедлителями раствора, как, например, парафин, (f) ускорителями абсорбции, как, например, соединения четвертичного аммония, (g) смачивающими средствами, как, например, цетиловый спирт и моностеарат глицерина, стеарат магния и т.п., (h) адсорбентами, как, например, каолин и бентонит, (i) смазывающими средствами, как, например, тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия, или их смесями. В случае капсул, таблеток и пилюль лекарственные формы также могут содержать буферные средства.

Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, известные в области получения фармацевтических составов, могут также применяться в фармацевтических композициях в соответствии с настоящим изобретением. Они включают в себя, но не ограничиваясь этим, консерванты, смачивающие средства, суспендирующие средства, подсластители, ароматизирующие средства, отдушивающие средства, эмульгирующие и диспергирующие средства. Предотвращение действия микроорганизмов может быть обеспечено с помощью различных антибактериальных и противогрибковых средств, например, парабенов, хлорбутанола, фенола, сорбиновой кислоты и т.п. Необходимым также может быть включение изотонических средств, например сахаров, хлорида натрия и т.п. При необходимости фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением также может содержать незначительные количе-

ства вспомогательных веществ, таких как смачивающие или эмульгирующие средства, pH-буферные средства и антиоксиданты, такие как, например, лимонная кислота, сорбитанмонолаурат, триэтаноламинолеат и бутилированный гидрокситолуол.

В некоторых случаях фармацевтическая лекарственная форма может представлять собой твердую дисперсию. Термин "твердая дисперсия" относится к системе в твердом состоянии, содержащей по меньшей мере два компонента, где один компонент диспергирован в другом компоненте или компонентах. Например, она может представлять собой аморфную твердую дисперсию. Термин "аморфная твердая дисперсия", применяемый в данном документе, относится к стабильным твердым дисперсиям, содержащим аморфное лекарственное вещество (соединение 1) и стабилизирующий полимер. Под "аморфным лекарственным веществом" подразумевают, что аморфная твердая дисперсия содержит лекарственное вещество в форме, по сути, в аморфном твердом состоянии, то есть по меньшей мере 80% лекарственного вещества в дисперсии находится в аморфной форме. Более предпочтительно по меньшей мере 90% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 95% лекарственного вещества в дисперсии находится в аморфной форме. Термин "стабилизирующий полимер" представляет собой любой полимер, известный специалисту в данной области техники, который применяется для стабилизации аморфного лекарственного вещества в твердой дисперсии, например, как описано, к примеру, в Remington's фармацевтический Sciences, 18th Ed., (Mack Publishing Company, Истон, Пенсильвания, 1990). Способы получения таких твердых дисперсий также доступны специалисту в данной области техники и включают в себя, например, распылительную сушку, экструзию расплава, сублимационную сушку, ротационное испарение, сушку в барабанной сушилке или другие способы удаления растворителя. В способе распылительной сушки аморфная дисперсия образуется посредством диспергирования или растворения лекарственного вещества и стабилизирующего полимера в подходящем растворителе с образованием подаваемого раствора, перекачивания насосом подаваемого раствора через распылительное устройство в сушильную камеру и удаления растворителя с образованием аморфного твердого дисперсного порошка в сушильной камере. В сушильной камере для высушивания частиц используют горячие газы, такие как сжатый воздух, азот, воздух, обогащенный азотом, или аргон. Подаваемый раствор может быть распылен посредством традиционных средств, хорошо известных из уровня техники, таких как двухпоточная форсунка для диспергирования с помощью ультразвука и двухпоточная форсунка, не предназначенная для диспергирования с помощью ультразвука.

Твердые лекарственные формы, описанные выше, могут быть получены с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолубильные покрытия и другие хорошо известные из уровня техники. Они могут содержать замутняющие средства, а также могут иметь такой состав, что они высвобождают активное соединение или соединения в конкретном отделе кишечника с замедлением. Примеры капсулирующих композиций, которые можно использовать, включают в себя полимерные вещества и воски. При необходимости активные соединения также могут находиться в микроинкапсулированной форме с одним или более из вышеуказанных наполнителей. Суспензии в дополнение к активным соединениям могут содержать суспендирующие средства, как например, этоксилированные изостеариловые спирты, полиоксидиленсорбит и сложные эфиры сорбита, микрокристаллическую целлюлозу, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакант или смеси таких веществ и т.п. Композиции для ректального введения представляют собой, например, суппозитории, которые могут быть получены посредством смешивания активного соединения(ий) или твердой формы активного соединения(ий), например, с подходящими нераздражающими наполнителями или носителями, такими как масло какао, полиэтиленгликоль или суппозиторный воск, которые являются твердыми при обычных температурах, но жидкими при температуре тела, и следовательно, тают в подходящей полости тела и высвобождают активный компонент в ней. Твердые лекарственные формы являются предпочтительными для фармацевтической композиции в соответствии с настоящим изобретением. В частности, предпочтительными являются твердые лекарственные формы для перорального введения, которые включают в себя капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В таких твердых лекарственных формах активное соединение(я) смешано по меньшей мере с одним инертным фармацевтически приемлемым наполнителем (также известным как фармацевтически приемлемый носитель). Введение активного соединения(ий) или твердой формы активного соединения(ий) в чистой форме или в соответствующей фармацевтической композиции можно осуществлять с помощью любых приемлемых способов введения или средств, предназначенных для подобных применений. Таким образом, введение может быть, например, пероральным, интраназальным, парентеральным (внутривенным, внутримышечным или подкожным), местным, чрескожным, интравагинальным, интравезикальным, интрацестеральным или ректальным в виде твердого, полутвердого, лиофилизованного порошка или жидких лекарственных форм, таких как, например, таблетки, суппозитории, пилюли, мягкие эластичные и твердые желатиновые капсулы, порошки, растворы, суспензии, или аэрозоли, или т. п., предпочтительно в виде единичных лекарственных форм, пригодных для простого введения точных доз. Одним предпочтительным путем введения является пероральное введение с применением удобного режима дозирования, который можно регулировать в соответствии со степенью тяжести болезненного состояния, подлежащего лечению. Таким образом, в одном варианте реализации изобретения форму I, II, III, XXXVIII, XXX или XXXI соединения 1 вводят в виде фармацевтического состава, дополнитель-

но содержащего фармацевтически приемлемый носитель и наполнитель. В некоторых вариантах реализации изобретения кристаллическую твердую форму соединения 1 вводят в виде таблетки. В других вариантах реализации изобретения соединение 1 вводят в виде капсулы.

В другом варианте реализации изобретения настоящее изобретение направлено на фармацевтическую лекарственную форму, содержащую 20 мг, 40 мг, 60 мг, 80 мг, 100 мг, 120 мг или 140 мг формы I, II, III, XXXVIII, XXX или XXXI соединения 1, или фармацевтическую композицию, содержащую форму I, II, III, XXXVIII, XXX или XXXI соединения 1 и фармацевтически приемлемый носитель. Лекарственную форму могут вводить перорально натошак один раз в день в виде таблетки или капсулы. В некоторых вариантах реализации изобретения лекарственная форма представляет собой таблетку. В других вариантах реализации изобретения лекарственная форма представляет собой капсулу. При необходимости нужная дозировка формы I, II, III, XXXVIII, XXX, или XXXI соединения 1 может быть достигнута с применением комбинации таблеток или капсул. Например для достижения целевой дозы 20 мг будет необходимо введение одной 20-мг таблетки или капсулы. Для достижения целевой дозы 100 мг будет необходимо введение одной 80-мг капсулы или таблетки и одной 20-мг капсулы или таблетки. Для достижения целевой дозы 80 мг будет необходимо введение одной 80-мг капсулы или таблетки. Для достижения целевой дозы 60 мг будет необходимо введение трех 20-мг капсул или таблеток. Например, в одном варианте реализации изобретения 60 мг формы I, II, III, XXXVIII, XXX или XXXI соединения 1 вводят один раз в день пациенту с раком, нуждающемуся в лечении. Для достижения дозы 60 мг соединения 1 пациенту вводят три 20-мг таблетки. Три 20-мг таблетки могут приниматься одновременно или последовательно. В дополнительном варианте реализации изобретения соединение 1 вводят перорально натошак (то есть без приема пищи) примерно за 2 ч перед и через 1 ч после введения. Соединение 1 в виде одной из кристаллических твердых форм, описанных в данном документе, предпочтительно вводят со стаканом воды (примерно 8 унций/240 мл).

В другом варианте реализации изобретения 40 мг формы I, II, III, XXXVIII, XXX или XXXI соединения 1 вводят один раз в день пациенту с раком, нуждающемуся в лечении. Для достижения дозы 40 мг соединения 1 пациенту вводят две 20-мг таблетки. Две 20-мг таблетки могут приниматься одновременно или последовательно. В дополнительном варианте реализации изобретения соединение 1 вводят перорально натошак (то есть без приема пищи) примерно за 2 ч перед и через 1 ч после введения. Соединение 1 в виде одной из кристаллических твердых форм, описанных в данном документе, предпочтительно вводят со стаканом воды (примерно 8 унций/240 мл).

В одном варианте реализации изобретения 20 мг формы I, II, III, XXXVIII, XXX или XXXI соединения 1 вводят один раз в день пациенту с раком, нуждающемуся в лечении. Для достижения дозы 20 мг соединения 1 пациенту вводят одну 20-мг таблетку. В дополнительном варианте реализации изобретения форму I, II, III, XXXVIII, XXX или XXXI соединения 1 вводят перорально натошак (то есть без приема пищи) примерно за два часа перед и через 1 ч после введения. Форму I, II, III, XXXVIII, XXX или XXXI соединения 1 предпочтительно вводят со стаканом воды (примерно 8 унций/240 мл). В другом варианте реализации изобретения состав таблетки или капсулы для приема один раз в день содержит:

Ингредиент	(% масса/масса)
Форма I, II, III, XXXVIII, XXX или XXXI соединения 1	31,68
Микрокристаллическая целлюлоза	38,85
Лактоза, безводная	19,42
Гидроксипропилцеллюлоза	3,00
Кроскармеллоза натрия	3,00
Всего внутри гранулы	95,95
Диоксид кремния, коллоидный	0,30
Кроскармеллоза натрия	3,00
Стеарат магния	0,75
Всего	100,00

В другом варианте реализации изобретения состав таблетки или капсулы для приема один раз в день содержит:

Ингредиент	(% масса/масса)
Форма I, II, III, XXXVIII, XXX или XXXI соединения 1	25,0-33,3
Микрокристаллическая целлюлоза	д. к. (достаточное количество)
Гидроксипропилцеллюлоза	3
Полоксамер	0-3
Кроскармеллоза натрия	6,0
Коллоидный диоксид кремния	0,5
Стеарат магния	0,5-1,0
Всего	100

В другом варианте реализации изобретения состав таблетки или капсулы для приема один раз в день содержит:

Ингредиент	Теоретическое количество (мг/однократная доза)
Форма I, II, III, XXXVIII, XXX или XXXI соединения 1	100,0
Микрокристаллическая целлюлоза PH-102	155,4
Лактоза, безводная, 60М	77,7
Гидроксипропилцеллюлоза, EXF	12,0
Кроскармеллоза натрия	24
Коллоидный диоксид кремния	1,2
Стеарат магния (не бычий)	3,0
Опадгу желтый	16,0
Всего	416

В другом варианте реализации изобретения состав таблетки или капсулы для приема один раз в день содержит:

Ингредиент	Функция	% масса/масса
Форма I, II, III, XXXVIII, XXX или XXXI соединения 1	Активный ингредиент	31,7
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH-102)	Заполнитель	38,9
Лактоза, безводная (60М)	Заполнитель	19,4
Гидроксипропилцеллюлоза (EXF)	Связующее	3,0
Кроскармеллоза натрия (Ac-Di-Sol)	Разрыхлитель	6,0
Коллоидный диоксид кремния	Средство, способствующее скольжению	0,3
Стеарат магния	Смазывающее средство	0,75
Пленочное покрытие на основе Опадгу желтого, которое включает: - НРМС 2910/гипромеллоза 6 ср - Диоксид титана - Триацетин - Оксид железа желтый	Пленочное покрытие	4,00

Любые составы таблеток или капсул, предусмотренные выше, можно регулировать в соответствии с необходимой дозой кристаллической твердой формы соединения 1. Таким образом, количество каждого из ингредиентов состава можно пропорционально регулировать для получения таблетированного состава, содержащего различные количества формы I, II, III, XXXVIII, XXX или XXXI соединения 1, как это предусмотрено в предыдущих абзацах. В другом варианте реализации изобретения составы могут содержать 20, 40, 60 или 80 мг формы I, II, III, XXXVIII, XXX или XXXI соединения 1. Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения рака, включающему введение субъекту, нуждающемуся в нем, по меньшей мере одной твердой формы соединения 1, описанной в данном документе в любом из аспектов и/или вариантов реализации изобретения или их комбинациях. Способы лечения, включающие введение соединения 1, были описаны, например, в принадлежащих одному и тому же правообладателю публикациях заявок на патент по РСТ №№ WO 2005/030140, WO 2011, 017639, WO 2012/044572, WO 2012/044577, WO 2012/151326, WO 2013/043840, WO 2013/070890, WO 2013/070903 и WO2013/066296, а также в публикациях заявок на патент США №№ US 2012/0070368 и US 2012/0252840, каждая которых включена по ссылке в данном документе в полном объеме. Введенное количество твердой формы соединения 1 или комбинаций на основе нее может представлять собой терапевтически эффективное количество.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения заболеваний или нарушений, обусловленных неконтролируемыми, атипичными и/или нежелательными формами клеточной активности, обусловленными сверхэкспрессией РТК, в частности, сверхэкспрессией сMET RET, включающему введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одной твердой формы соединения 1, описанной в данном документе в любом из аспектов и/или вариантов реализации изобретения или их комбинациях, таких как рассмотренные выше. Другой аспект настоящего изобретения относится к применению твердого соединения 1 в соответствии с любым из вышеуказанных вариантов реализации изобретения для изготовления лекарственного препарата, предназначенного для лечения заболевания или нарушения, рассмотренных выше. При растворении твердая или аморфная форма в соответствии с настоящим изобретением теряет свою структуру, характерную для твердого состояния, и поэтому ее называют раствором, например, соединения 1. По меньшей мере одна твердая форма, описанная в данном документе, может применяться для получения по меньшей мере одного жидкого состава, в котором по меньшей мере одна твердая форма в соответствии с настоящим изобретением растворена и/или суспендирована. В другом аспекте настоящее изобретение направлено на способ лечения рака, включающий введение фармацевтической лекарственной формы, содержащей форму I, II, III, XXXVIII, XXX или XXXI соединения 1, или фармацевтической композиции, содержащей

форму I, II, III, XXXVIII, XXX или XXXI соединения 1 и фармацевтически приемлемый носитель.

В одном варианте реализации данного аспекта настоящее изобретение направлено на способ лечения рака, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, фармацевтической лекарственной формы, содержащей 140, 120, 100, 80, 60, 40 или 20 мг формы I, II, III, XXXVIII, XXX или XXXI соединения 1, или фармацевтической композиции, содержащей форму I, II, III, XXXVIII, XXX или XXXI соединения 1 и фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах реализации изобретения лекарственную форму вводят перорально натошак один раз в день в виде таблетки или капсулы. В некоторых вариантах реализации изобретения форму I, II, III, XXXVIII, XXX или XXXI соединения 1 или фармацевтическую композицию, содержащую форму I, II, III, XXXVIII, XXX или XXXI соединения 1, вводят в виде таблетки. В других вариантах реализации изобретения форму I, II, III, XXXVIII, XXX или XXXI соединения 1 или фармацевтическую композицию, содержащую форму I, II, III, XXXVIII, XXX или XXXI соединения 1, вводят в виде капсулы.

Любые составы таблеток или капсул, предусмотренные выше, можно регулировать в соответствии с необходимой дозой соединения 1. Таким образом, количество каждого из ингредиентов состава можно пропорционально регулировать для получения таблетированного состава, содержащего различные количества соединения 1, как это предусмотрено в предыдущих абзацах. В другом варианте реализации изобретения составы могут содержать 20, 40, 60 или 80 мг формы I, II, III, XXXVIII, XXX или XXXI соединения 1.

В данном способе при необходимости нужная дозировка кристаллической твердой формы соединения 1 может быть достигнута с применением комбинации таблеток или капсул. Например для достижения целевой дозы 20 мг будет необходимо введение одной 20-мг таблетки или капсулы. Для достижения целевой дозы 100 мг будет необходимо введение одной 80-мг таблетки или капсулы и одной 20-мг таблетки или капсулы. Для достижения целевой дозы 80 мг будет необходимо введение одной 80-мг таблетки или капсулы. Для достижения целевой дозы 60 мг будет необходимо введение трех 20-мг таблеток или капсул. В другом варианте реализации данного способа 60 мг соединения 1 вводят один раз в день пациенту с раком, нуждающемуся в лечении. Для достижения дозы 60 мг соединения 1 пациенту вводят три 20-мг таблетки. Три 20-мг таблетки могут приниматься одновременно или последовательно. В дополнительном варианте реализации изобретения соединение 1 вводят перорально натошак (то есть без приема пищи) примерно за два часа перед и через 1 ч после введения. Соединение 1 предпочтительно вводят со стаканом воды (примерно 8 унций/240 мл).

В другом варианте реализации данного способа 40 мг соединения 1 вводят один раз в день пациенту с раком, нуждающемуся в лечении. Для достижения дозы 40 мг соединения 1 пациенту вводят две 20-мг таблетки. Две 20-мг таблетки могут приниматься одновременно или последовательно. В дополнительном варианте реализации изобретения соединение 1 в виде одной из кристаллических твердых форм, описанных в данном документе (то есть форм I, III, XXXVIII, XXX или XXXI соединения 1), вводят перорально натошак (то есть без приема пищи) примерно за два часа перед и через 1 час после введения. Соединение 1 предпочтительно вводят со стаканом воды (примерно 8 унций/240 мл). В другом варианте реализации данного способа 20 мг соединения 1 вводят один раз в день пациенту с раком, нуждающемуся в лечении. Для достижения дозы 20 мг соединения 1 пациенту вводят одну 20-мг таблетку. В дополнительном варианте реализации изобретения соединение 1 вводят перорально натошак (то есть без приема пищи) примерно за 2 ч перед и через 1 ч после введения. Соединение 1 предпочтительно вводят со стаканом воды (примерно 8 унций/240 мл).

В другом варианте реализации изобретения способ включает введение формы I, II, III, XXXVIII, XXX или XXXI соединения 1 перорально один раз в день в виде таблетки или капсулы, как предусмотрено в следующей таблице.

Ингредиент	(% масса/масса)
Форма I, II, III, XXXVIII, XXX или XXXI соединения 1	31,68
Микрокристаллическая целлюлоза	38,85
Лактоза, безводная	19,42
Гидроксипропилцеллюлоза	3,00
Кроскармеллоза натрия	3,00
Всего внутри гранулы	95,95
Диоксид кремния, коллоидный	0,30
Кроскармеллоза натрия	3,00
Стеарат магния	0,75
Всего	100,00

В некоторых вариантах реализации изобретения фармацевтическую лекарственную форму вводят в виде таблетки. В некоторых вариантах реализации изобретения фармацевтическую лекарственную форму вводят в виде капсулы.

В другом варианте реализации изобретения способ включает введение соединения 1 перорально в виде одной из кристаллических твердых форм, описанных в данном документе (то есть форм I, II, III, XXXVIII, XXX или XXXI соединения 1) перорально один раз в день в виде таблетки или капсулы, как

предусмотрено в следующей таблице.

Ингредиент	(% масса/масса)
Форма I, II, III, XXXVIII, XXX или XXXI соединения 1	25,0-33,3
Микрокристаллическая целлюлоза	д. к. (достаточное количество)
Гидроксипропилцеллюлоза	3
Полосамер	0-3
Кроскармеллоза натрия	6,0
Коллоидный диоксид кремния	0,5
Стеарат магния	0,5-1,0
Всего	100

В некоторых вариантах реализации изобретения фармацевтическую лекарственную форму вводят в виде таблетки. В некоторых вариантах реализации изобретения фармацевтическую лекарственную форму вводят в виде капсулы.

В другом варианте реализации изобретения способ включает введение соединения 1 перорально в виде одной из кристаллических твердых форм, описанных в данном документе (то есть форм I, II, III, XXXVIII, XXX или XXXI соединения 1) перорально один раз в день в виде таблетки или капсулы, как предусмотрено в следующей таблице.

Ингредиент	Теоретическое количество (мг/однократная доза)
Форма I, II, III, XXXVIII, XXX или XXXI соединения 1	100,0
Микрокристаллическая целлюлоза РН-102	155,4
Лактоза, безводная, 60М	77,7
Гидроксипропилцеллюлоза, EXF	12,0
Кроскармеллоза натрия	24
Коллоидный диоксид кремния	1,2
Стеарат магния (не бычий)	3,0
Опадгу желтый	16,0
Всего	416

В некоторых вариантах реализации изобретения фармацевтическую лекарственную форму вводят в виде таблетки. В некоторых вариантах реализации изобретения фармацевтическую лекарственную форму вводят в виде капсулы.

В другом варианте реализации изобретения способ включает введение формы I, II, III, XXXVIII, XXX или XXXI соединения 1 перорально один раз в день в виде таблетки или капсулы, как предусмотрено в следующей таблице.

Ингредиент	Функция	% масса/масса
Форма I, II, III, XXXVIII, XXX или XXXI соединения 1	Активный ингредиент	31,7
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel РН-102)	Заполнитель	38,9
Лактоза, безводная (60М)	Заполнитель	19,4
Гидроксипропилцеллюлоза (EXF)	Связующее	3,0
Кроскармеллоза натрия (Ac-Di-Sol)	Разрыхлитель	6,0
Коллоидный диоксид кремния	Средство, способствующее скольжению	0,3
Стеарат магния	Смазывающее средство	0,75
Пленочное покрытие на основе Опадгу желтого, которое включает: - НРМС 2910/гипромеллоза 6 ср - Диоксид титана - Триацетин - Оксид железа желтый	Пленочное покрытие	4,00

В некоторых вариантах реализации изобретения фармацевтическую лекарственную форму вводят в виде таблетки. В некоторых вариантах реализации изобретения фармацевтическую лекарственную форму вводят в виде капсулы.

В некоторых вариантах реализации изобретения рак, подлежащий лечению, представляет собой рак щитовидной железы, рак печени, рак желудочно-кишечного тракта, рак поджелудочной железы, рак костей, гемобластоз, рак кожи, рак почек, рак молочной железы, рак толстой кишки, рак фаллопиевой трубы, рак яичников, рак головного мозга, рак легких или рак предстательной железы.

В одном варианте реализации изобретения рак представляет собой рак щитовидной железы.

Более конкретно, рак щитовидной железы представляет собой медулярный рак щитовидной железы.

В одном варианте реализации изобретения рак представляет собой рак печени. Более конкретно,

рак печени представляет собой гепатоцеллюлярную карциному, холангиокарциному, гептобластому, ангиосаркому, гепатоцеллюлярную аденому или гемангиому.

В одном варианте реализации изобретения рак представляет собой рак желудочно-кишечного тракта.

Более конкретно рак желудочно-кишечного тракта представляет собой рак пищевода, который представляет собой плоскоклеточную карциному, аденокарциному или лейомиосаркому; рак желудка, который представляет собой карциному или лимфому; рак поджелудочной железы, который представляет собой протоковую аденокарциному, инсулиному, глюкагоному, гастриному, карциноидные опухоли или ВИПому; рак тонкой кишки, который представляет собой аденокарциному, лимфому, карциноидные опухоли, саркому Капоши, лейомиому, гемангиому, липому; или рак толстой кишки, который представляет собой аденокарциному, тубулярную аденому, ворсинчатую аденому, гамартому или лейомиому.

В одном варианте реализации изобретения рак представляет собой рак поджелудочной железы.

Более конкретно, рак поджелудочной железы представляет собой протоковую аденокарциному, инсулиному, глюкагоному, гастриному, карциноидные опухоли или ВИПому.

В одном варианте реализации изобретения рак представляет собой рак костей.

Более конкретно, рак костей представляет собой остеосаркому, фибросаркому, злокачественную фиброзную гистиоцитому, хондросаркому, саркому Юинга, злокачественную ретикулярно-клеточную саркому, злокачественную гигантоклеточную хордому, костно-хрящевые экзостозы, хондробластому, хондро-миофибромом или остеонидную остеому.

В одном варианте реализации изобретения рак представляет собой гемобластоз.

Более конкретно, гемобластоз представляет собой миелоидный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, миелопролиферативные заболевания, множественную миелому или миелодиспластический синдром.

В одном варианте реализации изобретения рак представляет собой рак кожи.

Более конкретно, рак кожи представляет собой злокачественную меланому, базальноклеточную карциному, плоскоклеточную карциному или саркому Капоши.

В одном варианте реализации изобретения рак представляет собой рак почек.

Более конкретно, рак почек представляет собой опухоль почки.

В одном варианте реализации изобретения рак представляет собой рак молочной железы.

Более конкретно, рак молочной железы представляет собой опухоль молочной железы.

В одном варианте реализации изобретения рак представляет собой рак толстой кишки.

Более конкретно, рак толстой кишки представляет собой раковую опухоль толстой кишки.

В одном варианте реализации изобретения рак представляет собой рак фаллопиевой трубы.

Более конкретно, рак фаллопиевой трубы представляет собой карциному фаллопиевой трубы.

В одном варианте реализации изобретения рак представляет собой рак яичников.

Более конкретно, рак яичников представляет собой карциному яичника [серозную цистаденокарциному, муцинозную цистаденокарциному, неклассифицированную карциному], гранулезно-текаклеточные опухоли, опухоли из сертоли-лейдиговских клеток, дисгерминому, злокачественную тератому), опухоли наружных женских половых органов (плоскоклеточную карциному, внутриэпителиальную карциному, аденокарциному, фибросаркому или меланому).

В другом варианте реализации изобретения рак представляет собой рак предстательной железы.

Более конкретно, рак предстательной железы представляет собой аденокарциному или саркому.

В другом варианте реализации изобретения рак предстательной железы представляет собой устойчивый к кастрации рак предстательной железы (CRPC).

В другом варианте реализации изобретения рак представляет собой рак легких.

Более конкретно, рак легких представляет собой бронхогенную карциному (плоскоклеточную, недифференцированную мелкоклеточную, недифференцированную крупноклеточную, аденокарциному), альвеолярную (бронхиолярную) карциному, бронхиальную аденому, саркому, лимфому, хондроматозную гамартому или мезотелиому.

Противораковый эффект лекарственной формы в соответствии с настоящим изобретением измеряют с применением серологических и/или радиографических способов, доступных специалисту в данной области техники. Для серологических способов измеряют относительную концентрацию биомаркера рака до и после введения формы I, II, III, XXXVIII, XXX или XXXI соединения 1. Положительная реакция означает, что присутствует более низкая серологическая концентрация биомаркера после лечения по сравнению с концентрацией до лечения. В качестве примера, для пациентов, подлежащих лечению рака предстательной железы, в частности, устойчивого к кастрации рака предстательной железы, серологическую концентрацию биомаркера PSA будут определять до, во время и после лечения. Пациенты могут быть выделены по реакции PSA в соответствии со следующими критериями.

Полная серологическая реакция: уровень PSA меньше 0,2 нг/мл, измеренный для 2 последовательных измерений по меньшей мере в промежутке 4 недели между ними.

Частичная серологическая реакция (PR): снижение величины PSA по сравнению с уровнем до исследования на величину больше или равную 50% для 2 последовательных измерений по меньшей мере в

промежутке 2 недели между ними.

PSA при стабильном заболевании: пациенты, которые не соответствуют критериям для реакции (CR или PR) или серологическая прогрессия.

Серологическая прогрессия (PD): наблюдается, когда PSA демонстрирует повышение, которое составляет более 50% от самого низкого уровня, взяв для сравнения самый низкий зафиксированный уровень PSA с момента начала терапии. Два последовательных повышения должны быть документально подтверждены с помощью каждого измерения, полученного по меньшей мере в промежутке 2 недели между ними. В отдельных случаях может быть промежуточное неустойчивое значение. В соответствии с рекомендациями рабочей группы клинических испытаний при раке предстательной железы не будет возобновления периода оценки, поскольку промежуточное значение не было ниже предыдущего самого низкого уровня[18]. Дата первого зафиксированного увеличения (не сопровождающегося последующим снижением уровня PSA с образованием нового самого низкого уровня) будет считаться датой прогрессии. Если пациент достигает PSA, который меньше 2 нг/мл, прогрессия будет считаться подтвержденной только один раз: (1) наблюдали повышение, которое составляло более 50% от самого низкого уровня с момента начала ADT; и (2) подтверждающее увеличение соответствовало величине, которая превышала 2,0 нг/мл (неподтвержденное и второе увеличение может представлять собой величину, которая меньше 2,0 нг/мл, но больше 50% от самого низкого уровня с момента начала ADT).

Такие уровни серологической реакции при необходимости могут быть модифицированы, исходя из рассматриваемого биомаркера.

В одном варианте реализации изобретения полная серологическая реакция наблюдается у пациентов, получающих лечение лекарственной формой. В другом варианте реализации изобретения частичная серологическая реакция наблюдается у пациентов, получающих лечение лекарственной формой. В дополнительном варианте реализации изобретения стабильное заболевание наблюдается у пациентов, получающих лечение лекарственной формой.

Что касается радиографических способов, радиографическое прогрессирование заболевания определяют посредством RECIST 1.1 для заболевания мягких тканей или по появлению двух или более новых очагов поражения костей на сканированных изображениях костей. Для прогрессирования при отсутствии четкого симптоматического обострения на первой плановой повторной оценке после начала лечения требуется подтверждающее сканированное изображение в более поздний момент времени. Стандартные процедуры визуализации, доступные специалисту в данной области техники, в том числе сканирования костей с применением технеция и СТ-сканирования, могут применяться для измерения радиографического эффекта. Другие радиографические способы, такие как NaF и FDG-PET, также могут применяться для измерения радиографического эффекта.

Как было указано ранее, количество формы I, II, III, XXXVIII, XXX или XXXI соединения 1, которое вводят, можно регулировать чтобы избежать побочных эффектов.

Например, в одном варианте реализации изобретения фармацевтическую дозировку, содержащую 60 мг формы I, II, III, XXXVIII, XXX или XXXI соединения 1, вводят пациенту, у которого проявляется один или более побочных эффектов при дозировке больше 60 мг.

В других вариантах реализации изобретения 60 мг формы I, II, III, XXXVIII, XXX или XXXI соединения 1 вводят пациенту, у которого проявляется один или более побочных эффектов при фармацевтической дозировке от 80 до 160 мг.

В другом варианте реализации изобретения 60 мг формы I, II, III, XXXVIII, XXX или XXXI соединения 1 вводят пациенту, у которого проявляется один или более побочных эффектов при дозировке 70 мг.

В другом варианте реализации изобретения 60 мг формы I, II, III, XXXVIII, XXX или XXXI соединения 1 вводят пациенту, у которого проявляется один или более побочных эффектов при дозировке 80 мг.

В другом варианте реализации изобретения 60 мг формы I, II, III, XXXVIII, XXX или XXXI соединения 1 вводят пациенту, у которого проявляется один или более побочных эффектов при дозировке 90 мг.

В другом варианте реализации изобретения 60 мг формы I, II, III, XXXVIII, XXX или XXXI соединения 1 вводят пациенту, у которого проявляется один или более побочных эффектов при дозировке 100 мг.

В другом варианте реализации изобретения 60 мг формы I, II, III, XXXVIII, XXX или XXXI соединения 1 вводят пациенту, у которого проявляется один или более побочных эффектов при дозировке 120 мг.

В другом варианте реализации изобретения 60 мг формы I, II, III, XXXVIII, XXX или XXXI соединения 1 вводят пациенту, у которого проявляется один или более побочных эффектов при дозировке 130 мг.

В другом варианте реализации изобретения 60 мг формы I, II, III, XXXVIII, XXX или XXXI соединения 1 вводят пациенту, у которого проявляется один или более побочных эффектов при дозировке 140 мг.

мг.

В другом варианте реализации изобретения 20 мг формы I, II, III, XXXVIII, XXX или XXXI соединения I вводят пациенту, у которого проявляется один или более побочных эффектов при дозировке 50 мг.

В другом варианте реализации изобретения 20 мг формы I, II, III, XXXVIII, XXX или XXXI соединения I вводят пациенту, у которого проявляется один или более побочных эффектов при дозировке 60 мг.

В другом варианте реализации изобретения 20 мг формы I, II, III, XXXVIII, XXX или XXXI соединения I вводят пациенту, у которого проявляется один или более побочных эффектов при дозировке 70 мг.

В другом варианте реализации изобретения 20 мг формы I, II, III, XXXVIII, XXX или XXXI соединения I вводят пациенту, у которого проявляется один или более побочных эффектов при дозировке 80 мг.

В другом варианте реализации изобретения 20 мг формы I, II, III, XXXVIII, XXX или XXXI соединения I вводят пациенту, у которого проявляется один или более побочных эффектов при дозировке 90 мг.

В другом варианте реализации изобретения 20 мг формы I, II, III, XXXVIII, XXX или XXXI соединения I вводят пациенту, у которого проявляется один или более побочных эффектов при дозировке 100 мг.

В другом варианте реализации изобретения 20 мг формы I, II, III, XXXVIII, XXX или XXXI соединения I вводят пациенту, у которого проявляется один или более побочных эффектов при дозировке 120 мг.

В другом варианте реализации изобретения 20 мг формы I, II, III, XXXVIII, XXX или XXXI соединения I вводят пациенту, у которого проявляется один или более побочных эффектов при дозировке 130 мг.

В другом варианте реализации изобретения 20 мг формы I, II, III, XXXVIII, XXX или XXXI соединения I вводят пациенту, у которого проявляется один или более побочных эффектов при дозировке 140 мг.

В другом варианте реализации изобретения 20 мг формы I, II, III, XXXVIII, XXX или XXXI соединения I вводят пациенту, у которого проявляется один или более побочных эффектов при дозировке 150 мг.

В другом варианте реализации изобретения 20 мг формы I, II, III, XXXVIII, XXX или XXXI соединения I вводят пациенту, у которого проявляется один или более побочных эффектов при дозировке 160 мг.

В других вариантах реализации изобретения 20 мг формы I, II, III, XXXVIII, XXX или XXXI соединения I вводят пациенту, у которого проявляется один или более побочных эффектов при фармацевтической дозировке 140, 100, 60 или 40 мг. В некоторых вариантах реализации изобретения побочный эффект представляет собой один или более из диареи, стоматита, ладонно-подошвенной эритродизестезии (PPES), снижения массы, снижения аппетита, тошноты, усталости, боли во рту, изменения цвета волос, дисгевзии, гипертензии, боли в животе, запора, повышенного AST, повышенного ALT, лимфопении, повышенной щелочной фосфатазы, гипокальцемии, нейтропении, тромбоцитопении, гипофосфатемии, гипербилирубинемии, прободений, фистул, кровоизлияния, тромбоэмболических осложнений, раневых осложнений, остеонекроза челюсти, протеинурии, обратимого лейкоэнцефалопатического синдрома (RPLS) и эмбриофетотоксичности.

В некоторых вариантах реализации изобретения побочный эффект представляет собой побочный эффект 1 степени. В некоторых вариантах реализации изобретения побочный эффект представляет собой побочный эффект 2 степени. В некоторых вариантах реализации изобретения побочный эффект представляет собой побочный эффект 3 степени. В некоторых вариантах реализации изобретения побочный эффект представляет собой побочный эффект 4 степени. В некоторых вариантах реализации изобретения побочный эффект представляет собой побочный эффект 5 степени.

В одном варианте реализации изобретения лечение временно приостанавливают для пациента, который проявляет побочный эффект 4 степени. В другом варианте реализации изобретения при разрешении или улучшении побочного эффекта 4 степени дозу соединения I возобновляют при той же или уменьшенной дозировке. В некоторых вариантах реализации изобретения разрешение или улучшение побочного эффекта 4 степени означает возвращение на базовую линию. В других вариантах реализации изобретения разрешение или улучшение побочного эффекта 4 степени означает разрешение до побочного эффекта 1 степени.

В одном варианте реализации изобретения лечение временно приостанавливают для пациента, который проявляет побочный эффект 3 степени. В другом варианте реализации изобретения при разрешении или улучшении побочного эффекта 3 степени дозу соединения I возобновляют при той же или уменьшенной дозировке. В некоторых вариантах реализации изобретения разрешение или улучшение побочного эффекта 3 степени означает возвращение на базовую линию. В других вариантах реализации

изобретения разрешение или улучшение побочного эффекта 4 степени означает разрешение до побочного эффекта 1 степени.

В одном варианте реализации изобретения лечение временно приостанавливают для пациента, который проявляет побочный эффект 2 степени. В другом варианте реализации изобретения при разрешении или улучшении побочного эффекта 2 степени дозу соединения 1 возобновляют при той же или уменьшенной дозировке. В некоторых вариантах реализации изобретения, разрешение или улучшение побочного эффекта 2 степени означает возвращение на базовую линию. В других вариантах реализации изобретения разрешение или улучшение побочного эффекта 2 степени означает разрешение до побочного эффекта 1 степени.

В одном варианте реализации изобретения лечение временно приостанавливают для пациента, который проявляет побочный эффект 1 степени. В другом варианте реализации изобретения при разрешении или улучшении побочного эффекта 4 степени дозу соединения 1 возобновляют при той же или уменьшенной дозировке. В некоторых вариантах реализации изобретения разрешение или улучшение побочного эффекта 1 степени означает возвращение на базовую линию.

В некоторых вариантах реализации изобретения дозу дополнительно уменьшают в один или более раз после первого уменьшения в результате одного или более побочных эффектов. В одном варианте реализации изобретения дозу уменьшают первый раз. В другом варианте реализации изобретения дозу уменьшают первый и второй раз. В другом варианте реализации изобретения дозу уменьшают первый, второй и третий раз.

Общие способы получения кристаллических твердых форм

Кристаллические твердые формы могут быть получены с помощью множества способов, включающих, но не ограничиваясь этим, например, кристаллизацию или перекристаллизацию из подходящего смешанного растворителя; сублимацию; выращивание из расплава; преобразование в твердое состояние из другой фазы; кристаллизацию из сверхкритической жидкости и форсуночное распыление. Технологии для кристаллизации или перекристаллизации кристаллических твердых форм из смешанного растворителя включают в себя, но не ограничиваясь этим, например, выпаривание растворителя; понижение температуры смешанного растворителя; затравливание кристалла из перенасыщенного смешанного растворителя с соединением и/или его солью; затравливание кристалла из перенасыщенного смешанного растворителя с соединением и/или его солью; сублимационную сушку смешанного растворителя и добавление антирастворителей (противорастворителей) в смешанный растворитель. Высокая производительность технологий кристаллизации может использоваться для получения кристаллических твердых форм, включающих в себя полиморфы.

Кристаллы лекарственных средств, в том числе полиморфы, способы получения и характеристика кристаллов лекарственных средств рассмотрены в *Solid-State Chemistry of Drugs*, S.R. Byrn, R.R. Pfeiffer, и J.G. Stowell, 2nd Edition, SSCI, Уэст-Лафейетт, Индиана (1999).

В технологии кристаллизации, в которой используют растворитель, растворитель(и), как правило, выбирают исходя из одного или более факторов, включающих в себя, но не ограничиваясь этим, например, растворимость соединения; используемую технологию кристаллизации и давление паров растворителя. Могут использоваться комбинации растворителей. Например, соединение может быть растворено в первом растворителе с получением раствора, в который затем добавляют антирастворитель с целью снижения растворимости соединения 1 в растворе и осаждения с образованием кристаллов. Антирастворитель представляет собой растворитель, в котором соединение обладает низкой растворимостью.

В одном способе, который может применяться при получении кристаллов, соединение 1 может быть суспендировано и/или перемешано в подходящем растворителе с получением взвеси, которая может быть нагрета с целью стимуляции растворения. Термин "взвесь", применяемый в данном документе, означает насыщенный раствор соединения, где такой раствор может содержать дополнительное количество соединения с образованием гетерогенной смеси соединения и растворителя при заданной температуре. Затравочные кристаллы могут добавлять в любую смесь для кристаллизации с целью инициации кристаллизации. Затравливание могут использовать с целью регуляции роста определенного полиморфа и/или регуляции распределения частиц твердого продукта по размерам. Соответственно, расчет необходимого количества кристаллов-затравки зависит от размера доступного кристалла-затравки и необходимого размера средней частицы продукта, как описано, например, в *Programmed Cooling Batch Crystallizers*, J.W. Mullin and J. Nyvlt, *Chemical Engineering Science*, 1971, 26, 3690377. В общем, кристаллы-затравка малого размера необходимы для эффективной регуляции роста кристаллов в загрузке. Кристаллы-затравка малого размера могут быть получены посредством просеивания через сито, помола или микронизации больших кристаллов или посредством микрокристаллизации раствора. При помоле или микронизации кристаллов следует соблюдать осторожность, чтобы избежать изменения кристаллическости из необходимой твердой формы (то есть изменения в аморфную или другую полиморфную форму).

Охлажденная смесь для кристаллизации может быть профильтрована под вакуумом, при этом выделенный твердый продукт промывают подходящим растворителем, таким как, например, холодный растворитель для перекристаллизации. После промывки продукт может быть высушен при продувке азотом с получением необходимой твердой формы. Продукт может быть проанализирован посредством подхо-

дущей спектроскопической или аналитической технологии, включающей в себя, но не ограничиваясь этим, например, дифференциальную сканирующую калориметрию (DSC); порошковую рентгеновскую дифракцию (XRPD) и термогравиметрический анализ (TGA), с тем чтобы убедиться, что была образована твердая форма соединения. Полученная твердая форма может быть получена в количестве более около 70 мас.% по выделенному продукту, исходя из массы соединения, первоначально используемого в процедуре кристаллизации, и предпочтительно более около 90 мас.% по выделенному продукту. Необязательно продукт может быть распределен посредством совместного помола или пропускания через сито.

Специалисту в данной области техники будет легче понять признаки и преимущества настоящего изобретения при прочтении следующего подробного описания. Следует принимать во внимание, что определенные признаки настоящего изобретения, которые с целью ясности описаны выше и ниже в контексте отдельных вариантов реализации изобретения, также могут быть объединены в один вариант реализации изобретения. Наоборот, различные признаки настоящего изобретения, которые с целью краткости описаны в контексте одного варианта реализации изобретения, также могут быть объединены с образованием, таким образом, подкомбинации. Настоящее изобретение дополнительно проиллюстрировано с помощью следующих примеров, которые не следует толковать как ограничивающие настоящее изобретение по объему или сущности конкретных процедур, описанных в них.

Синтез

Твердые соединения в соответствии с настоящим изобретением могут быть синтезированы из легкодоступных исходных веществ, описанных ниже и в примерах. Следует иметь в виду, что если приведены конкретные условия способа (то есть температуры реакции, значения времени, молярные соотношения реагирующих веществ, растворители, значения давления и так далее), то другие условия способа также могут быть применимыми, если не указано иное. В целом реакции проводят в подходящем инертном разбавителе, примеры которого включают в себя, но не ограничиваясь этим, метанол, этанол, изопропанол, изобутанол, этилацетат, ацетонитрил, дихлорметан, метил-трет-бутиловый эфир и т. п., а также их смеси, как правило, содержащие воду. После завершения любой из указанных выше реакций твердые вещества могут быть выделены из реакционной смеси с помощью любых традиционных средств, таких как осаждение, концентрирование, центрифугирование и т.п.

Соединение 1, используемое в настоящем изобретении, может быть легко получено из коммерчески доступных исходных веществ и реагентов с применением процедур, описанных в примерах, или с применением процедур, описанных в WO 2005/030140, а также в WO 2012/109510 и WO 2013/059788, каждая из которых включена по ссылке в полном объеме.

Молярные соотношения, описанные в способах в соответствии с настоящим изобретением, могут быть легко определены посредством различных способов, доступных специалисту в данной области техники. Например, такие молярные соотношения могут быть легко определены посредством ЯМР ¹H. В альтернативном варианте для определения молярного соотношения могут применяться элементный анализ и способы ВЭЖХ.

Примеры

Следующие примеры иллюстрируют объем настоящего изобретения. Следующие примеры и способы получения дают возможность специалисту в данной области техники более четко понять и практически осуществить настоящее изобретение. Их не следует рассматривать как ограничивающие объем изобретения, а только как иллюстрирующие и характеризующие его.

Экспериментальные технологии

Порошковая рентгеновская дифракция (XRPD)

Анализы с помощью XRPD проводили с применением дифрактометра Panalytical Xpert Pro, оснащенного рентгеновской трубкой из Cu и системой пиксельного детектора. Изотермические образцы анализировали в трансмиссионном режиме и выдерживали между пленками из полиэтилена низкой плотности. В программе для анализа с помощью XRPD применяли аналитический диапазон 3-40°2θ, размер шага 0,013°, время испускания импульсов 99 с и примерное время выполнения 22 мин. Образцы с переменной температурой загружали в капилляры и регулировали температуру с применением системы Oxford Cryostream. Дифрактограммы XRPD сортировали, обрабатывали и индексировали с применением программного обеспечения HighScore Plus 2.2с. Дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC)

Анализы с помощью DSC проводили на дифференциальном сканирующем калориметре Jade Perkin Elmer. Точно взвешенные образцы помещали в алюминиевые тигли с отбортовкой. Каждый образец нагревали в атмосфере азота со скоростью 10°С/мин максимум до 300°С. Металлический индий применяли в качестве калибровочного стандарта.

Температуры записывали вначале перехода с точностью до 0,01°.

Высокоскоростная дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC)

Анализы с помощью высокоскоростной DSC проводили на дифференциальном сканирующем калориметре Diamond Perkin Elmer. Точно взвешенные образцы помещали в алюминиевые тигли с отбортовкой. Каждый образец нагревали и охлаждали в атмосфере гелия в ходе двух циклов при скорости 300°С/мин с применением температурного диапазона от -50 до 300°С. Металлический индий применяли в качестве калибровочного стандарта.

Высокоскоростная DSC обеспечивала измерение термальных событий с применением очень высоких скоростей сканирования. Высокая скорость сканирования приводит в результате к значительно увеличенному сигналу теплового потока и, вследствие этого, значительно повышает чувствительность. Она обеспечивает сверх низкие энергетические переходы, такие как температура стеклования (T_g), подлежащие определению и измерению, намного эффективнее.

Термогравиметрический и дифференциальный термический анализ (TG/DTA)

Термогравиметрические анализы проводили на Mettler Toledo TGA/DSC1 STARe.

Калибровочный стандарт представлял собой индий. Образцы помещали в алюминиевый тигель для образцов, вставляли в печь для TG и точно взвешивали. Сигнал теплового потока стабилизировали в течение одной минуты при 30°C перед нагреванием максимум до 300°C в потоке азота со скоростью $10^\circ\text{C}/\text{мин}$.

Спектроскопия ядерного магнитного резонанса $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ (ЯМР)

ЯМР-анализ проводили с применением устройства Bruker 400МГц, либо 500МГц в DMSO-d_6 .

Оптическая и высокотемпературная микроскопия

Микроскопический анализ проводили на микроскопе Olympus BX51.

Микрофотографии кабозантинба получали при увеличении объектива $\times 10$ с применением источника поляризованного света. Анализы с применением высокотемпературной микроскопии проводили с применением высокотемпературного вспомогательного устройства Linkam. Твердые образцы нагревали с применением предварительно установленных температурных программ, которые включали выбранную скорость линейного изменения, конечную температуру и значения интервального времени удержания, если необходимо для отдельных образцов.

Динамическая сорбция паров (DVS)

Динамическую сорбцию паров (DVS) проводили с применением сорбционных весов Hiden Analytical Instalments IGAsorp. Примерно 30 мг образца помещали на чашу для сорбционных весов из проволоочного каркаса, загружали на сорбционные весы IGAsorp и выдерживали при $25^\circ\text{C} \pm 0,1^\circ\text{C}$. Для образца получали ступенчатый профиль от 0 до 90%RH с приращением 10% с последующей десорбцией от 80%RH до 0%RH с приращением 10%. Критерий равновесия устанавливали на стадии завершения 99,0% в течение минимум 60 мин и максимум 5 ч для каждого приращения. Наблюдали изменение массы во время цикла сорбции с учетом гигроскопической природы образца, подлежащего определению. Интервал сбора данных был в секундах.

ИК-спектроскопия с преобразованием Фурье (FTIR)

Инфракрасную спектроскопию с преобразованием Фурье (FTIR) проводили с применением ослабленной полной отражательной способности (ATR) на инфракрасном спектрометре Thermo Nicolet 370 Avatar, оснащенном вспомогательным устройством ATR Smart Golden Gate. Небольшую часть образца помещали на кристалл ATR. Спектр образца получали в виде % пропускания в диапазоне от $650\text{--}4000\text{ см}^{-1}$ с применением разрешения 4 см^{-1} и получения 20 сканированных изображений.

Эксперименты Получение форм

Получение формы I соединения 1.

Форму I соединения 1 получали посредством добавления формы I соединения 1 (1 г) или аморфного вещества и ТГФ (12мл) в колбу и перемешивания при температуре окружающей среды до растворения. Добавляли воду (около 20 мл) в раствор, находящийся при температуре окружающей среды, в течение примерно 2 ч, перемешивали в течение около 8 ч, собирали и высушивали твердые частицы. Вещество полностью характеризовали.

Получение формы II соединения 1.

Форму I соединения 1 (1 г) и ТГФ (12 мл) добавляли в колбу и перемешивали при температуре окружающей среды до растворения. Добавляли воду (около 12 мл) в раствор, находящийся при температуре окружающей среды, в течение примерно 2 ч, перемешивали в течение около 8 ч, собирали и высушивали твердые частицы. Вещество полностью характеризовали.

Получение формы III соединения 1.

Форму I соединения 1 (1 г) и ТГФ (12 мл) добавляли в колбу и перемешивали при температуре окружающей среды до растворения. Содержимое колбы нагревали при температуре от 30 до 50°C и понижали давление примерно до 100 торр. Затем примерно половину объема удаляли посредством дистилляции, в колбу добавляли метанол с достижением примерно исходного объема. Данную дистилляцию повторяли по меньшей мере два раза и содержимое колбы возвращали до температуры окружающей среды и давления. Полученные твердые частицы собирали, высушивали и полностью характеризовали.

Получение формы XXVIII соединения 1.

Форму I соединения 1 (150 мг) и 1-бутанол (1 мл) добавляли в склянку и перемешивали при 5°C в течение 7 дней. Твердые частицы извлекали посредством фильтрации, высушивали на воздухе и характеризовали. В другом способе с увеличением масштаба аморфное соединение 1 перемешивали в нитрометане в течение 11 дней и твердые вещества собирали, высушивали и десольватировали при TG/DTA

при $110^{\circ}\text{C} \pm 30^{\circ}\text{C}$ в течение 15 мин. Полученные твердые частицы полностью характеризовали.

Получение формы XXX соединения 1.

Аморфное соединение 1 (примерно 100 мг) добавляли в склянку, которую помещали незапечатанной внутрь большой склянки, содержащей ацетон. Через 5 дней образец десольватировали при TG/DTA при 105°C в течение 25 мин с последующей десольватацией при $100^{\circ}\text{C} \pm 30^{\circ}\text{C}$ в течение 40 мин с получением дифрактограммы вещества XXX. Вещество полностью характеризовали.

Получение формы XXXI соединения 1.

Форму III соединения 1 (140 мг) и EtOH:вода (44:56% об./об., 5,6 мл) перемешивали в запечатанной склянке в течение 3 ч для обеспечения насыщения. Добавляли форму I соединения 1 (50 мг) и кабозантиниб (примерно 1-2 мг), соответствующий дифрактограмме XXXI, и смесь перемешивали в течение 3 дней с обеспечением полного преобразования в форму XXXI соединения 1. Извлекали твердое вещество посредством фильтрации под вакуумом и высушивали на фильтре с применением вакуум-отсоса в течение 30 мин до анализа посредством XRPD.

Синтез аморфного соединения 1

Проводили высокоскоростную DSC с целью получения аморфного вещества в результате быстрого охлаждения расплавленных форм соединения 1. Аморфное соединение 1 получали посредством плавления соединения 1 с последующим быстрым охлаждением. С помощью термограммы, полученной в результате второго нагревания с циклом нагревание-охлаждение-нагревание, продемонстрировали наличие T_g , наблюдаемой при $99,19^{\circ}\text{C}$ (половинное значение).

Аморфное соединение 1 получали посредством плавления формы II соединения 1 с последующим быстрым охлаждением. С помощью термограммы, полученной в результате второго нагревания с циклом нагревание-охлаждение-нагревание, продемонстрировали наличие T_g , наблюдаемой при $103,72^{\circ}\text{C}$ (половинное значение).

Аморфное соединение 1 получали посредством плавления формы III соединения 1 с последующим быстрым охлаждением. С помощью расширенной термограммы, полученной в результате второго нагревания с циклом нагревание-охлаждение-нагревание, продемонстрировали наличие T_g , наблюдаемой при $120,72^{\circ}\text{C}$ (половинное значение), которая выше наблюдаемой для форм I или II соединения 1, поскольку в этих формах образованные пары растворителя пластифицируют аморфное состояние и снижают T_g . Аморфное соединение 1 также получали в количестве 200 мг из вещества на основе формы I соединения, формы II соединения 1 или формы III соединения 1 посредством сублимационного высушивания фильтрованного раствора в диоксане. Соединение 1 (200 мг) растворяли в диоксане (20 мл), фильтровали через фильтр с размером ячейки 0,2 мкм в круглодонную колбу, содержащую жидкий азот. Колбу вращали в сосуде Дьюара, содержащем жидкий азот, с образованием замороженных капель внутри колбы. Колбу лиофилизировали под вакуумом (0,08 мбар) в течение 18 ч при 20°C . Анализ с помощью XRPD показал дифрактограмму с ореолом, свидетельствующую о рентгенограмме аморфного вещества (фиг. 1).

Данные для кристаллических твердых форм

Данные порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) ($\text{CuK}\alpha$, $(^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta)$) для форм I, II, III, XXVIII, XXX и XXXI соединения 1 обобщены в табл. 1.

Таблица 1

Соединение 1					
Форма I	Форма II	Форма III	Форма XXVIII	Форма XXX	Форма XXXI
10,1	6,4	7,0	6,5	7,2	5,0
11,9	11,6	7,8	9,5	7,5	10,0
12,9	12,1	9,4	11,8	10,0	11,9
14,4	12,6	11,1	12,3	12,0	13,0
16,0	12,9	12,6	13,0	12,4	14,4
23,0	14,8	14,1	15,5	13,5	16,1
24,7	14,9	15,5	16,9	15,8	19,9
	18,0	17,3	17,7	19,8	21,4
	18,8	22,3	19,1		23,8
	20,2	24,3	21,7		
			22,3		

Форма I соединения 1

Дифрактограмма XRPD, полученная для формы соединения 1, показана на фиг. 2. Термогравиметрический/дифференциальный термический анализ (TG/DTA) проводили для определения температурного профиля и связанных изменений массы в % для формы I соединения 1. Как изображено на фиг. 3, отмечали потерю массы примерно на 6,5% при $25-80^{\circ}\text{C}$, которая соответствует примерно 1,92 моль воды и подтверждает, что форма I соединения 1 кабозантиниба представляет собой дигидрат. Вторая потеря массы при температурах больше 200°C соответствует инициации разложения вещества. Две эндотермы наблюдали при достижении температуры примерно $56,6$ и $116,7^{\circ}\text{C}$. Они соответствуют о потере воды и последующем плавлении дегидрированной формы соответственно. Термограмма DSC, полученная для формы I соединения 1 при $10^{\circ}\text{C}/\text{мин}$, показана на фиг. 4. На термограмме показаны две эндотермы, первая эндотерма при достижении $68,13^{\circ}\text{C}$ вследствие потери воды и вторая эндотерма при достижении $112,70^{\circ}\text{C}$, которая представляет собой эндотерму плавления. Это было подтверждено визуально посред-

ством высокотемпературной микроскопии.

Спектр FT-IR, полученный для вещества показан на фиг. 5 и включает отрезки при 3445, 3200, 1671, 1561, 1508, 1433, 1431, 1353, 1254, 1223, 826 FTIR (см^{-1}). На спектре показали соответствие структуре вещества со всеми предполагаемыми присутствующими функциональными группами. Присутствие воды отчетливо видно (широкий пик, 3200 см^{-1}), при этом сдвиги пиков значительно отличаются от безводной формы III соединения 1. ЯМР ^1H (фиг. 6) соответствует структуре.

Форма II соединения 1

Дифрактограмма XRPD, полученная для формы II соединения 1, показана на фиг. 7 и свидетельствует о высококристаллическом веществе.

Термогравиметрический/дифференциальный термический анализ (TG/DTA) проводили для определения температурного профиля и связанных изменений массы в % (фиг. 8). Наблюдали потерю массы примерно на 9,8%, причем это было связано с потерей смеси ТГФ и воды. Вторая потеря массы при температурах выше 140°C может быть связана с потерей смешанного растворителя и разложением. Первая эндотерма при достижении $62,7^\circ\text{C}$ соответствует потере растворителя и/или воды. Вторая эндотерма при достижении примерно $196,5^\circ\text{C}$ соответствует расправу безводной формы, последняя подтверждает низкую кристалличность формы III соединения 1 (см. ниже).

На термограмме DSC (фиг. 9) показаны две эндотермы, первая при достижении $71,47^\circ\text{C}$ представляла собой широкий пик, соответствующий потере растворителя/воды.

Экзотерму наблюдали при достижении примерно $119,8^\circ\text{C}$, что говорит о перекристаллизации в другую форму. Вторую эндотерму отмечали при достижении $206,83^\circ\text{C}$, что соответствует точке плавления формы III соединения 1.

ЯМР ^1H (фиг. 10) формы II соединения 1 соответствует структуре и демонстрирует присутствие ТГФ (0,4 моль-экв.). Из этого следует, что потеря массы 5,5% мас./мас. в результате TGA может быть связана с ТГФ и остальной частью воды (4,3% мас./мас. или примерно 1,2 моль-экв.).

Форма III соединения 1

Дифрактограмма XRPD для формы III соединения 1 показана на фиг. 11 и свидетельствует о высококристаллическом веществе.

Термогравиметрический/дифференциальный термический анализ (TG/DTA) проводили для определения температурного профиля и связанных изменений массы в % формы III соединения 1 (фиг. 12).

Наблюдали отсутствие потери массы при ниже 200°C , что говорит о том, что форма III соединения 1 представляет собой безводное вещество. Эндотермы плавления наблюдали при достижении температуры $220,37^\circ\text{C}$. Потерю массы вследствие разложения также наблюдали при значениях выше данной точки. Термограмма DSC, полученная для формы III соединения 1 (фиг. 13), соответствует плавлению при достижении $220,59^\circ\text{C}$. Высокотемпературная микроскопия показала начало плавления в диапазоне от 220 до 230°C , при этом вещество полностью расплавлялось при 235°C . ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , фиг. 15) соответствует структуре и демонстрирует отсутствие растворителя. Спектр FT-IR, полученный для вещества, показан на фиг. 14 и демонстрирует соответствие структуре вещества со всеми предполагаемыми присутствующими функциональными группами. FTIR (см^{-1}): 3240, 3061, 1639, 1560, 1504, 1480, 1430, 1213, 1165, 850, 822.

Форма XXVIII соединения 1

XRPD для формы XXVIII соединения 1 показана на фиг. 16. Интенсивные узкие пики свидетельствуют о высоко кристаллическом веществе. Микроскопия в поляризованном свете показала двупреломляющие кристаллы с размером частиц в целом менее 10 мкм. С помощью TG/DTA (фиг. 17) показали отсутствие потери массы в диапазоне от 25 до 180°C с подтверждением, что вещество представляло собой безводную форму. С помощью DSC (фиг. 18) показали исходное эндотермическое событие при достижении $190,62^\circ\text{C}$, экзотерму перекристаллизация при достижении $193,65^\circ\text{C}$ и другую эндотерму при достижении $205,83^\circ\text{C}$. Такие результаты указывают на то, что форма XXVIII соединения 1 плавится и перекристаллизуется в форму III соединения 1, которая затем плавится. Начало плавления ниже такового, наблюдаемого для чистой формы III соединения 1 (начало при $220,59^\circ\text{C}$), скорее всего, из-за снижения кристалличности.

Проводили высокоскоростную DSC с целью получения аморфного вещества в результате быстрого охлаждения расплавленной формы XXVIII соединения 1 и определения температуры стеклования (T_g) в ходе цикла повторного нагревания. На термограмме продемонстрировано наличие T_g , наблюдаемой в ходе второго нагревания с циклом нагревание-охлаждение-нагревание при $120,85^\circ\text{C}$ (половинное значение). T_g соответствует форме XXVIII соединения 1, представляющей собой безводную форму, при этом она подобна T_g вещества на основе формы III соединения 1.

С помощью ЯМР ^1H (фиг. 20) формы XXVIII соединения 1 показали, что вещество соответствует структуре и не содержит растворителя. Инфракрасная спектроскопия, проведенная для формы XXVIII соединения 1 (фиг. 19), была во многом подобна таковой для формы III соединения 1, за исключением участка $1700\text{-}1500 \text{ см}^{-1}$. Как правило, он обусловлен валентным колебанием карбонила, которое предполагает различия в сети водородных связей. FTIR (см^{-1}): 3038, 1686, 1531, 1504, 1480, 1350, 1213, 994, 856, 831.

Форма XXX соединения 1

Дифрактограмма XRPD для формы XXX соединения 1 показана на фиг. 21 и свидетельствует о кристаллическом веществе. Микроскопия в поляризованном свете подтверждает, что материал является кристаллическим с присутствием некоторой агрегации или агломерации.

Термический анализ (TGA/DTA) (фиг. 22) не показал значительной потери массы и подтвердил, что форма XXX соединения 1 представляла собой безводную форму. Точка начала плавления (117,9°C) была немного выше таковой, наблюдаемой посредством DSC (фиг. 23), при которой показан исходный расплав при достижении 110,6°C с последующим событием перекристаллизации в форму III соединения 1 при достижении 136,25°C и конечный расплав при достижении 205,64°C. Как и в случае других событий перекристаллизации форма III соединения 1 имела более низкую температуру начала разложения как результат более низкой кристалличности.

С помощью ЯМР ^1H (фиг. 25) формы XXX соединения 1 показали, что вещество соответствует структуре и содержит ~1,1% мас./мас. (0,1 моль-экв.) остаточного ацетона. Несколько попыток снижения уровня растворителя с применением теплоты, вакуумной сушки и сушки с влажным сушильным средством, были неудачными и указывали на то, что некоторое количество ацетона оставалось уловленным внутри кристаллической структуры. С помощью инфракрасной спектроскопии (фиг. 24) показали различие формы III соединения 1 и формы XXVIII соединения 1 по участку валентного колебания карбонила. Карбонил с остаточным ацетоном можно увидеть на 1717 см^{-1} , что сравнимо с жидким ацетоном (1715 см^{-1}) и подразумевает, что ацетон не образует водородную связь в кристаллической структуре в форме XXX соединения 1. FTIR (см^{-1}): 3250, 1652, 1504, 1480, 1432, 1349, 1211, 1197, 995, 850, 821.

Форма XXXI соединения 1

XRPD формы XXXI соединения 1 (фиг. 26) свидетельствует о кристаллическом веществе. Термический анализ (TG/DTA) (фиг. 27) показал два эндотермических события; первое при достижении 72,7°C с сопровождающейся потерей массы на 6,61% (1,97 моль-экв. воды) было обусловлено дегидратацией и указывало на то, что форма XXXI соединения 1 представляет собой дигидрат.

Гигроскопичность и сорбционные свойства формы XXXI соединения 1 определяли с применением динамической сорбции паров (DVS). Программа отличалась от таковой, применяемой для формы I соединения 1, тем, что образец высушивали при 0%RH перед проведением сорбции и десорбции. Изотерма показала потерю массы вещества -7% при высушивании до 0%RH, что соответствует потере 2 моль-экв. воды.

Термограмма DSC (фиг. 28), полученная для формы XXXI соединения 1, была комплексной и показала три эндотермических события, произошедших в диапазоне от -67 до -130°C.

С помощью ЯМР ^1H (фиг. 30) формы XXXI соединения 1 показали, что вещество соответствует структуре. Данные инфракрасной спектроскопии (фиг. 29) соответствовали спектру формы I соединения 1 (фиг. 5) в пределах погрешности эксперимента. FTIR (см^{-1}): 3444, 3251, 1672, 1530, 1507, 1483, 1430, 1354, 1256, 1223, 1148, 1000, 856, 843, 826.

Аморфная форма соединения 1

XRPD для аморфной формы соединения 1 показана на фиг. 1. Гигроскопичность и сорбционные свойства аморфной формы соединения 1 определяли с применением динамической сорбции паров (DVS). Образец высушивали при 0%RH перед проведением сорбции и десорбции. Изотерма показала, что материал проявляет медленное поглощение влаги в диапазоне от 0%RH до 60%RH. Скорость поглощения влаги повышается в диапазоне от 60%RH до 90%RH. Изотерма показала общее увеличение массы, наблюдаемое в диапазоне от 0%RH до 80%RH, составляющее 4% мас./мас., которое указывает на то, что образец был гигроскопическим в соответствии с классификацией Европейской фармакопеи. Скорость десорбции была ниже скорости сорбции, как наблюдали при гистерезисе. Вся поглощенная влага была потеряна при возвращении до 0% RH. XRPD образца после DVS подтвердила, что никакой кристаллизации не происходит (фиг. 1). Физическую стабильность аморфного вещества оценивали при различных стрессовых условиях, включающих в себя температурный стресс, относительную влажность (RH) и воздействие отдельных органических паров. Неожиданно было обнаружено, что вещество было стабильным в отношении теплового стресса при 100°C в течение 4 дней (то есть ниже T_g , составляющей 120°C). Воздействие относительной влажности в диапазоне от 23 до 98% в течение 7-10 дней не вызывало кристаллизацию. В результате DVS наблюдали поглощение воды примерно 5% при относительной влажности 90% и, таким образом, пластицирующее действие воды можно было оценить из уравнения Фокса. Это говорит о том, что аморфная форма должна иметь температуру стеклования примерно 87°C при 90% RH. T_g выше 100°C в сочетании с вышеуказанными данными для стрессовых условий показывает, что аморфное соединение 1 характеризуется исключительной комбинацией благоприятных физических характеристик, которая обеспечивают применимость в ряде составов на основе лекарственного продукта.

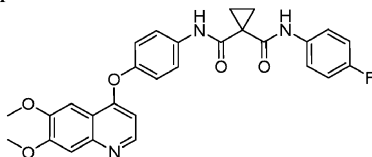
Другие варианты реализации изобретения

Вышеизложенное изобретение было подробно описано посредством иллюстрации и примера с целью ясности и понимания. Настоящее изобретение было описано со ссылкой на различные конкретные и предпочтительные варианты реализации изобретения и технологии. Однако следует понимать, что можно выполнить множество вариаций и модификаций, при этом без отступления от сущности и объема на-

стоящего изобретения. Специалисту в данной области техники будет очевидно, что изменения и модификации могут быть выполнены в пределах объема прилагаемой формулы изобретения. Поэтому следует также иметь в виду, что приведенное выше описание предназначено для иллюстрации, но не ограничено. Поэтому объем настоящего изобретения следует определять не только со ссылкой на указанное выше описание, вместо этого его следует определять со ссылкой на следующую прилагаемую формулу изобретения вместе с полным объемом эквивалентов, к которым такая формула изобретения имеет отношение.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Кристаллическая твердая форма соединения 1



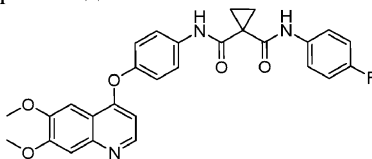
Соединение 1,

которая характеризуется дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции, содержащей пики при 10,1 и 12,9 ($^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$).

2. Кристаллическая твердая форма I соединения 1 по п.1, характеризующаяся дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции, содержащей пики при 10,1 и 12,9 и пики при 11,9; 14,4; 16,0; 23,6 ($^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$).

3. Кристаллическая твердая форма I соединения 1 по п.1, характеризующаяся дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции, содержащей пики при 10,1 и 12,9 и пики при 11,9; 14,4; 16,0; 23,0; 23,6 и 24,7 ($^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$).

4. Кристаллическая твердая форма соединения 1



Соединение 1,

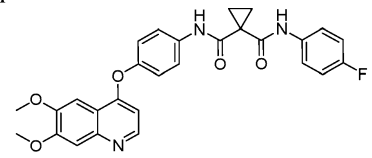
причем кристаллическая твердая форма выбрана из формы III соединения 1, которая характеризуется дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции, содержащей пики при 7,0; 7,8; 11,1 и 14,1 ($^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$).

5. Кристаллическая твердая форма соединения 1 по п.4, причем кристаллическая твердая форма выбрана из формы III соединения 1, характеризующаяся дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции, содержащей пики при 9,4; 11,5; 12,6; 22,3 и 24,3 ($^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$).

6. Кристаллическая твердая форма соединения 1 по п.4, характеризующаяся дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции, содержащей пики при 7,0; 7,8; 11,1 и 14,1 и пики 9,4; 12,6; 22,3 и 24,3 ($^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$).

7. Кристаллическая твердая форма соединения 1 по п.4, характеризующаяся дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции, содержащей пики при 7,0; 7,8; 11,1 и 14,1 и пики при 9,4; 12,6; 15,5; 17,3; 22,3 и 24,3 ($^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$).

8. Кристаллическая твердая форма XXVIII соединения 1



Соединение 1,

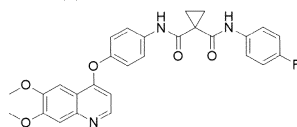
причем кристаллическая твердая форма выбрана из формы XXVIII соединения 1, которая характеризуется дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции, содержащей пики при 9,5; 11,8; 13,0 и 22,3 ($^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$).

9. Кристаллическая твердая форма соединения 1 по п.8, причем кристаллическая твердая форма выбрана из формы XXVIII соединения 1, характеризующаяся дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции, содержащей пики при 9,5; 11,8; 13,0 и 22,3 и пики при 6,5; 12,3; 17,7 и 19,1 ($^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$).

10. Кристаллическая твердая форма соединения 1 по п.8, причем кристаллическая твердая форма выбрана из формы XXVIII соединения 1, характеризующаяся дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции, содержащей пики при 9,5; 11,8; 13,0; 22,3 и пики при 6,5; 12,3; 17,7; 19,1 и 21,7 ($^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$).

11. Кристаллическая твердая форма соединения 1 по п.8, причем кристаллическая твердая форма выбрана из формы XXVIII соединения 1, характеризующаяся дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции, содержащей пики при 9,5; 11,8; 13,0; 22,3 и пики при 6,5; 12,3; 15,5; 16,9; 17,7; 19,1 и 21,7 ($^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$).

12. Кристаллическая твердая форма соединения 1



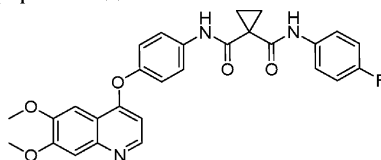
Соединение 1,

причем кристаллическая твердая форма выбрана из формы XXX соединения 1, которая характеризуется дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции, содержащей пики при 10,0; 12,0 и 12,4 ($^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$).

13. Кристаллическая твердая форма соединения 1 по п.12, причем кристаллическая твердая форма выбрана из формы XXX соединения 1, характеризующаяся дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции, содержащей пики при 10,0; 12,0 и 12,4 и пики при 7,2; 7,5; 13,5 и 19,8 ($^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$).

14. Кристаллическая твердая форма соединения 1 по п.12, причем кристаллическая твердая форма выбрана из формы XXX соединения 1, характеризующаяся дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции, содержащей пики при 10,0; 12,0 и 12,4 и пики при 7,2; 7,5; 13,5; 15,8 и 19,8 ($^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$).

15. Кристаллическая твердая форма соединения 1



Соединение 1,

причем кристаллическая твердая форма выбрана из формы XXXI соединения 1, которая характеризуется дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции, содержащей пики при 5,0; 10,0; 11,9 и 14,3 ($^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$).

16. Кристаллическая твердая форма соединения 1 по п.15, причем кристаллическая твердая форма выбрана из формы XXXI соединения 1, характеризующаяся дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции, содержащей пики при 5,0; 10,0; 11,9 и 14,3 и пики при 14,4; 16,1; 19,9; 23,8 ($^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$).

17. Кристаллическая твердая форма соединения 1 по п.15, причем кристаллическая твердая форма выбрана из формы XXXI соединения 1, характеризующаяся дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции, содержащей пики при 5,0; 10,0; 11,9 и 14,3 и пики при 14,4; 16,1; 19,9; 21,4 и 23,8 ($^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$).

18. Фармацевтическая композиция для лечения рака, содержащая терапевтически эффективную дозу практически чистой кристаллической твердой формы соединения 1, выбранной из формы I, III, XXVIII, XXX или XXXI соединения 1 по пп.1-17, и фармацевтически приемлемый носитель.

19. Фармацевтическая композиция для лечения рака, содержащая терапевтически эффективную дозу смеси кристаллических твердых форм, выбранных из форм I, III, XXVIII, XXX и XXXI соединения 1 по пп.1-17, и фармацевтически приемлемый носитель.

20. Фармацевтический состав, содержащий

Ингредиент	(% масса/масса)
Твердая форма I, III, XXVIII, XXX или XXXI Соединения 1	31,68
Микрокристаллическая целлюлоза	38,85
Лактоза, безводная	19,42
Гидроксипропилцеллюлоза	3,00
Кроскармеллоза натрия	3,00
Всего внутри гранулы	95,95
Диоксид кремния, коллоидный	0,30
Кроскармеллоза натрия	3,00
Стеарат магния	0,75
Всего	100,00

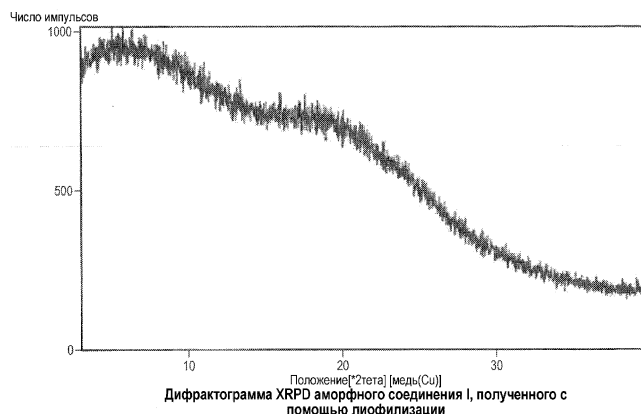
21. Фармацевтический состав, содержащий

Ингредиент	(% масса/масса)
Форма I, III, XXVIII, XXX или XXXI Соединения 1	25,0-33,3
Микрокристаллическая целлюлоза	q.s. (достаточное количество)
Гидроксипропилцеллюлоза	3
Полоксамер	0-3
Кроскармеллоза натрия	6,0
Коллоидный диоксид кремния	0,5
Стеарат магния	0,5-1,0
Всего	100

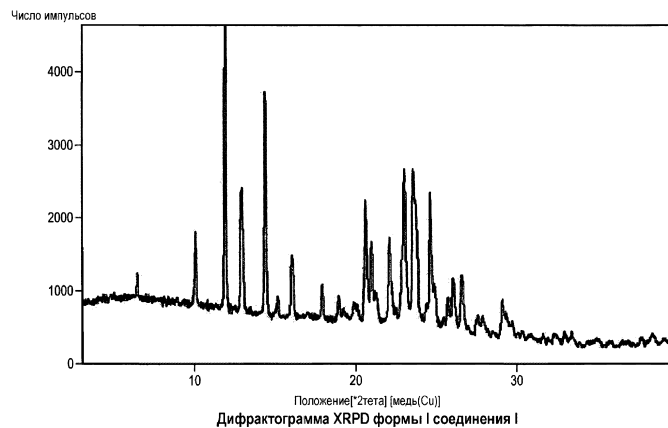
22. Фармацевтическая композиция для лечения рака, содержащая терапевтически эффективную дозу смеси кристаллических твердых форм, выбранных из форм I, III, XXVIII, XXX или XXXI соединения 1, характеризующихся дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции, содержащей следующие пики:

Форма I	Форма III	Форма XXVIII	Форма XXX	Форма XXXI
10,1	7,0	6,5	7,2	5,0
11,9	7,8	9,5	7,5	10,0
12,9	9,4	11,8	10,0	11,9
14,4	11,1	12,3	12,0	13,0
16,0	12,6	13,0	12,4	14,4
23,0	14,1	15,5	13,5	16,1
23,6	15,5	16,9	15,8	19,9
24,7	17,3	17,7	19,8	21,4
	22,3	19,1		23,8
	24,3	21,7		
		22,3		

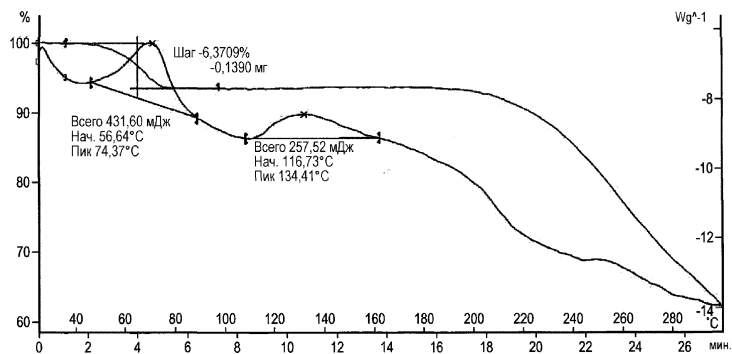
23. Фармацевтическая композиция или состав для лечения рака по пп.18-22, где рак, подлежащий лечению, представляет собой рак щитовидной железы, рак печени, рак желудочно-кишечного тракта, рак поджелудочной железы, рак костей, гемобластоз, рак кожи, рак почек, рак молочной железы, рак толстой кишки, рак фаллопиевой трубы, рак яичников, рак головного мозга, рак легких или рак предстательной железы.



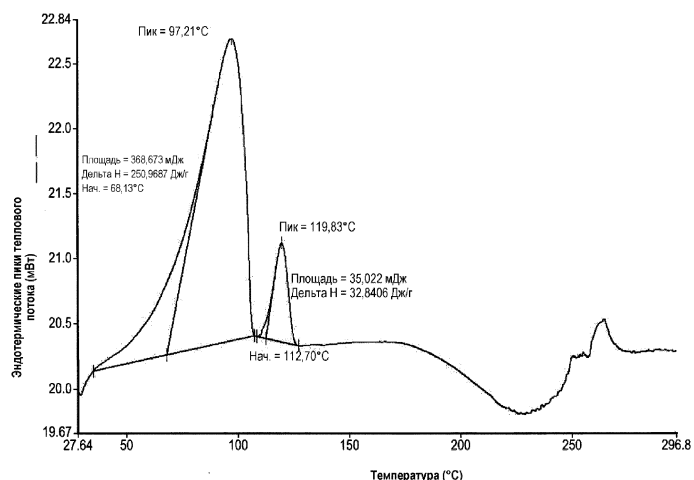
Фиг. 1



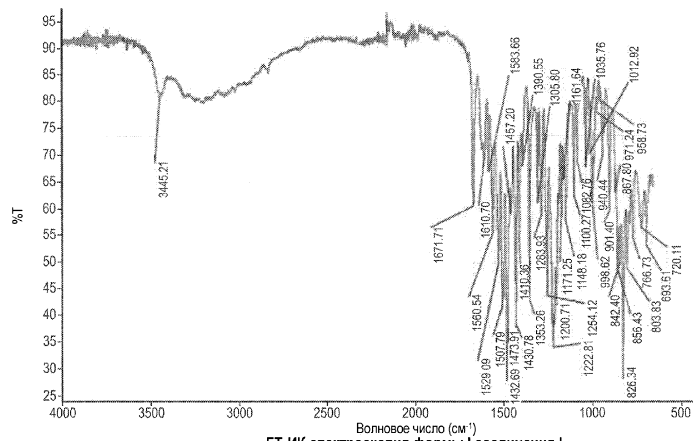
Фиг. 2



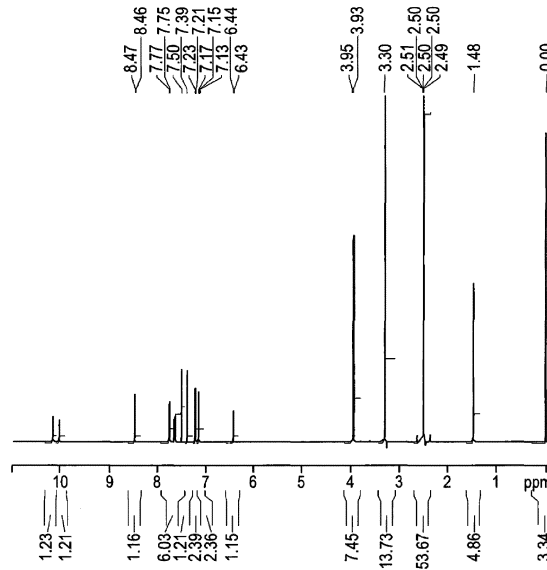
Термограмма TG/DTA для формы I соединения I
Фиг. 3



Термограмма DSC для формы I соединения I
Фиг. 4

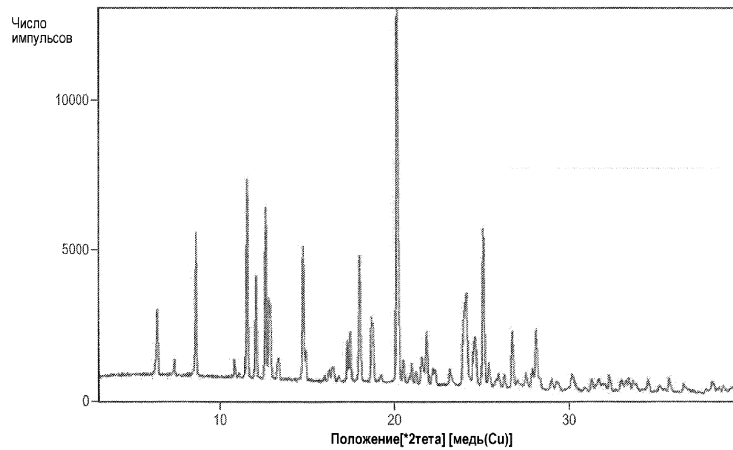


FT-ИК-спектроскопия формы I соединения I
Фиг. 5



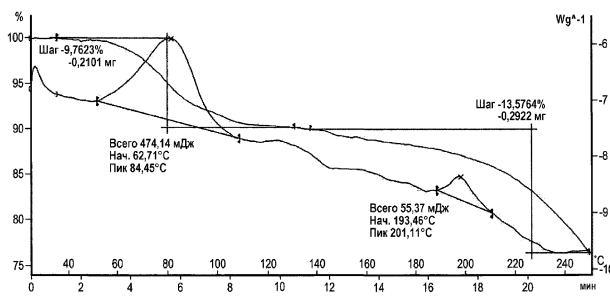
ЯМР ¹H формы I соединения I

Фиг. 6



Дифрактограмма XRPD формы II соединения I

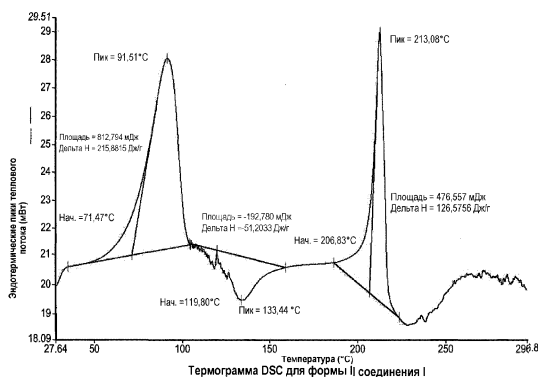
Фиг. 7



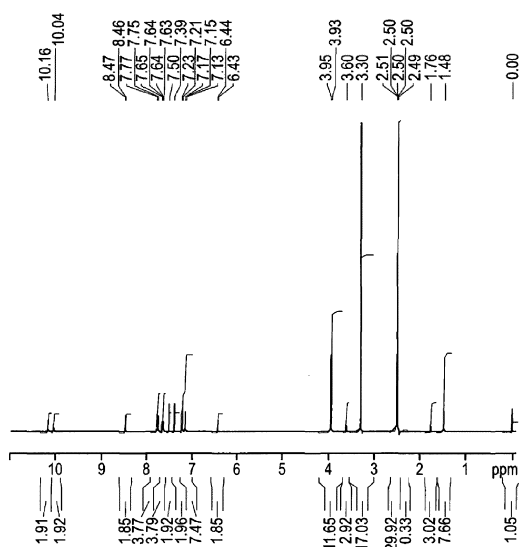
Термограмма TG/DTA для формы II соединения I

Фиг. 8

032757

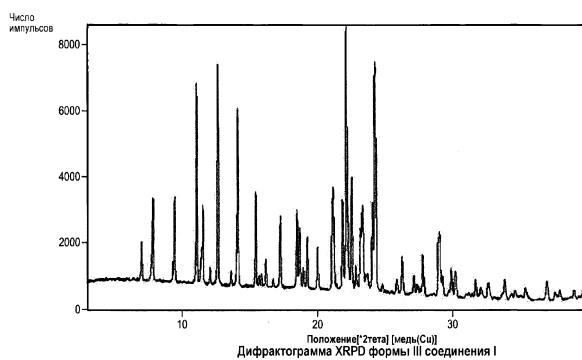


Фиг. 9



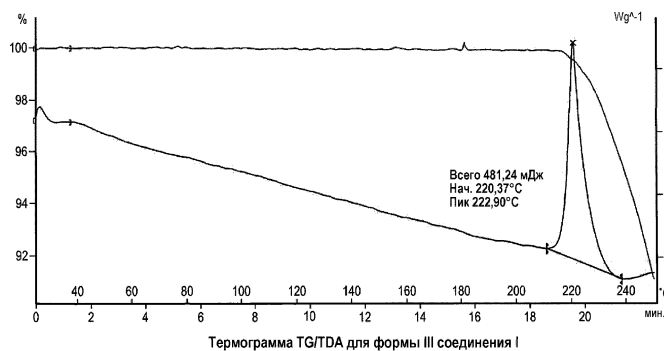
1ЯМР формы II соединения I

Фиг. 10



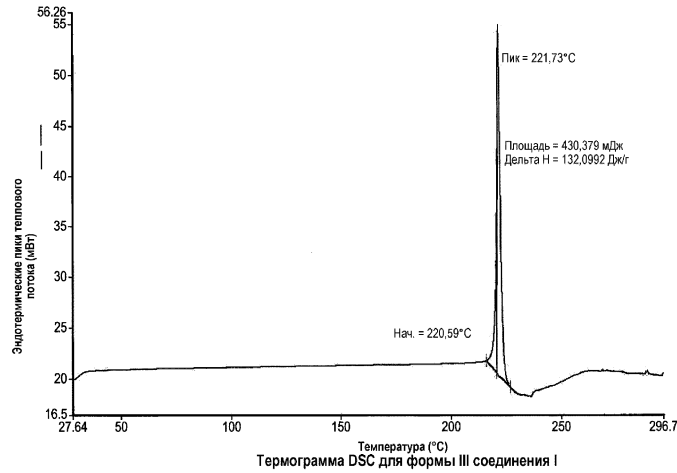
Дифрактограмма XRPD формы III соединения I

Фиг. 11



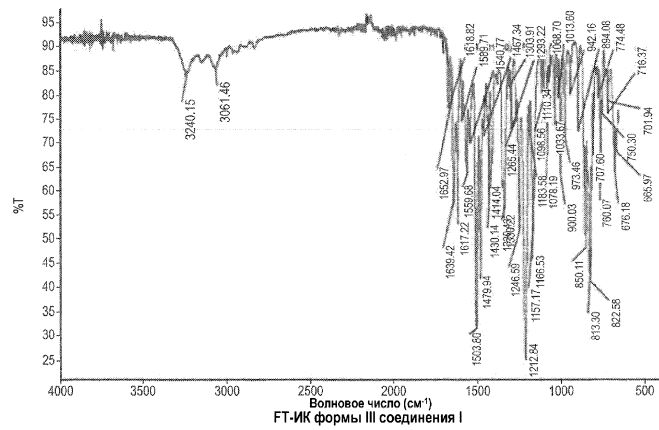
Термограмма TG/DTA для формы III соединения I

Фиг. 12



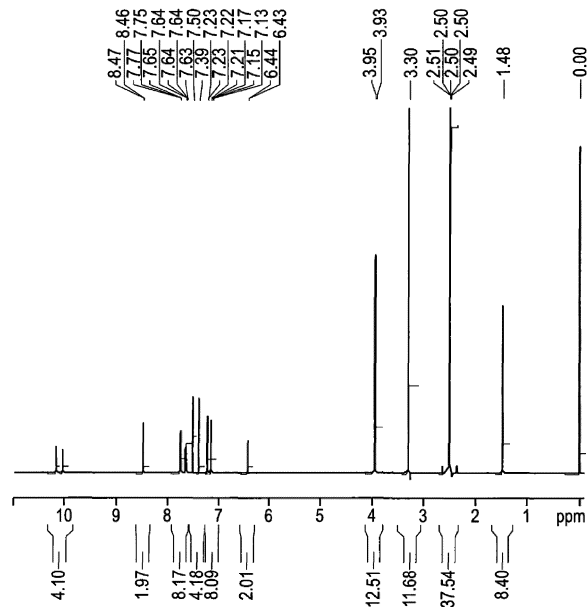
Термограмма DSC для формы III соединения I

Фиг. 13



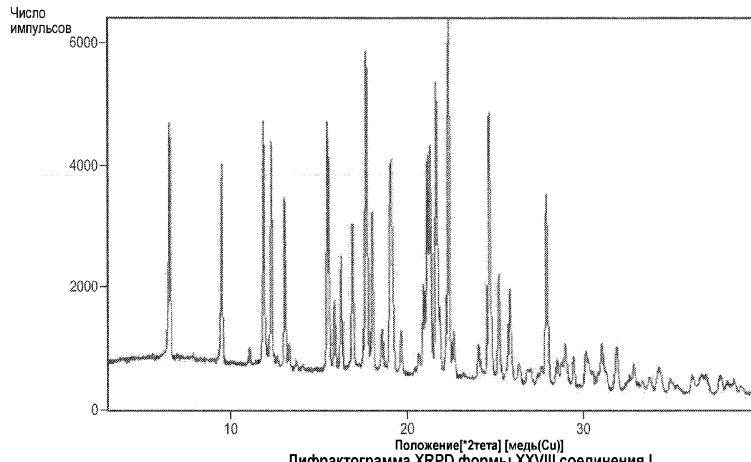
FT-ИК формы III соединения I

Фиг. 14

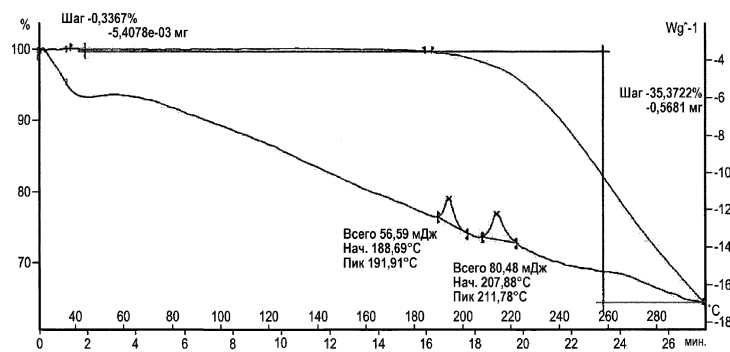
ЯМР ¹H формы III соединения I

Фиг. 15

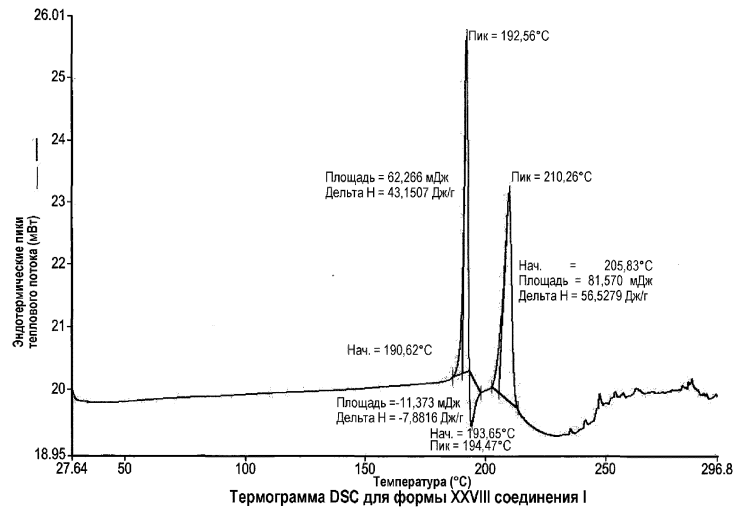
032757



Фиг. 16

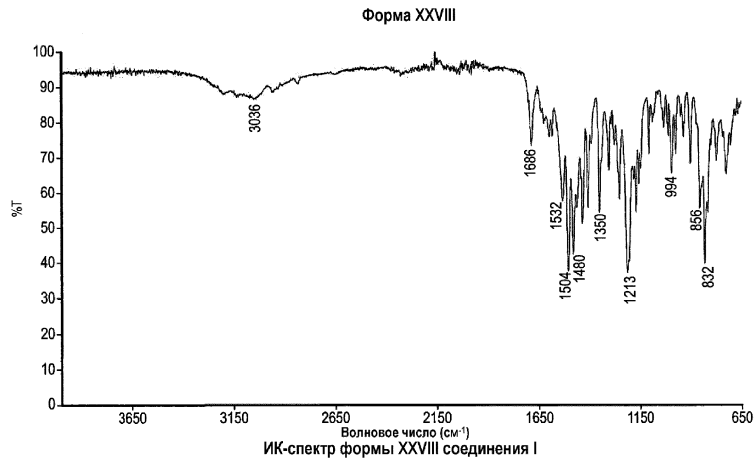


Фиг. 17

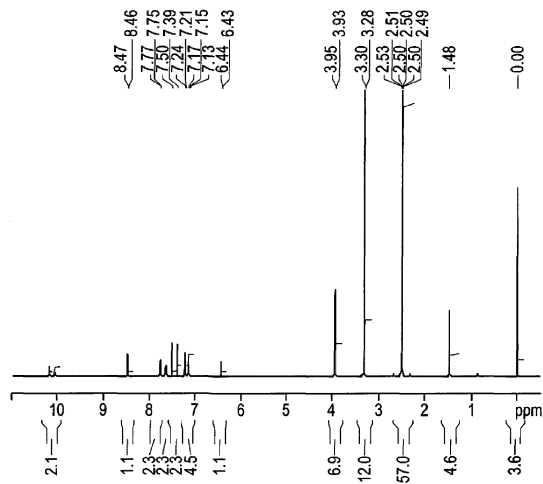


Фиг. 18

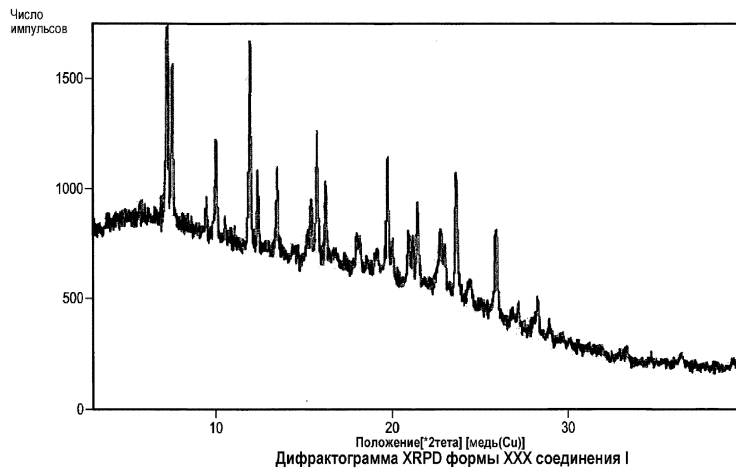
032757



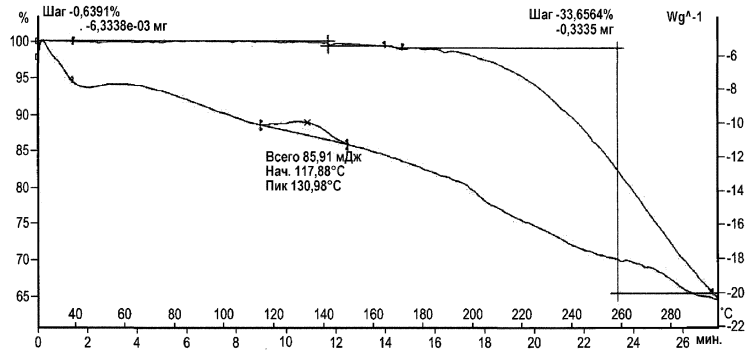
Фиг. 19



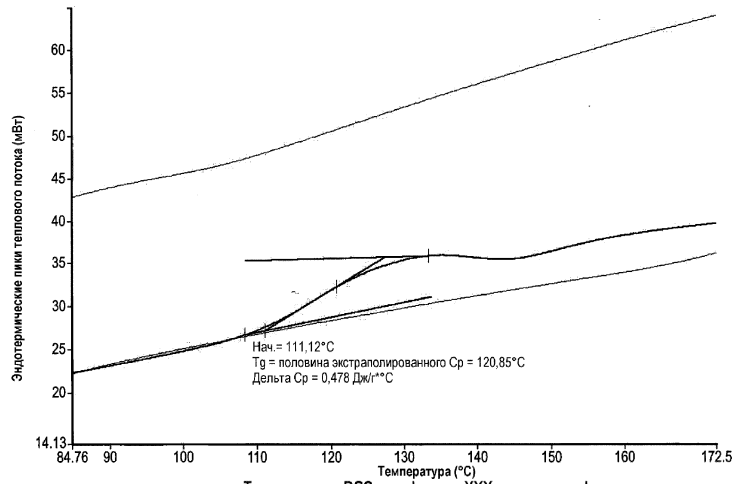
Фиг. 20



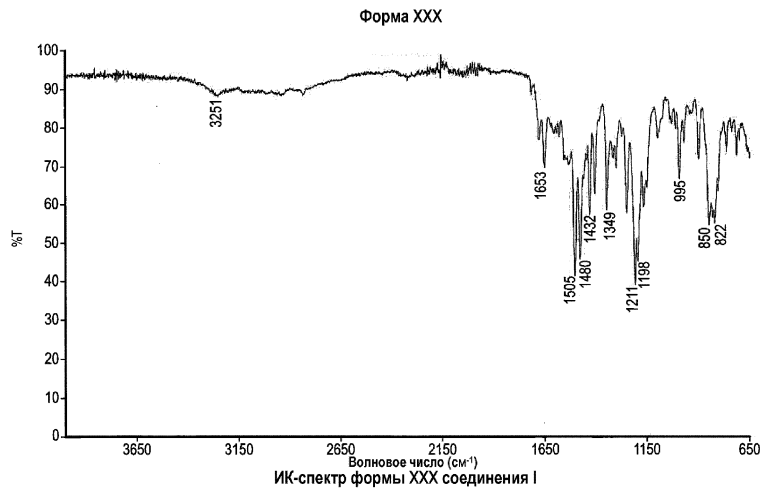
Фиг. 21



Термограмма TGA/DTA для формы XXX соединения I
Фиг. 22

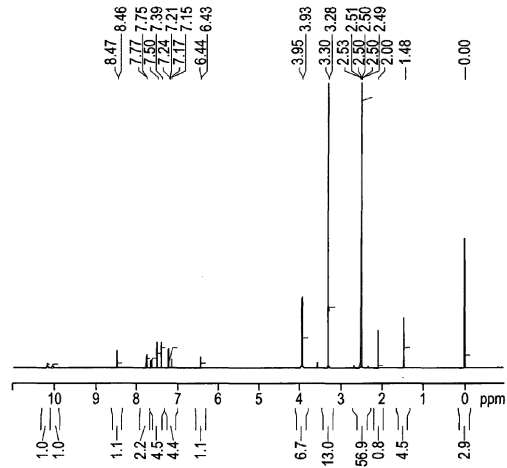


Термограмма DSC для формы XXX соединения I
Фиг. 23

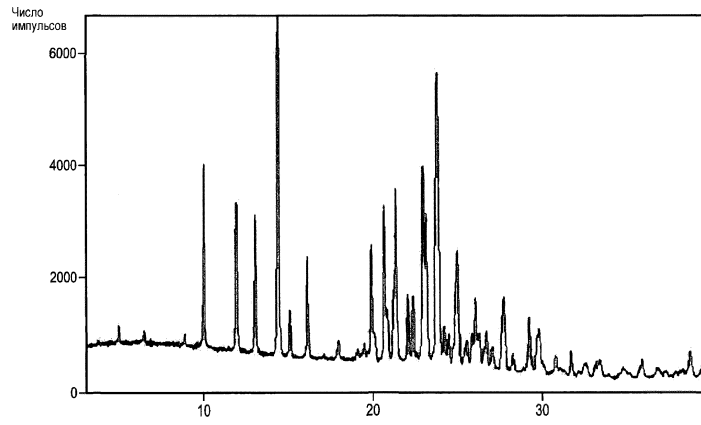


ИК-спектр формы XXX соединения I
Фиг. 24

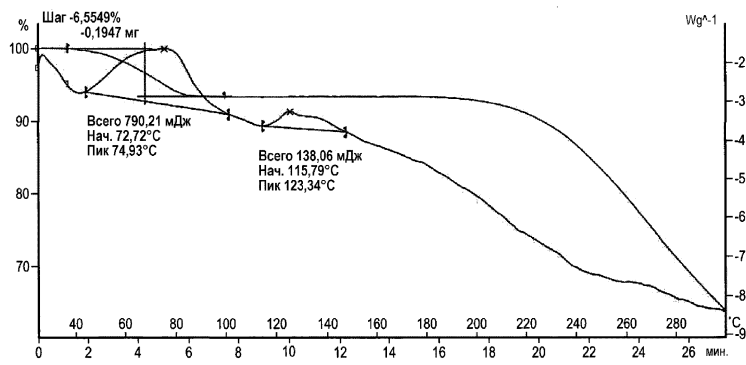
032757



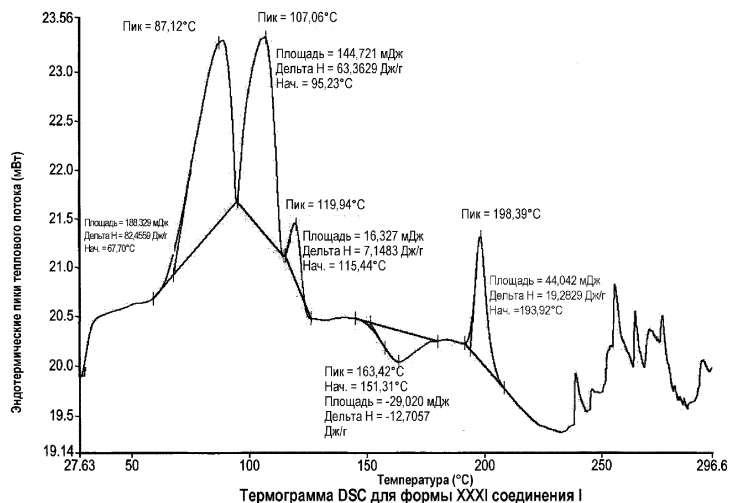
ЯМР ¹H формы XXX соединения I
Фиг. 25



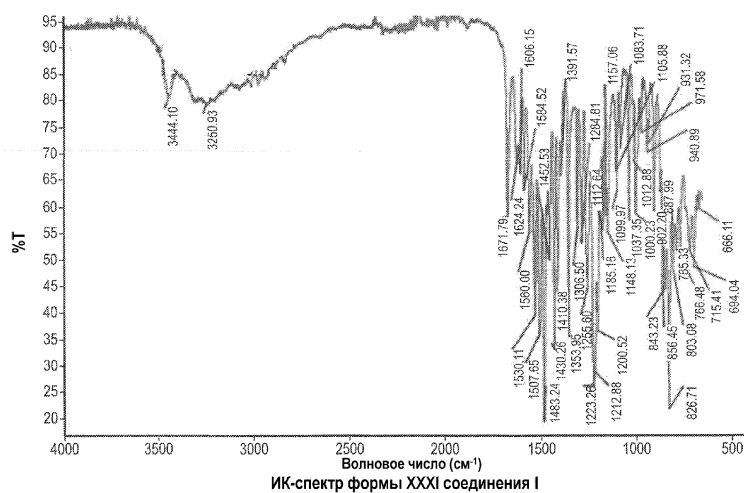
Дифрактограмма XRPD формы XXXI соединения I
Фиг. 26



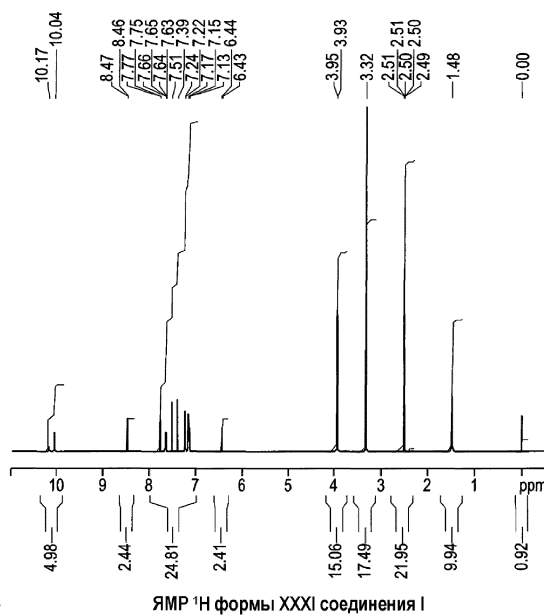
Термограмма TG/DTA для формы XXXI соединения I
Фиг. 27



Фиг. 28



Фиг. 29



Фиг. 30

