



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **115523** (13) **C2**
(51) МПК (2017.01)
A61K 31/535 (2006.01)
A61P 35/00

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2013 06799	(72) Винахідник(и):	Менсфілд Роберт К. (US), Левон Трейсі (US), Даймок Браян (SG)
(22) Дата подання заявки:	04.02.2011	(73) Власник(и):	ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "НОВАМЕДИКА", ул. Сокольнический Вал, 38, г. Москва, 107113, Российская Федерация (RU)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	27.11.2017	(74) Представник:	Боровик Петро Антонович, реєстр. №166
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	61/301,771	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	US 2009/0258886 A1, 15.10.2009 US 2009/0163428 A1, 25.06.2009
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	05.02.2010		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	10.12.2013, Бюл.№ 23		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	27.11.2017, Бюл.№ 22		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/US2011/023810, 04.02.2011		

(54) ТВЕРДІ ФОРМИ МАКРОЦИКЛІЧНИХ ІНГІБІТОРІВ КІНАЗИ

(57) Реферат:

В даному документі запропоновано сольові форми макроциклічних інгібіторів протеїнкінази – кристалічний цитрат структури 1 та кристалічний фумарат структури 2 14-метил-20-окса-5,7,14,27-тетраазатетрацикло-[19.3.1.12,6.18,12]гептакоза-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-декаєну, фармацевтичні композиції, що їх містять, способи виготовлення та використання цих сполук і композицій для лікування проліферативного захворювання, опосередкованого активністю кінази.

UA 115523 C2

ПЕРЕХРЕСНІ ПОСИЛАННЯ

[0001] Дана заявка претендує на пріоритет попередньої заявки США № 61/301, 771, поданої 5 лютого 2010 року, яка включена в даний документ у повному обсязі шляхом посилання.

ПЕРЕДУМОВИ ДЛЯ СТВОРЕННЯ ВІНАХОДУ

5 [0002] Дане розкриття відноситься до гетероцикліческих інгібіторів протеїнкінази, їх твердофазних форм, вміщуючих їх фармацевтичних композицій, способів виготовлення та використання цих сполук і композицій для лікування проліферативного захворювання, опосередкованого активністю кінази.

РОЗКРИТТЯ ВІНАХОДУ

10 [0003] Один варіант здійснення пропонує сіль лимонної кислоти 14-метил-20-окса-5,7,14,27-тетраазатетрацикло-[19.3.1.12,6.18,12]гептакоза-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-декаена.

[0004] Один варіант здійснення пропонує сіль фумарової кислоти 14-метил-20-окса-5,7,14,27-тетраазатетрацикло-[19.3.1.12,6.18,12]гептакоза-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-декаена.

15 [0005] Ще один варіант здійснення пропонує структуру 1 кристалічного цитрату 14-метил-20-окса-5,7,14,27-тетраазатетрацикло-[19.3.1.12,6.18,12] гептакоза-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-декаена.

20 [0006] Ще один варіант здійснення пропонує структуру 2 кристалічного цитрату 14-метил-20-окса-5,7,14,27-тетраазатетрацикло-[19.3.1.12,6.18,12] гептакоза-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-декаена.

[0007] Ще один варіант здійснення пропонує структуру 1 кристалічного фумарату 14-метил-20-окса-5,7,14,27-тетраазатетрацикло-[19.3.1.12, 6.18, 12]гептакоза-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-декаена.

25 [0008] Ще один варіант здійснення пропонує структуру 2 кристалічного фумарату 14-метил-20-окса-5,7,14,27-тетраазатетрацикло-[19.3.1.12, 6.18, 12]гептакоза-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-декаена.

30 [0009] Ще один варіант здійснення пропонує структуру 1 кристалічного цитрату 14-метил-20-окса-5,7,14,27-тетраазатетрацикло-[19.3.1.12, 6.18, 12]гептакоза-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-декаена, що має температуру плавлення 191 °C, яка визначена диференціальною скануючою калориметрією.

[0010] Ще один варіант здійснення пропонує структуру 2 кристалічного фумарату 14-метил-20-окса-5,7,14,27-тетраазатетрацикло-[19.3.1.12, 6.18, 12]гептакоза-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-декаена, що має температуру плавлення 240 °C, яка визначена диференціальною скануючою калориметрією.

35 [0011] Ще один варіант здійснення пропонує структуру 1 кристалічного цитрату 14-метил-20-окса-5,7,14,27-тетраазатетрацикло-[19.3.1.12, 6.18, 12]гептакоза-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-декаена, що відрізняється порошковою рентгенівською дифрактограмою, яка має відображення при 2 тета = 21,5°. У ще одному варіанті здійснення композиція відрізняється порошковою рентгенівською дифрактограмою, що має відображення при 2 тета = 21,5° і 15,0°. У ще одному варіанті здійснення композиція відрізняється порошковою рентгенівською дифрактограмою, що має відображення при 2 тета = 21,5°, 19,8° і 15,0°. У ще одному варіанті здійснення композиція відрізняється порошковою рентгенівською дифрактограмою, представленої на Фіг. 13.

40 [0012] Ще один варіант здійснення пропонує структуру 2 кристалічного фумарату 14-метил-20-окса-5,7,14,27-тетраазатетрацикло-[19.3.1.12, 6.18, 12]гептакоза-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-декаена, що відрізняється порошковою рентгенівською дифрактограмою, яка має відображення при 2 тета = 25,8°. У ще одному варіанті здійснення композиція відрізняється порошковою рентгенівською дифрактограмою, що має відображення при 2 тета = 25,8° і 23,8°. У ще одному варіанті здійснення композиція відрізняється порошковою рентгенівською дифрактограмою, що має відображення при 2 тета = 25,8°, 23,8° і 23,0°. У ще одному варіанті здійснення композиція відрізняється порошковою рентгенівською дифрактограмою, представленої на Фіг. 21.

50 [0013] Ще один варіант здійснення пропонує структуру 2 кристалічного цитрату 14-метил-20-окса-5,7,14,27-тетраазатетрацикло-[19.3.1.12, 6.18, 12]гептакоза-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-декаена, що відрізняється порошковою рентгенівською дифрактограмою, яка має відображення при 2 тета = 20,6°. У ще одному варіанті здійснення композиція відрізняється порошковою рентгенівською дифрактограмою, що має відображення при 2 тета = 20,6° і 24,5°.

55 [0014] Ще один варіант здійснення пропонує структуру 1 кристалічного фумарату 14-метил-20-окса-5,7,14,27-тетраазатетрацикло-[19.3.1.12, 6.18, 12]гептакоза-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-декаена, що відрізняється порошковою рентгенівською дифрактограмою, яка має відображення при 2 тета = 14,9°. У ще одному варіанті здійснення

композиція відрізняється порошковою рентгенівською дифрактограмою, що має відображення при $2\theta = 7,1^\circ$ і $14,9^\circ$.

[0015] Один варіант здійснення пропонує сіль бензолсульфонової кислоти 14-метил-20-окса-5,7,14,27-тетраазатетрацикло-[19.3.1.12, 6.18, 12]гептакоза-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-декаена. Ще один варіант здійснення пропонує структуру 1 кристалічного бесилату 14-метил-20-окса-5,7,14,27-тетраазатетрацикло-[19.3.1.12,6.18,12]гептакоза-1(25), 2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-декаена.

[0016] Один варіант здійснення пропонує фармацевтичну композицію, яка включає терапевтично ефективну кількість структури 1 кристалічного цитрату 14-метил-20-окса-5,7,14,27-тетраазатетрацикло-[19.3.1.12,6.18,12]гептакоза-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-декаена. Один варіант здійснення пропонує фармацевтичну композицію, що включає терапевтично ефективну кількість структури 2 кристалічного цитрату 14-метил-20-окса-5,7,14,27-тетраазатетрацикло-[19.3.1.12,6.18,12] гептакоза- 1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-декаена. Ще один варіант здійснення пропонує фармацевтичну композицію, по суті, яка не має будь-якої іншої твердофазної форми цитрату 14-метил-20-окса-5,7,14,27-тетраазатетрацикло-[19.3.1.12,6.18,12]гептакоза-1(25),2,4,6,8,10, 12(26), 16,21,23-декаена.

[0017] Один варіант здійснення пропонує фармацевтичну композицію, яка включає терапевтично ефективну кількість структури 1 кристалічного фумарату 14-метил-20-окса-5,7,14,27-тетраазатетрацикло-[19.3.1.12,6.18,12]гептакоза-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-декаена. Один варіант здійснення пропонує фармацевтичну композицію, що включає терапевтично ефективну кількість структури 2 кристалічного фумарату 14-метил-20-окса-5,7,14,27-тетраазатетрацикло-[19.3.1.12, 6.18, 12] гептакоза-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-декаена. Ще один варіант здійснення пропонує фармацевтичну композицію, по суті, яка не має будь-якої іншої твердофазної форми фумарату 14-метил-20-окса-5,7,14,27-тетраазатетрацикло-[19.3.1.12,6.18,12]гептакоза-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-декаена.

[0018] Один варіант здійснення пропонує фармацевтичну композицію, яка включає терапевтично ефективну кількість структури 1 кристалічного бесилату 14-метил-20-окса-5,7,14,27-тетраазатетрацикло-[19.3.1.12,6.18,12]гептакоза-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-декаена. Ще один варіант здійснення пропонує фармацевтичну композицію, по суті, яка не має будь-якої іншої твердофазної форми бесилату.

[0019] Один варіант здійснення пропонує спосіб лікування проліферативного захворювання, що включає призначення терапевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції, що включає терапевтично ефективну кількість структури 1 кристалічного цитрату 14-метил-20-окса-5,7,14,27-тетраазатетрацикло-[19.3.1.12,6.18,12]гептакоза- 1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-декаена.

[0020] Один варіант здійснення пропонує спосіб лікування проліферативного захворювання, що включає призначення терапевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції, що включає терапевтично ефективну кількість структури 2 кристалічного цитрату 14-метил-20-окса-5,7,14,27-тетраазатетрацикло-[19.3.1.12,6.18,12]гептакоза-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-декаена.

[0021] Один варіант здійснення пропонує спосіб лікування проліферативного захворювання, що включає призначення терапевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції, що включає терапевтично ефективну кількість структури 1 кристалічного фумарату 14-метил-20-окса-5,7,14,27-тетраазатетрацикло-[19.3.1.12,6.18,12]гептакоза-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-декаена.

[0022] Один варіант здійснення пропонує спосіб лікування проліферативного захворювання, що включає призначення терапевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції, що включає терапевтично ефективну кількість структури 2 кристалічного фумарату 14-метил-20-окса-5,7,14,27-тетраазатетрацикло-[19.3.1.12,6.18,12]гептакоза-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-декаена.

[0023] Один варіант здійснення пропонує спосіб лікування проліферативного захворювання, що включає призначення терапевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції, що включає терапевтично ефективну кількість структури 1 кристалічного бесилату 14-метил-20-окса-5,7,14,27-тетраазатетрацикло-[19.3.1.12,6.18,12]гептакоза-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-декаена.

[0024] Ще один варіант здійснення пропонує спосіб, в якому проліферативним захворюванням є рак. Ще один варіант здійснення пропонує спосіб, в якому рак є гематологічним або мілеопроліферативним. Ще один варіант здійснення пропонує спосіб, в якому рак є твердою пухлиною. Ще один варіант здійснення пропонує спосіб, в якому рак відрізняється підвищеними сигналами Flt3, CDK або JAK.

ВКЛЮЧЕННЯ ШЛЯХОМ ПОСИЛАННЯ

[0025] Усі публікації та патентні заявки, згадані в цьому описі винаходу, включені до нього шляхом посилання в тому ж обсязі, як якщо б кожна окрема публікація або патентна заявка була б конкретно і окремо вказана як включена шляхом посилання.

5 КОРОТКИЙ ОПИС КРЕСЛЕНЬ

[0026] Ознаки винаходу конкретно викладені в формулі винаходу. Більш краще розуміння ознак даного винаходу буде досягнуто в подальшому докладному описі, яке викладає ілюстративні варіанти здійснення, в яких використано принципи винаходу, і на доданих кресленнях, де:

- 10 Фіг. 1 - ^1H ЯМР спектр Сполуки I;
Фіг. 2 - РХВР-хроматограма Сполуки I;
Фіг. 3 - ПРД Сполуки I після дослідження стабільності (40 °C / 75 % відн. вол.), де верхня крива представляє J00286 після 6 тижнів при 40 °C / 75 % відносної вологості, і нижня крива представляє J00286 (Структура 1 вільної основи);
- 15 Фіг. 4 - РХВР-хроматограма Сполуки I після дослідження стабільності;
Фіг. 5 - фотокартка оптичної мікроскопії Сполуки I;
Фіг. 6 - запис ТГА / ДСК Сполуки I при 10 °C / хв, де верхня крива являє масовий відсоток як функцію температури, і нижня крива представляє тепловий потік як функцію температури;
Фіг. 7 і 8 - криві ГСП Сполуки I при 25 °C, де на Фіг. 7 показані два цикли сорбції та десорбції,
- 20 і на Фіг. 8 показана зміна маси як функція часу і відносної вологості, яка змінюється, де в момент часу, рівний нулю, верхня крива представляє цільову відносну вологість, і нижня крива представляє зміну маси (на сухій основі);
Фіг. 9 - ПРД високого розширення Сполуки I;
Фіг. 10 - ПРД Сполуки I після дослідження ГСП, де верхня крива представляє J00286 після
- 25 ГСП при 25 °C, і нижня крива представляє J00286 (Структура 1 вільної основи);
Фіг. 11 ^1H ЯМР-спектр поліморфа цитрату структури 1 Сполуки I;
Фіг. 12 - РХВР-хроматограма поліморфа цитрату структури 1 Сполуки I;
Фіг. 13 - ПРД високого розширення поліморфа цитрату структури 1 Сполуки I;
Фіг. 14 - фотокартка оптичної мікроскопії поліморфа цитрату структури 1 Сполуки I;
- 30 Фіг. 15 - запис ТГА / ДСК при 10 °C / хв поліморфа цитрату структури 1 Сполуки I, де верхня крива представляє масовий відсоток як функцію температури, і нижня крива представляє тепловий потік як функцію температури;
Фіг. 16 і 17 - криві ГСП при 25 °C поліморфа цитрату структури 1 Сполуки I, де Фіг. 16 показує два цикли сорбції та десорбції, при чому при 40 % цільової відносної вологості верхня крива представляє сорбцію циклу 1, друга крива представляє десорбцію циклу 1, середня крива представляє десорбцію циклу 2, четверта крива представляє сорбцію циклу 2, і нижня крива представляє сорбцію циклу 3; і Фіг. 17 показує зміну маси як функцію часу і відносну вологість, яка змінюється, де в момент часу, рівний 1000, верхня крива представляє цільову відносну вологість і нижня крива представляє зміну маси (на сухій основі);
- 40 Фіг. 18 - ПРД поліморфа цитрату структури 1 і поліморфа фумарату структури 2 сполуки I після дослідження ГСП;
Фіг. 19- ^1H ЯМР-спектр поліморфа фумарату структури 2 Сполуки I;
Фіг. 20 - РХВР-хроматограма поліморфа фумарату структури 2 Сполуки I;
Фіг. 21 - ПРД високого розширення поліморфа фумарату структури 2 Сполуки I;
- 45 Фіг. 22 - фотокартка оптичної мікроскопії поліморфа фумарату структури 2 сполуки I;
Фіг. 23 - запис ТГА / ДСК при 10 °C / хв поліморфа фумарату структури 2 Сполуки I, де верхня крива представляє масовий відсоток як функцію температури, і нижня крива представляє тепловий потік як функцію температури;
Фіг. 24 і 25 - криві ГСП при 25 °C поліморфа фумарату структури 2 Сполуки I, де Фіг. 24
- 50 показує два цикли сорбції та десорбції, і де при 40 % цільової відносної вологості верхня крива представляє сорбцію циклу 1, друга крива представляє десорбцію циклу 1, середня крива представляє сорбцію циклу 2, четверта крива представляє десорбцію циклу 2, і нижня крива представляє сорбцію циклу 3; і Фіг. 25 показує зміну маси як функцію часу і відносну вологість, яка змінюється, де в момент часу, рівний 700, верхня крива представляє цільову відносну вологість і нижня крива представляє зміну маси (на сухій основі);
- 55 Фіг. 26 - порівняння між експериментальною ПРД структури 1 вільної основи і вирахованої ПРД структурою форми 1, де верхня крива - експериментальна ПРД, і нижня крива - вирахована ПРД;

Фіг. 27 - ПРД поліморфа бесилату структури 1 Сполуки I і форми 1 вільної основи, де верхня крива - еталон бесилату структури 1, середня крива - структура 1 бесилату і форма 1 вільної основи, і нижня крива - J00286 (структура 1 вільної основи);

Фіг. 28 - ПРД поліморфа бесилату структури 1 Сполуки I, отриманого за допомогою гарячої фільтрації, і суміші поліморфа бесилату структури 1 Сполуки I і форми 1 вільної основи, отриманої за допомогою фільтрації при кімнатній температурі, де верхня крива - бесилат структури 1 і форма 1 вільної основи, відфільтровані при кімнатній температурі, середня крива бесилат структури 1, відфільтрований при 50 °C, і нижня крива - J00286 (структура 1 вільної основи);

Фіг. 29 - запис ТГА / ДСК при 10 °C / хв поліморфа фумарату структури 1 Сполуки I, де верхня крива представляє масовий відсоток як функцію температури, і нижня крива представляє тепловий потік як функцію температури;

Фіг. 30-¹H ЯМР-спектр поліморфа фумарату структури 1 Сполуки I;

Фіг. 31 - дані ПРД, зібрані під час скринінгу поліморфа солі фумарату;

Фіг. 32 - дані ПРД, зібрані під час скринінгу поліморфа солі цитрату;

Фіг. 33-¹H ЯМР-спектр поліморфа фумарату структури 1 Сполуки I, отриманий препаративно;

Фіг. 34 - ПРД поліморфа фумарату структури 1 Сполуки I;

Фіг. 35 - запис ТГА / ДСК при 10 °C / хв поліморфа фумарату структури 1 Сполуки I, де верхня крива представляє масовий відсоток як функцію температури і нижня крива представляє тепловий потік як функцію температури;

Фіг. 36 - порівняння ТГА / ДСК при 10 °C / хв поліморфа фумарату структури 1 і фумарату структури 2 Сполуки I, і поліморфа цитрату структури 1 і цитрату структури 2 сполуки I;

Фіг. 37-¹H ЯМР-спектр поліморфа цитрату структури 2 Сполуки I, отриманий препаративно; і

Фіг. 38 - запис ТГА / ДСК при 10 °C / хв поліморфа цитрату структури 2 Сполуки I, де верхня крива представляє масовий відсоток як функцію температури, і нижня крива представляє тепловий потік як функцію температури.

ДОКЛАДНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

[0027] Хоча в цьому документі представлені та описані переважні варіанти здійснення даного винаходу, фахівцям у даній галузі техніки буде очевидно, що такі варіанти здійснення представлені тільки для прикладу. Фахівцям в даній галузі техніки будуть очевидні численні варіації, зміни та заміщення, що не порушують суті винаходу. Слід розуміти, що різні альтернативи описаних тут варіантів здійснення винаходу можуть бути застосовані при здійснюванні винаходу на практиці. Мається на увазі, що обсяг винаходу визначений в формулі винаходу, що пропонується, і що вона охоплює способи і структури в рамках пунктів формули винаходу та їх еквівалентів.

[0028] Одним з основних досягнень у дослідженні раку є клінічне підтвердження ліків, спрямованих на молекулярний рівень, що інгібують активність протеїнкіназ. Невеликі молекули інгібіторів кінази, які зараз схвалені при онкологічних показаннях, включають іматиніб, гефітініб, ерлотиніб, сорафеніб, сунітініб і дасатиніб (Baselga J., Science, 2006, 312, 1175-1178). Ряд кіназ, таких як JAK2, FLT3 і CDK2, є багатообіцяючими мішенями для фармакологічного втручання у тверді пухлини, гематологічні злоякісності, мієлопроліферативні порушення і незлоякісні проліферативні порушення, такі як келоїди. Янускінази (JAK) є родиною цитоплазматичних тирозинкіназ, що складаються з JAK1, JAK2, JAK3 і Tyk2. Вони відіграють ключову роль в сигнальних шляхах численних цитокінів, гормонів і факторів росту (Rawlings JS et al, J. Cell Sci., 2004, 117, 1281-1283). Їх внутрішньоклітинні субстрати включають родину білків, що мають назву "перетворювач сигналу і активатор транскрипції" (STAT). Шляхи JAK-STAT, за допомогою належних дій лігандів, що регулюють важливі фізіологічні процеси, такі як імунна відповідь на віруси, еритропоез, лактація, ліпідний гомеостаз і т.д. Однак дисфункціональні сигнали, що викликаються величезним числом факторів, призводять до патофізіологічних станів, таким як алергія, астма, ревматоїдний артрит, важкий комбінований імунodefіцит, гематологічні злоякісності і т.д. Зокрема, мутації в JAK2 пов'язують з мієлопроліферативними порушеннями (включаючи поліцитемію вера, тромбоцитемію неясної етіології і ідіопатичний мієлофіброз) і широкою гамою лейкемій та лімфом (Percy MJ et al, Hematol. Oncol., 2005, 23, 91-93). Що важливо, мієлопроліферативні порушення відносяться до області незадоволеної медичної потреби, де деякі режими лікування не оновлювались впродовж останніх десятиліть (Schafer Al, Blood, 2006, 107, 4214-4222).

[0029] Мієлопроліферативні порушення (МПН) належать до групи гематологічних злоякісних, що виникають внаслідок клональної експансії мутованих стовбурових клітин-попередників у кістковому мозку. Документально підтверджений зв'язок одного МПН, хронічної мієлоїдної

лейкемії, з філадельфійською хромосомою. Філадельфія-негативні МПН включають тромбоцитемію неясної етіології, поліцитемію вера і хронічний ідіопатичний мієлофіброз. В даний час ефективного лікування не існує. Нещодавнє відкриття того, що одна придбана соматична мутація в JAK2 здається відповідальною за багато особливостей цих МПН, обіцяє вплинути на діагностику та лікування пацієнтів з такими порушеннями і привести до додаткових досліджень джерел нерегульованого росту і функціонування клітин. До недавнього часу вважалося, що більшість МПН є рідкісними захворюваннями, але дослідження, що проводяться зараз, припускають набагато більше поширення.

[0030] Тромбоцитемія неясної етіології є хронічним МПН, що відрізняється підвищеним числом циркулюючих тромбоцитів, глибокою гіперплазією мегакаріоцитів кісткового мозку, спленомегалією і клінічним розвитком, з перемежованими геморагічними або тромботичними епізодами, або і тими, і іншими. Наявні зараз варіанти лікування включають аспірин в невеликих дозах або речовини, що знижують тромбоцити, такі як анагрелід, інтерферон або гідроксимочевина. Ці режими лікування мають важкі побічні ефекти, які знижують якість життя пацієнтів.

[0031] Поліцитемія вера є хронічним прогресуючим МПН, що відрізняється підвищеним гематокритним числом, збільшенням маси еритроцитів і зазвичай підвищеною кількістю лейкоцитів, підвищеною кількістю тромбоцитів і збільшеною селезінкою. Найбільш частою причиною захворюваності та смертності є схильність пацієнтів з поліцитемією вера до розвитку загрозливих життю артеріальних і ве-нозних тромбозів. Варіанти лікування включають: флеботомію з аспірином у невеликих дозах або варіанти мієлопридушуючої терапії, такі як гідроксимочевина, інтерферон або анагрелід. Знову таки, ці режими лікування не ідеальні через тяжкі побічні ефекти.

[0032] Хронічний ідіопатичний мієлофіброз (МФ) є хронічним злоякісним гематологічним захворюванням, що відрізняється збільшеною селезінкою, ступенями анемії, які змінюються, і низькою кількістю тромбоцитів, еритроцитами в периферичній крові, які нагадують краплі сліз, появою невеликих кількостей незрілих, ядровмісних еритроцитів і лейкоцитів у крові, ступенями фіброзу, які змінюються, в порожнині кісткового мозку (мієлофіброзу) і присутністю клітин кісткового мозку за межами порожнини кісткового мозку (екстрамедулярний гемопоєз або мієлоїдна метаплазія). Теперішнє лікування направлене на купірування звичайних симптомів, анемії і симптоматичної спленомегалії. Варіанти лікування включають гідроксимочевини, інтерферон, талідомід з преднізоном і трансплантацію алогенних стовбурових клітин. МФ має найгірший прогноз з філадельфія-негативних МПН і являє область найбільшої незадоволеної медичної потреби.

[0033] Крім цього, через його роль у сигнальному шляху ангіотензину II, JAK2 також залучена в етіологію серцево-судинних захворювань, таких як застійна серцева недостатність і легенева гіпертензія (Berk BC et al, Circ. Res, 1997, 80, 607-616). Крім того, передбачувана роль JAK2 була продемонстрована в келоїдному патогенезі та може складати новий підхід до управління келоїдами (Lim CP et al, Oncogene, 2006, 25, 5416-5425). Ще одне потенційне застосування інгібіторів JAK2 полягає в лікуванні захворюваннях сітківки, оскільки було встановлено, що інгібування JAK2 надає захисні ефекти на фоторецептори в структури миші з дегенерацією сітківки (Samardzija M et al, FASEB J., 2006, 10, 1096).

[0034] Родина рецепторних тирозинкіназ Класу III (PTK), включаючи c-Fms, c-Kit, fms-подібну рецепторну тирозинкіназу 3 (FLT3) і отримані з тромбоцитів рецептори фактора росту (PDGFR α і β), відіграє важливу роль у підтримці, зростанні і розвитку гемопоетичних та негемопоетичних клітин. Як відомо, надмірна експресія і активуючі мутації цих PTK залучені в патофізіологію різних видів раку людини як твердого, так і гематологічного походження (Happah AL, Curr. Mol. Med., 2005, 5, 625-642). Про мутації FLT3 спочатку повідомляли як про внутрішнє тандемне подвоєння (FLT3/ITD) білямембранної доменкодуєчої послідовності, були знайдені мутації, вилучення та вставки навколишнього D835 кодуєчої послідовності (Parcells BW et al, Stem Cells, 2006, 24, 1174-1184). Мутації FLT3 є найбільш частими генетичними змінами, що повідомляються при гострій мієлоїдній лейкемії (ГМЛ) і залучені в сигнальний шлях блоку автономної проліферації і диференціації в лейкозних клітинах (Tickenbrock L et al, Expert Opin. Emerging Drugs, 2006, 11, 1-13). Кілька клінічних досліджень підтвердили, що тандем FLT3/ITD сильно пов'язаний з поганим прогнозом. Оскільки хіміотерапія у високих дозах і трансплантація стовбурових клітин не можуть подолати несприятливі ефекти мутацій FLT3, розробка інгібіторів кінази FLT3 могла б привести до більш ефективної стратегії лікування лейкемії.

[0035] Циклінзалежні кінази (CDK) являються серин-треонін кіназами, які грають важливі ролі в управлінні циклами клітин (CDK1, 2, 4 і 6), ініціації транскрипції (CDK7 і 9) і нейронної функції (CDK5) (Knockaert M et al, Trends Pharmacol. Sci., 2002, 23, 417-425). Аберації в CDK

клітинного циклу і їх партнерів-циклінів спостерігалися в різних типах пухлин, включаючи пухлини грудей, прямої кишки, печінки і мозку (Shapiro GI, J. Clin. Oncol., 2006, 24, 1770-1783). Вважають, що фармакологічне інгібування CDK1, 2, 4, 6 та / або 9 може дати новий терапевтичний варіант для пацієнтів з різними видами раку. Зокрема, одночасне інгібування

CDK1, 2 і 9, як було нещодавно доведено, призводить до підвищеного апоптичного придушення клітин раку легень (H1299) і остеосаркоми (U2OS) порівняно з інгібуванням тільки однієї CDK (Cai D et al, Cancer Res, 2006, 66, 9270-9280).

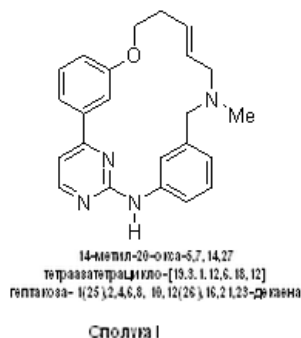
[0036] Відповідно, сполуки, які є інгібіторами кіназ, мають потенціал до створення подальших біологічно активних сполук, які, як можна було б очікувати, матимуть корисні,

поліпшені фармацевтичні властивості при лікуванні станів або порушення, пов'язаних з кіназами, таких як рак та інші проліферативні порушення.

[0037] У цьому документі запропоновано сполуку 14-метил-20-окса-5,7,14,27-

тетраазатетрацикло-[19.3.1.12,6.18,12]гептакоза-1(25),2,4,6,8, 10,12(26),16,21,23-декаена (Номер Chemical Abstracts [937270-47-8]; також відомої як TG02 або SB1317) і згадується в цьому

документі як Сполука I.



[0038] Сполука I являється потужним in vitro інгібітором CDK2, FLT3, JAK2 і JAK V617F з IC₅₀ менше 1 мкмоль. У клітинних аналізах Сполуки I проявляє GI₅₀ менше 1 мкмоль в клітинних лініях HL60, Colo205, HEL92.1.7, MV4-11 і DU145. Про синтез та біологічну активність Сполуки I йдеться в документі WO 2007/058628, який включений в повному обсязі шляхом посилання. Проте було встановлено, що фізико-хімічні властивості Сполуки I погані, наприклад, було встановлено, що розчинність у воді складає менше ніж 0,001 мг/мл, таким чином обмежуючи придатність Сполуки I в якості терапевтичної речовини.

[0039] Один варіант здійснення пропонує сіль лимонної кислоти 14-метил-20-окса-5,7,14,27-тетраазатетрацикло-[19.3.1.12,6.18,12]гептакоза-1(25),2,4,6,8, 10,12(26),16,21,23-декаена.

[0040] Один варіант здійснення пропонує сіль фумарової кислоти 14-метил-20-окса-5,7,14,27-тетраазатетрацикло-[19.3.1.12,6.18,12]гептакоза-1(25),2,4,6,8, 10,12(26),16,21,23-декаена.

[0041] Ще один варіант здійснення пропонує структуру 1 кристалічного цитрату 14-метил-20-окса-5,7,14,27-тетраазатетрацикло-[19.3.1.12,6.18, 12] гептакоза-1(25),2,4,6,8, 10,12(26),16,21,23-декаена.

[0042] Ще один варіант здійснення пропонує структуру 2 кристалічного цитрату 14-метил-20-окса-5,7,14,27-тетраазатетрацикло-[19.3.1.12,6.18, 12] гептакоза-1(25),2,4,6,8, 10,12(26),16,21,23-декаена.

[0043] Ще один варіант здійснення пропонує структуру 1 кристалічного фумарату 14-метил-20-окса-5,7,14,27-тетраазатетрацикло-[19.3.1.12, 6.18, 12] гептакоза-1(25),2,4,6,8, 10,12(26),16,21,23-декаена.

[0044] Ще один варіант здійснення пропонує структуру 2 кристалічного фумарату 14-метил-20-окса-5,7,14,27-тетраазатетрацикло-[19.3.1.12,6.18, 12] гептакоза-1(25),2,4,6,8, 10,12(26),16,21,23-декаена.

[0045] Ще один варіант здійснення пропонує структуру 1 кристалічного цитрату 14-метил-20-окса-5,7,14,27-тетраазатетрацикло-[19.3.1.12,6.18, 12]гептакоза-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-декаена, що має температуру плавлення 191 °C, яка визначена диференціальною скануючою калориметрією.

[0046] Ще один варіант здійснення пропонує структуру 2 кристалічного фумарату 14-метил-20-окса-5,7,14,27-тетраазатетрацикло-[19.3.1.12, 6.18, 12]гептакоза-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-декаена, що має температуру плавлення 240 °C, яка визначена диференціальною скануючою калориметрією.

[0047] Ще один варіант здійснення пропонує структуру 1 кристалічного цитрату 14-метил-20-окса-5,7,14,27-тетраазатетрацикло-[19.3.1.12, 6.18, 12]гептакоза-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-

декаена, що відрізняється порошковою рентгенівською дифрактограмою, яка має відображення при $2\theta = 21,5^\circ$. У ще одному варіанті здійснення композиція відрізняється порошковою рентгенівською дифрактограмою, що має відображення при $2\theta = 21,5^\circ$ і $15,0^\circ$. У ще одному варіанті здійснення композиція відрізняється порошковою рентгенівською дифрактограмою, що

має відображення при $2\theta = 21,5^\circ$, $19,8^\circ$ і $15,0^\circ$. У ще одному варіанті здійснення композиція відрізняється порошковою рентгенівською дифрактограмою, представленої на Фіг. 13.

[0048] Ще один варіант здійснення пропонує структуру 2 кристалічного фумарату 14-метил-20-окса-5,7,14,27-тетраазатетрацикло-[19.3.1.12, 6.18, 12]гептакоза-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-декаена, що відрізняється порошковою рентгенівською

дифрактограмою, яка має відображення при $2\theta = 25,8^\circ$. У ще одному варіанті здійснення композиція відрізняється порошковою рентгенівською дифрактограмою, що має відображення при $2\theta = 25,8^\circ$ і $23,8^\circ$. У ще одному варіанті здійснення композиція відрізняється порошковою рентгенівською дифрактограмою, що має відображення при $2\theta = 25,8^\circ$, $23,8^\circ$ і $23,0^\circ$. У ще одному варіанті здійснення композиція відрізняється порошковою рентгенівською

дифрактограмою, представленої на Фіг. 21.

[0049] Ще один варіант здійснення пропонує структуру 2 кристалічного цитрату 14-метил-20-окса-5,7,14,27-тетраазатетрацикло-[19.3.1.12, 6.18, 12]гептакоза-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-декаена, що відрізняється порошковою рентгенівською дифрактограмою, яка має відображення при $2\theta = 20,6^\circ$. У ще одному варіанті здійснення композиція відрізняється порошковою

рентгенівською дифрактограмою, що має відображення при $2\theta = 20,6^\circ$ і $24,5^\circ$.

[0050] Ще один варіант здійснення пропонує структуру 1 кристалічного фумарату 14-метил-20-окса-5,7,14,27-тетраазатетрацикло-[19.3.1.12, 6.18, 12]гептакоза-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-декаена, що відрізняється порошковою рентгенівською

дифрактограмою, яка має відображення при $2\theta = 14,9^\circ$. У ще одному варіанті здійснення композиція відрізняється порошковою рентгенівською дифрактограмою, що має відображення при $2\theta = 7,1^\circ$ і $14,9^\circ$.

[0051] Один варіант здійснення пропонує сіль бензолсульфонової кислоти 14-метил-20-окса-5,7,14,27-тетраазатетрацикло-[19.3.1.12, 6.18, 12]гептакоза-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-декаена. Ще один варіант здійснення пропонує структуру 1 кристалічного бесилату 14-метил-

20-окса-5,7,14,27-тетраазатетрацикло-[19.3.1.12,6.18,12]гептакоза-

1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-декаена.

[0052] Один варіант здійснення пропонує фармацевтичну композицію, яка включає

терапевтично ефективну кількість структури 1 кристалічного цитрату 14-метил-20-окса-

5,7,14,27-тетраазатетрацикло-[19.3.1.12,6.18,12]гептакоза-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-

декаена. Один варіант здійснення пропонує фармацевтичну композицію, що включає

терапевтично ефективну кількість структури 2 кристалічного цитрату 14-метил-20-окса-

5,7,14,27-тетраазатетрацикло-[19.3.1.12,6.18,12]гептакоза-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-

декаена. Ще один варіант здійснення пропонує фармацевтичну композицію, по суті, яка не має

будь-якої іншої твердофазної форми цитрату 14-метил-20-окса-5,7,14,27-тетраазатетрацикло-

[19.3.1.12,6.18,12]гептакоза-1(25),2,4,6,8,10,12(26), 16,21,23-декаена.

[0053] Один варіант здійснення пропонує фармацевтичну композицію, яка включає

терапевтично ефективну кількість структури 1 кристалічного фумарату 14-метил-20-окса-

5,7,14,27-тетраазатетрацикло-[19.3.1.12,6.18,12]гептакоза-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-

декаена. Один варіант здійснення пропонує фармацевтичну композицію, що включає

терапевтично ефективну кількість структури 2 кристалічного фумарату 14-метил-20-окса-

5,7,14,27-тетраазатетрацикло-[19.3.1.12, 6.18, 12]гептакоза-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-

декаена. Ще один варіант здійснення пропонує фармацевтичну композицію, по суті, яка не має

будь-якої іншої твердофазної форми фумарату 14-метил-20-окса-5,7,14,27-тетраазатетрацикло-

[19.3.1.12,6.18,12]гептакоза-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-декаена.

[0054] Один варіант здійснення пропонує фармацевтичну композицію, яка включає

терапевтично ефективну кількість структури 1 кристалічного бесилату 14-метил-20-окса-

5,7,14,27-тетраазатетрацикло-[19.3.1.12,6.18,12]гептакоза-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-

декаена. Ще один варіант здійснення пропонує фармацевтичну композицію, по суті, яка не має

будь-якої іншої твердофазної форми бесилату.

[0055] Один варіант здійснення пропонує спосіб лікування проліферативного захворювання,

що включає призначення терапевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції, що

включає терапевтично ефективну кількість структури 1 кристалічного цитрату 14-метил-20-окса-

5,7,14,27-тетраазатетрацикло-[19.3.1.12,6.18,12]гептакоза-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-

декаена.

[0056] Один варіант здійснення пропонує спосіб лікування проліферативного захворювання, що включає призначення терапевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції, що включає терапевтично ефективну кількість структури 2 кристалічного цитрату 14-метил-20-окса-5,7,14,27-тетраазатетрацикло-[19.3.1.12,6.18,12]гептакоза-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-декаена.

[0057] Один варіант здійснення пропонує спосіб лікування проліферативного захворювання, що включає призначення терапевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції, що включає терапевтично ефективну кількість структури 1 кристалічного фумарату 14-метил-20-окса-5,7,14,27-тетраазатетрацикло-[19.3.1.12,6.18,12] гептакоза-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-декаена.

[0058] Один варіант здійснення пропонує спосіб лікування проліферативного захворювання, що включає призначення терапевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції, що включає терапевтично ефективну кількість структури 2 кристалічного фумарату 14-метил-20-окса-5,7,14,27-тетраазатетрацикло-[19.3.1.12,6.18, 12]гептакоза-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-декаена.

[0059] Один варіант здійснення пропонує спосіб лікування проліферативного захворювання, що включає призначення терапевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції, що включає терапевтично ефективну кількість структури 1 кристалічного бесилату 14-метил-20-окса-5,7,14,27-тетраазатетрацикло-[19.3.1.12,6.18,12] гептакоза- 1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-декаена.

[0060] Ще один варіант здійснення пропонує спосіб, в якому проліферативним захворюванням є рак. Ще один варіант здійснення пропонує спосіб, в якому рак є гематологічним або мілеопроліферативним. Ще один варіант здійснення пропонує спосіб, в якому рак є твердою пухлиною. Ще один варіант здійснення пропонує спосіб, в якому рак відрізняється підвищеними сигналами Flt3, CDK або JAK.

Фармацевтичні композиції

[0061] В даному документі запропоновані фармацевтичні композиції, що включають такі солі-адукти як цитрат, фумарат або бесилат Сполуки I в якості активного інгредієнта і один або більше фармацевтично прийнятних наповнювачів або носіїв. У різних варіантах здійснення фармацевтична композиція включає фармацевтично прийнятний наповнювач, носій, розчинник або їх суміш.

[0062] В даному документі запропоновано фармацевтичні композиції, що включають терапевтично ефективну кількість структури 1 кристалічного цитрату 14-метил-20-окса-5,7,14,27-тетраазатетрацикло-[19.3.1.12,6.18,12] гептакоза-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-декаена, в якості активного інгредієнта і один або більше фармацевтично прийнятних наповнювачів або носіїв. У різних варіантах здійснення фармацевтична композиція включає фармацевтично прийнятний наповнювач, носій, розчинник або їх суміш.

[0063] В даному документі запропоновано фармацевтичні композиції, що включають терапевтично ефективну кількість структури 2 кристалічного цитрату 14-метил-20-окса-5,7,14,27-тетраазатетрацикло-[19.3.1.12,6.18,12] гептакоза-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-декаена, в якості активного інгредієнта і один або більше фармацевтично прийнятних наповнювачів або носіїв. У різних варіантах здійснення фармацевтична композиція включає фармацевтично прийнятний наповнювач, носій, розчинник або їх суміш.

[0064] В даному документі запропоновано фармацевтичні композиції, що включають терапевтично ефективну кількість структури 1 кристалічного фумарату 14-метил-20-окса-5,7,14,27-тетраазатетрацикло- [19.3.1.12,6.18, 12]гептакоза-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-декаена, в якості активного інгредієнта і один або більше фармацевтично прийнятних наповнювачів або носіїв. У різних варіантах здійснення фармацевтична композиція включає фармацевтично прийнятний наповнювач, носій, розчинник або їх суміш.

[0065] В даному документі запропоновано фармацевтичні композиції, що включають терапевтично ефективну кількість структури 2 кристалічного фумарату 14-метил-20-окса-5,7,14,27-тетраазатетрацикло-[19.3.1.12,6.18, 12]гептакоза-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-декаена, в якості активного інгредієнта і один або більше фармацевтично прийнятних наповнювачів або носіїв. У різних варіантах здійснення фармацевтична композиція включає фармацевтично прийнятний наповнювач, носій, розчинник або їх суміш.

[0066] В даному документі запропоновано фармацевтичні композиції, що включають терапевтично ефективну кількість структури 1 кристалічного бесилату 14-метил-20-окса-5,7,14,27-тетраазатетрацикло-[19.3.1.12,6.18, 12]гептакоза-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-декаена, в якості активного інгредієнта і один або більше фармацевтично прийнятних

наповнювачів або носіїв. У різних варіантах здійснення фармацевтична композиція включає фармацевтично прийнятний наповнювач, носій, розчинник або їх суміш.

[0067] У цьому документі запропоновано фармацевтичні композиції в покритих плівкою лікарських формах, які включають поєднання активного інгредієнта і одного або кількох таблетуючих наповнювачів для формування ядра таблетки з використанням відомих способів таблетування з подальшим нанесенням покриття на ядро. Ядра таблеток можуть бути виготовлені з використанням відомих способів гранулювання, наприклад, мокрого або сухого гранулювання, з, за вибором, подрібненням гранул і наступним пресуванням і нанесенням покриття.

[0068] Фармацевтичні композиції, запропоновані в даному документі, можуть бути представлені у формах одноразової дози або у формах багаторазової дози. Форма одноразової дози, що згадується в даному документі, відноситься до фізично окремих доз, які підходять для введення людям і тваринам і упакованим окремо, як відомо з рівня техніки. Кожна одноразова доза містить певну кількість активного інгредієнта, достатньої для отримання бажаного терапевтичного ефекту, разом з фармацевтичними носіями або наповнювачами, які вимагаються. Приклади форм одноразової дози включають ампули, шприци і окремо упаковані таблетки і капсули. Форми одноразової дози можуть бути введені їх частками або кратними. Форма багаторазової дози являється декількома формами ідентичних одноразових доз, упакованими в один контейнер для введення у відокремлюваній формі одноразової дози. Приклади форм багаторазової дози включають бульбашки або пляшечки таблеток або капсул.

[0069] Фармацевтичні композиції, запропоновані в даному документі, можуть бути введені відразу або кілька разів з інтервалами в часі. При цьому розуміється, що точне дозування і тривалість лікування можуть змінюватися залежно від віку, ваги і стану пацієнта і можуть бути визначені емпіричним шляхом з використанням відомих протоколів випробувань або шляхом екстраполяції з даних тестів або діагностики *in vivo* або *in vitro*. Також розуміється, що для будь-якого конкретного індивідуума специфічні режими дозування повинні коректуватися з плином часу в залежності від індивідуальної потреби і професійної думки особи, що вводить або контролюючого введення композицій.

[0070] У тому випадку, якщо стан пацієнта не покращується, на розсуд лікаря введення поєднань може здійснюватися хронічно, тобто, протягом продовженого періоду часу, включаючи тривалість життя пацієнта, щоб поліпшувати або іншим чином контролювати або обмежувати симптоми захворювання або стану пацієнта. У тому випадку, якщо стан пацієнта дійсно покращується, на розсуд лікаря введення поєднань може здійснюватися безперервно або може бути тимчасово призупинено на визначений період часу (тобто, "відпочинок від ліків"). У деяких варіантах здійснення, якщо настало поліпшення стану пацієнта, при необхідності призначається підтримуюча доза. Згодом дозування або частота введення, або і те, і інше, можуть бути зменшені залежно від симптомів до рівня, при якому зберігається поліпшення хвороби, порушення або стану.

[0071] Лікувальні дози звичайно можуть титруватися для оптимізації безпеки та ефективності. Зазвичай відношення доза-ефект з досліджень *in vitro* спочатку можуть дати корисну підказку по належним дозам для введення пацієнтові. Дослідження на моделях тварин також зазвичай можна використовувати як підказку по ефективним дозам для лікування відповідно до даного розкриття. У відношенні протоколів лікування слід розуміти, що доза, яка призначається, буде залежати від декількох факторів, включаючи конкретну речовину, що призначається, призначений тип введення, стан конкретного пацієнта і т.д. Визначення цих параметрів добре зрозуміло фахівцям в даній галузі. Ці міркування, а також ефективні композиції і процедури введення добре відомі в даній галузі і описані в стандартних підручниках.

[0072] Композиції, запропоновані в даному документі, можуть бути введені як такі або в поєднанні з одним або кількома іншими активними інгредієнтами.

[0073] Фармацевтичні композиції, запропоновані в даному документі, можуть бути виконані в різних лікарських формах для перорального, парентерального, інтраназального, епідурального, сублінгвального, пульмонарного, локального, ректального, трансдермального або топікального введення. Фармацевтичні композиції також можуть бути виконані в лікарській формі модифікованого вивільнення, включаючи лікарські форми з відкладеним, розширеним, продовженим, стійким, пульсуючим, контрольованим, прискореним і швидким, цільовим, програмованим вивільненням і утриманням в шлунку. Ці лікарські форми можуть бути приготовані згідно з відомими способами і прийомами, які відомі фахівцям в даній галузі (дивіться: Remington: The Science i Practice of Pharmacy, вище; Modified-Release Drug Deliver

Technology, Rathbone et al., Eds., Drugs and the Pharmaceutical Science, Marcel Dekker, Inc.: New York, NY, 2002; Vol. 126).

[0074] У різних варіантах здійснення фармацевтичні композиції, запропоновані в даному документі, можуть бути запропоновані у твердій, напівтвердій або рідкій лікарських формах для перорального введення.

[0075] У використовуваному тут сенсі пероральне введення також включає булальне, лінгвальне і сублінгвальне введення. Відповідні лікарські форми для перорального введення включають, але без обмеження, таблетки, капсули, пігулки, коржі, ледяники, пастилки, облатки, кульки, медичну жувальну гумку, гранули, порошки, шипучі або не шипучі порошки або гранули, розчини, емульсії, суспензії, вафлі, спреї, еліксири і сиропи. На додаток до активного інгредієнта (або інгредієнтів) фармацевтичні композиції можуть містити один або кілька фармацевтично прийнятних носіїв або наповнювачів, включаючи, але без обмеження, з'єднувачі, наповнювачі, розріджувачі, речовини, що викликають дезінтеграцію, змочуючі речовини, змащувальні речовини, речовини, що надають ковзання, речовини, що надають колір, інгібітори міграції барвника, підсолоджувачі та ароматизатори.

[0076] В інших варіантах здійснення фармацевтичні композиції, запропоновані в даному документі, можуть бути запропоновані як пресовані таблетки, таблетки, які ростираються в порошок, жувальні ледяники, швидко розчинні таблетки, багаторазово пресовані таблетки або таблетки з ентросолюбильним покриттям, цукровим покриттям або плівковим покриттям. Пігулки з ентросолюбильним покриттям - це пресовані таблетки, покриті речовинами, які протистоять дії шлункової кислоти, але розчиняються або дезінтегруються в кишечнику, таким чином захищаючи активні інгредієнти від кислого середовища шлунка.

[0077] Лікарські форми таблеток можуть бути приготовані з активного інгредієнта в порошковій, кристалічній або гранульованій формах, окремо або у поєднанні з одним або декількома носіями або наповнювачами, описаних у даному документі, включаючи з'єднувачі, дезінтегруючі речовини, полімери контрольованого вивільнення, змащувальні речовини, розріджувачі та/або барвники. Ароматизатори та підсолоджувачі особливо корисні при виготовленні жувальних таблеток і ледяників.

[0078] Фармацевтичні композиції, запропоновані в даному документі, можуть бути запропоновані як м'які або тверді капсули, які можуть бути виготовлені з желатину, метилцелюлози, крохмалю або альгіну кальцію. Тверда желатинова капсула, також відома як капсула сухого наповнення (КСН), складається з двох секцій, одна з яких знаходиться на іншій, таким чином повністю закриваючи активний інгредієнт. М'яка еластична капсула (МЕК) є м'якою сферичною оболонкою, такою як желатинова оболонка, яка пластифікована шляхом додавання гліцерину, сорбітолу або подібного поліола. Запропоновані в даному документі рідкі, напівтверді і тверді лікарські форми можуть бути укладені в капсулу. Відповідні рідкі та напівтверді лікарські форми включають розчини та суспензії в пропіленкарбонаті, рослинних оліях або тригліцеридах.

[0079] В інших варіантах здійснення фармацевтичні композиції, запропоновані в даному документі, можуть бути запропоновані як і шипучі або не шипучі гранули і порошки для перетворення в рідку лікарську форму. Фармацевтично прийнятні носії та наповнювачі, які використовуються в не шипучих гранулах чи порошках, можуть включати розріджувачі, підсолоджувачі і змочуючі речовини. Фармацевтично прийнятні носії та наповнювачі, які використовуються в шипучих гранулах чи порошках, можуть включати органічні кислоти і джерело діоксиду вуглецю.

[0080] У різних варіантах здійснення фармацевтичні композиції, запропоновані в даному документі, можуть бути виконані як лікарська форма з модифікованим вивільненням. Використовуваний в даному документі термін "модифіковане вивільнення" відноситься до лікарської форми, в якій швидкість або місце вивільнення активного інгредієнта (або інгредієнтів) відрізняється від проміжної лікарської форми при введенні тим же способом. Лікарські форми з модифікованим вивільненням включають з відкладенням, розширенням, продовженням, стійким, пульсуючим, контрольованим, прискореним і швидким, цільовим, програмованим вивільненням та лікарські форми з утриманням в шлунку. Фармацевтичні композиції в лікарських формах з модифікованим вивільненням можуть бути приготовані з використанням пристроїв і способів модифікованого вивільнення, відомих спеціалістам в даній області, включаючи, але без обмеження, матричні пристрої контролюючого вивільнення, осмотичні пристрої контрольованого вивільнення, багаточасткові пристрої контрольованого вивільнення, іонообмінні смоли, ентросолюбильні покриття, багаточасткові покриття, мікросфери, ліпосоми та їх поєднання. Швидкість вивільнення активного інгредієнта також може бути модифікована шляхом зміни розміру часток активного інгредієнта (або інгредієнтів).

Приклади модифікованого вивільнення включають, але без обмеження, ті, які описані в патентах США №: 3,845,770; 3,916,899; 3,536,809; 3,598,123; 4,008,719; 5,674,533; 5,059,595; 5,591,767; 5,120,548; 5,073,543; 5,639,476; 5,354,556; 5,639,480; 5,733,566; 5,739,108; 5,891,474; 5,922,356; 5,972,891; 5,980,945; 5,993,855; 6,045,830; 6,087,324; 6,113,943; 6,197,350; 6,248,363; 6,264,970; 6,267,981; 6,376,461; 6,419,961; 6,589,548; 6,613,358 і 6,699,500.

[0081] В інших варіантах здійснення фармацевтичні композиції, запропоновані в даному документі, в лікарській формі з проміжним вивільненням здатні вивільняти не менше ніж 75 % терапевтично активного інгредієнта або поєднання та/або відповідати вимогам до дезінтеграції або розчинення, що пред'являються до пігулок з проміжним вивільненням з конкретних лікарських речовин або поєднання, включених в ядро таблетки, як зазначено в USP XXII, 1990 (Фармакопея США).

[0082] Термін "терапевтично ефективна кількість" або "ефективна кількість" є кількістю, достатньою для отримання сприятливих чи бажаних клінічних результатів. Ефективна кількість може бути введена за один або декілька прийомів. Ефективної кількості зазвичай достатньо для полегшення, зменшення, стабілізації, обернення, уповільнення або відкладання прогресування хворобливого стану.

[0083] Приклади та препарати, представлені нижче, далі ілюструють сполуки даного розкриття і способи виготовлення таких сполук. При цьому розуміється, що обсяг даного розкриття жодним чином не обмежений обсягом наступних прикладів і препаратів.

Приклади

[0084] Дане розкриття далі проілюстровано наступними прикладами, які не повинні тлумачитися як такі, які якимось чином його обмежують. Експериментальні процедури для отримання даних описані нижче більш докладно. Розкриття було описано ілюстративно, і при цьому розуміється, що використана термінологія носить описуваний, а не обмежувальний характер.

Загальні подробиці експериментів

Подробиці про прилади та методології

Порошкова рентгенівська дифракція (ПРД)

[0085] Структури порошкової рентгенівської дифракції були отримані на дифрактометрі Bruker AXS C2 GADDS або дифрактометрі Bruker D8.

[0086] Структури порошкової рентгенівської дифракції, отримані на дифрактометрі AXS C2 GADDS, були виконані з використанням випромінювання Cu Ka (40 кВ, 40 мА), автоматизованої стадії XYZ, лазерного відеомікроскопа для автоматичного позиціювання проби і детектора двовірної області HiStar. Рентгенівська оптика складається з одного багат шарового дзеркала Гебеля, з'єднаного з точковим коліматором 0,3 мм. Розходження пучка, тобто, ефективний розмір рентгенівського пучка на пробі, становило приблизно 4 мм. Був застосований режим безперервного сканування θ - θ при відстані від проби до детектора 20 см, що дає ефективний діапазон 2θ 203,2° - 29,7°. Зазвичай на пробу діють рентгенівським пучком протягом 120 секунд. Для збору даних використовували програмне забезпечення GADDS для WNT 4.1.16, і дані проаналізували і представили з використанням Diffrac Plus EVA версії 9.0.0.2 або 13.0.0.2. Проби, аналізовані в умовах навколишнього середовища, були підготовлені як зразки на плоских пластинках із використанням отриманого порошку без розмелювання. Приблизно 1-2 мг проби злегка ущільнювали на скляній пластинці для отримання плоскої поверхні.

[0087] Структури, отримані порошковою рентгенівською дифракцією на дифрактометрі Bruker D8, виконували з використанням випромінювання Cu Ka (40 кВ, 40 мА), гоніометра θ -2 θ і при розходженні V4 з прийомними прорізами, монохроматора Ge і детектора Lynxeye. Експлуатаційні характеристики приладу перевірили з використанням сертифікованого еталонного корунду (NIST 1976). Для збору даних використовували програмне забезпечення Diffrac Plus XRD Commander версії 2.5.0, і дані проаналізували і представили із використанням Diffrac Plus EVA версії 11.0.0.2 або 13.0.0.2. Проби аналізували в умовах навколишнього середовища як зразки на плоских пластинках, використовуючи отриманий порошок. Приблизно 20 мг проби обережно помістили в порожнину, вирізану у полірованій, з нульовим фоном (510) кремнієвій пластині. Пробу повертали в її площині під час аналізу. Подробиці збору даних:

- Кутовий діапазон: 2-42° 2 θ

- Величина кроку: 0,05° 2 θ

- Час збору: 0,5 с. крок⁻¹

Рентгенівська дифракція на монокристалі (РДМК)

[0088] Дані отримували на дифрактометрі Bruker AXS 1K SMART CCD, оснащеному охолоджуючим пристроєм Oxford Cryosystems Cryostream. Структури вирішували з використанням програм SHELXS або SHELXD і уточнювали програмою SHELXL як частина

пакету Bruker AXS SHELXTL. Якщо не вказано інше, атоми водню, прикріплені до вуглецю, розташовували геометрично і давали їм вписуватися з рухомим параметром ізотропного зміщення. Атоми водню, прикріплені до гетероатому, розташовували в диференціальному синтезі Фур'є, і давали їм вписуватися з рухомим параметром ізотропного зміщення.

5 Ядерний магнітний резонанс (ЯМР)

[0089] ^1H ЯМР-спектри отримували на приладі Bruker 400 МГц, оснащеному автоматичним пробовідбірником і керованому з пульта DRX400. Автоматизовані експерименти проводили з використанням програми ICON-NMR версії 4.0.4 (збірка 1) виконуваної разом з програмою Topspin версії 1.3 (з патчем рівня 8), використовуючи стандартні завантажені експерименти Bruker. Для непересічної спектроскопії дані отримували з використанням тільки програми Topspin. Проби готували в d_6 -DMSO, якщо не вказано інше. Автономний аналіз виконували з використанням програми ACD SpecManager версії 9.09 (збірка 7703).

Диференціальна скануюча калориметрія (ДСК)

15 [0090] Дані ДСК отримували на приладі TA Instruments Q2000, оснащеному автоматичним 50-позиційним пробовідбірником. Калібрування на теплоємність виконували з використанням сапфіра, і калібрування на енергію та температуру виконували з використанням сертифікованого індію. Зазвичай 0,5-3 мг кожної проби в точковому алюмінієвому лотку нагрівали зі швидкістю $10^\circ\text{C}/\text{хв}^{-1}$ з 25°C до 250°C . Над пробю виконували продувку сухим азотом з витратою $50\text{ мл}/\text{хв}^{-1}$. Приладом керувало програмне забезпечення Advantage for Q Series версії 2.8.0.392 і Thermal Advantage версії 4.8.3, і дані аналізували з викорис-тання програми Universal Analysis версії 4.3A.

Термогравіметричний аналіз (ТГА)

25 [0091] Дані ТГА збирали на приладі TA Instruments Q500 TGA, оснащеному автоматом 16-позиційним пробовідбірником. Прилад калібрували на температуру з використанням сертифікованого алюмеля. Зазвичай 5-15 мг кожної проби поміщали в попередньо тарований тигель на алюмінієвому лотку для ДСК і нагрівали зі швидкістю $10^\circ\text{C}/\text{хв}^{-1}$ з навколишньої температурою до 250°C . Над пробю виконували продувку азотом з витратою $60\text{ мл}/\text{хв}^{-1}$. Приладом керувало програмне забезпечення Advantage for Q Series версії 2.8.0.392 і Thermal Advantage версії 4.8.3.

30 Мікроскопія в поляризованому світлі (ПЛМ)

[0092] Проби досліджували на мікроскопі Leica LM/DM в поляризованому світлі з цифровою відеокамерою для отримання зображень. Невелику кількість кожної проби поміщали на скляну пластинку, встановлювали в імерсійне масло і закривали скляним кожухом, окремі частки відокремлювали наскільки можливо. Пробу розглядали при збільшенні, яке підходило, і частково поляризованому світлі, пов'язаному з X спектросональним фільтром.

Гравіметрична сорбція парів (ГСП)

40 [0093] Ізотерми сорбції отримували, використовуючи аналізатор сорбції власної вологи SMS DVS, керований програмним забезпеченням SMS Analysis Suite. Температуру проби підтримували на 25°C органами керування приладу. Вологість регулювали шляхом змішування потоків сухого і мокрого азоту при сукупній витраті $200\text{ мл}/\text{хв}^{-1}$. Відносну вологість вимірювали каліброваним датчиком Rotronic (динамічний діапазон 1,0-100 % відн. вол.), який розташовувався поряд з пробю. Зміна маси (зменшення) проби як функцію % відн. вол. безперервно контролювали за допомогою мікровагів (точність $\pm 0,005\text{ мг}$). Зазвичай 5-20 мг проби поміщали в тарований кошик із сітки з нержавіючої сталі в умовах навколишнього середовища. Пробу завантажували і вивантажували при 40 % відн. вол. і 25°C (типові кімнатні умови). Ізотерму сорбції вологи отримували як зазначено нижче (2 сканування дають 1 повний цикл). Еталонну ізотерму отримували при 25°C з інтервалами 10 % відн. вол. в діапазоні 0.5-90 % відн. вол. Пробу витягували після завершення ізотерми і повторного аналізу шляхом ПРД.

Таблиця 1

Параметри способу для власних експериментів SMS DVS

Параметри	Значення
Адсорбція - Сканування 1	40-90
Десорбція / Адсорбція - Сканування 2	85 - суха, суха - 40
Інтервали (% відн. вол.)	10
Число сканувань	2
Витрати (мл/хв ⁻¹)	200
Температура (°C)	25
Стабільність (°C/хв ⁻¹)	0,2
Час сорбції (годин)	6

Термодинамічна розчинність у воді

- 5 [0094] Розчинність у воді визначали шляхом суспендування достатньої кількості сполуки у воді, щоб отримати максимальну кінцеву концентрацію 210 мг / мл⁻¹ сполуки у формі без батьківських елементів. Суспензію приводили в рівновагу при 25 °C протягом 24 годин, потім вимірювали рН. Потім суспензію фільтрували через фільтр з скловолокна С в планшет з 96 лунками. Потім фільтрат розбавляли в 101 раз. Кількісний аналіз виконували за допомогою РХВР у порівнянні з еталонним розчином приблизно 0,1 мг / мл⁻¹ в ДМСО. Закачували різні
- 10 обсяги еталонного, розведеного і нерозведеного розчинів проби. Розчинність обчислювали, використовуючи області піків, визначені шляхом інтеграції піку, виявленого при тому ж часі утримання, що і головний пік в еталонному розчині.

Таблиця 2

Параметри способу РХВР для вимірювань розчинності

Тип способу:	Зворотня фаза з градієнтним елююванням		
Колонка:	Phenomenex Luna, C18 (2) 5µm 50 × 4,6 мм		
Температура колонки (°C):	25		
Стандартні ін'єкції (пл):	1, 2, 3, 5, 7, 10		
Контрольні ін'єкції (пл):	1, 2, 3, 10, 20, 50		
Виявлені: довжина хвилі, полоса (нм):	260,80		
Витрати (мл/хв ⁻¹):	2		
Фаза А:	0,1 % ТФА в воді		
Фаза В:	0,085 % ТФА в ацетонітрилі		
Графік:	Час (хв)	% Фази А	% Фази В
	0,0	95	5
	1,0	80	20
	2,3	5	95
	3,3	5	95
	3,5	95	5
	4,4	95	5

- 15 [0095] Аналіз виконали на системі Agilent HP1 100 series, оснащеної детектором з діодними ґратами, і з використанням програмного забезпечення ChemStation версії B.02.01-SR1.

Визначення хімічної чистоти шляхом РХВР

- 20 [0096] Аналіз чистоти виконали на системі Agilent HP1 100 series, оснащеної детектором з діодними ґратами, і з використанням програмного забезпечення ChemStation версії B.02.01-SR1.

Таблиця 3

Параметри способу РХВР для визначення хімічної чистоти

Підготовка проби:	0,6-3 мг/мл в ацетонітрилі: воді 1:1 по об'єму		
Колонка:	Phenomenex Luna C18 (2), 150 × 4,6 мм, 5 мкм		
Температура колонки (°C):	25		
Ін'єкція (пл):	1-5		
Виявлені: довжина хвилі, полоса (нм):	255, 90		
Витрати (мл/хв ⁻¹):	1		
Фаза А:	0,1 % ТФА в воді		
Фаза В:	0,085 % ТФА в ацетонітрилі		
Графік:	Час (хв)	% Фази А	% Фази В
	0	95	5
	25	5	95
	25.2	95	5
	30	95	5

Іонна хроматографія (ІХ)

- 5 [0097] Дані отримували на приладі Metrohm 861 Advanced Compact IC (для аніонів) із використанням програмного забезпечення IC Net версії 2.3. Точно відважені проби готували як вихідні розчини в ДМСО і розбавляли 1:9 або ДМСО або водою перед випробуванням. Кількісний аналіз виконували шляхом порівняння з еталонними розчинами відомої концентрації аналізованого іона.

Таблиця 4

Параметри способу РХВР для аніонної хроматографії

Тип способу	Аніонний обмін
Колонка:	Metrosep A Supp 5 – 250 (4,0 × 250 мм)
Температура колонки (°C):	Оточуюча
Ін'єкція (мкл):	20
Виявлені:	Детектор провідності
Витрати (мл/хв ⁻¹):	0,7
Елюент:	3,2 мм карбоната натрія, 1,0 мм карбоната натрія-водню в 5 % водному ацетоні.

Визначення та прогноз рКа

- 15 [0098] Дані збирали на приладі Sirius GlpKa з приєднаним D-PAS. Вимірювання виконували при 25 °C у водному розчині шляхом ультрафіолетового випромінювання і в сумішах метанолу з водою шляхом потенціометрії. Титровані середовища коректували по іонній силі за допомогою 0,15 моль KCl (водного). Значення в сумішах метанолу з водою коректували до 0 % співрозчинника за допомогою екстраполяції Ясуда-Шедловські. Дані уточнювали, використовуючи програмне забезпечення Refinement Pro версії 2.2. Прогноз значення рКа був зроблений з використанням прогнозного програмного забезпечення ACD рКа версії 12.

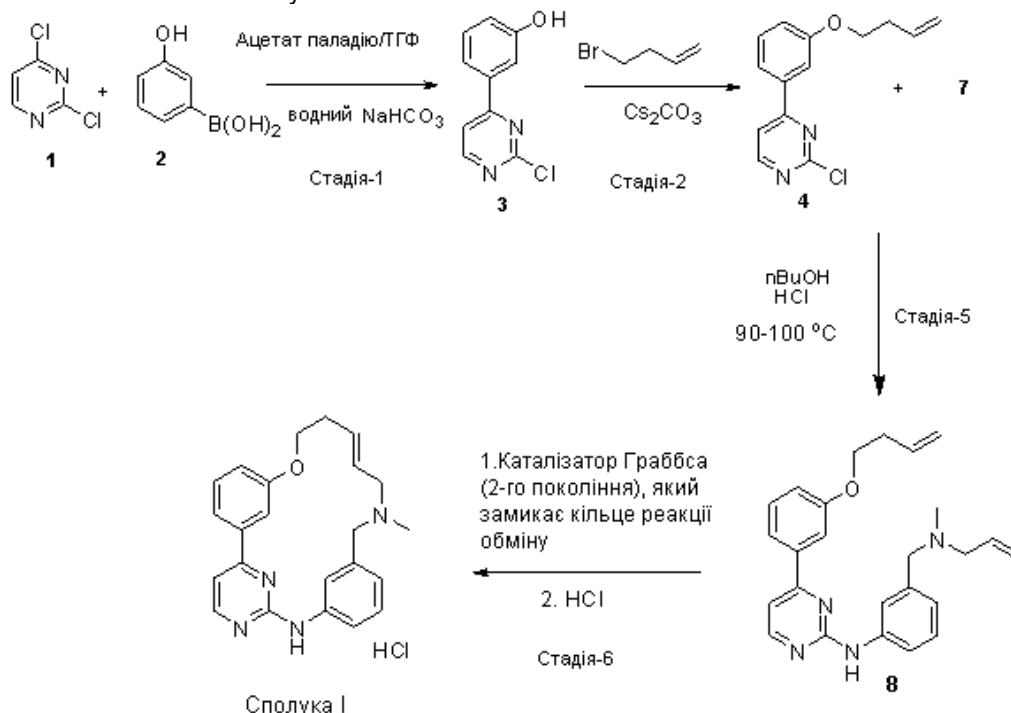
Визначення Log P

- 20 [0099] Дані збирали шляхом потенціометричного титрування на приладі Sirius GlpKa, використовуючи три співвідношення октанол/вода зі скоригованою іонною силою для одержання значень Log P, Log P_{ion} і Log D. Дані уточнювали, використовуючи програмне забезпечення Refinement Pro версії 2.2. Прогноз значення Log P був зроблений з використанням програмного забезпечення ACD версії 12.

- 25 Приклад 1: Процеси синтезу 14-метил-20-окса-5,7,14,27-тетраазатетрацикло-[19.3.1.12,6.18,12]гептакоза-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-декаена (Сполука І)

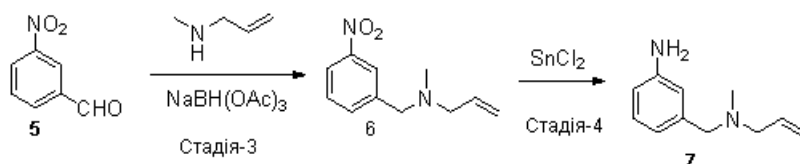
Про синтез вільної основи Сполуки І повідомлялося в документі WO 2007/058628, який включений в повному обсязі шляхом посилання. Додаткові способи синтезу Сполуки І представлені нижче.

Схема 1 - Синтез Сполуки I



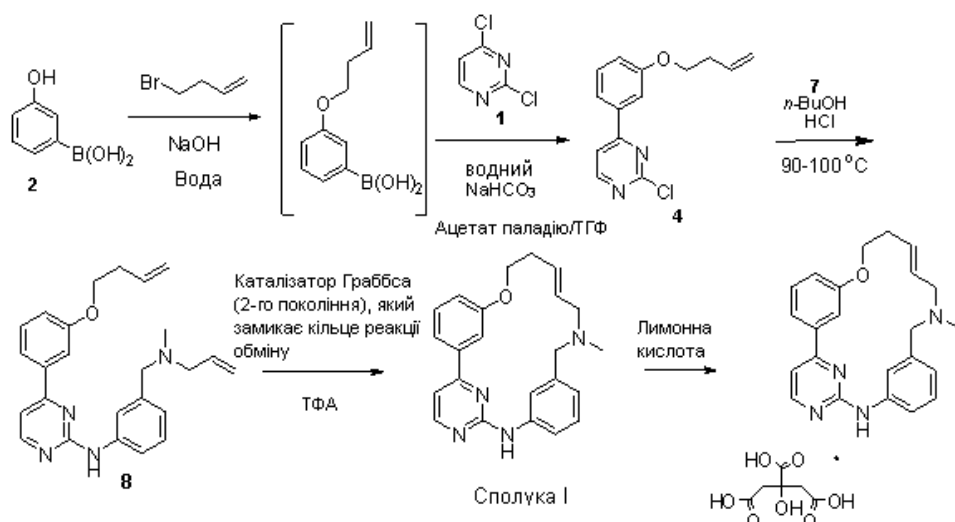
[00100] Як показано на Схемі 1, 2,4-дихлорпіримідин (1) піддали опосередкованій паладієм (II) реакції перехресної взаємодії з 3-гідроксифенілборною кислотою (2), щоб отримати 4-заміщений піримідин 3. Після алкилування 1-бromo-3-бутеном була виконана конденсація аніліном 7, забезпечуванню трициклічним алкеном 8. Після того, як сполука 8 була піддана реакції обміну шляхом замикання кільця, отримали Сполуку I, яка була виділена як гідрохлоридна сіль.

Схема 2 - Синтез проміжного 7



[00101] На Схемі 2 показаний синтез аніліну 7. 3-нітробензальдегід піддали відновлювальному амінуванню N-метилаліламіном, щоб отримати амін 6. Відновлення нітрогрупи за допомогою SnCl_2 дало анілін 7.

Схема 3 - Синтез Сполуки I



[00102] Альтернативний синтез Сполуки I представлений на Схемі 3, алкільовані 3-гідроксифенілборної кислоти 1-бромо-3-бутеном з подальшою опосередкованою паладієм (II) реакцією перехресної сполуки із сполукою 2,4-дихлорпіримідин 2-хлорпіримідин 4. Конденсація аніліном 7 дала трициклічний дієн 8. Вплив на сполуку 8 реакцією обміну для замикання кільця дало Сполуку I, яка була виділена як цитратна сіль.

Приклад 2: Визначення характеристик 14-метил-20-окса-5,7,14,27-тетраазатетрацикло-[19.3.1.12.6.18,12]гептакоза-1(25),2,4,6,8,10,12(26), 16,21,23-декаєна (Сполука I)

[00103] У наведеній нижче Таблиці підсумовані характеристики вільної основи Сполуки I.

Таблиця 5

Зведені характеристики вільної основи Сполуки I.

Експеримент	Зауваження
¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО, d ₆)	¹ H-ЯМР-спектр збігся з запропонованою структурою.
Чистота за РХВР	96,8 % - 3 основних домішки були виміряні в області 2,01, 0,51 і 0,35 %.
Стабільність за ПРД (40 °C / 75 % відн. вол.)	Матеріал був кристалічний, і дифракційна картина відповідала Структурі 1 вільної основи. У камері вологості не спостерігалось змін після зберігання проби при 40° C і 75 % відн. вол. протягом 6 тижнів.
Чистота за РХВР після встановлення рівноваги (40 °C / 75 % відн. вол.)	Після 6 тижнів у камері вологості чистоту Сполуки I виміряли в області 97,0 %. Чотири основних домішки були виміряні в області 1,87; 0,37 і 0,30 %.
Оптична мікроскопія	Матеріал показує подвійне променезаломлення в поляризованому світлі; частинки мають голчасту морфологію.
ТГА/ДСК на швидкості 10 °C/хв	Розплав продукту був зареєстрований при 181 °C і був пов'язаний з невеликою втратою маси при ТГА в 0,24 % по масі (до розкладання, приблизно, 250° C). Було виявлено невелике ендотермічне плече, яке може бути пов'язане з присутністю кристалічної хімічної домішки, іншою кристалічною фазою вільної основи Сполуки I або з вивільненням залишкового розчинника.
ГСП при 25 °C	ГСП-аналіз був виконаний при 25 °C. Явище гідратації не спостерігалось, і ізотерми показали різницю менше 7,5 мас. % між 0 і 90 % відносною вологості. Після експерименту ніяких змін в картині ПРД (структура 1 вільної основи) виявлено не було.
Термодинамічна стабільність в воді	Нерозчинено <0,001 мг / мл, кінцевий pH=8,9 (матеріал плаває на поверхні води).

[00104] На додаток до цих даних за характеристиками монокристали були отримані шляхом повільного випаровування розчину вільної основи в ТГФ при кімнатній температурі. Структура кристала безводної Форми 1 вільної основи була визначена, і порівняння між змодельованою дифрактограмою ПРД та експериментальною Картиною 1 вільної основи показало хороший збіг, за винятком одного додаткового піка на, приблизно, $6,2^\circ$ (2θ), який може бути віднесений на рахунок кристалічної домішки (дивіться накладення змодельованої та експериментальної картин ПРД на Фіг. 26).

^1H ЯМР-спектр Сполуки I наведено на Фіг. 1.

РХВР-хроматограма Сполуки I наведена на Фіг. 2.

ПРД Сполуки I після дослідження стабільності (40°C / 75 % відн. вол.) показана на Фіг. 3

РХВР-хроматограма Сполуки I після дослідження стабільності наведена на Фіг. 4.

Фотографія оптичної мікроскопії Сполуки I наведена на Фіг. 5.

Запис ТГА / ДСК на швидкості 10°C / хв наведена на Фіг. 6.

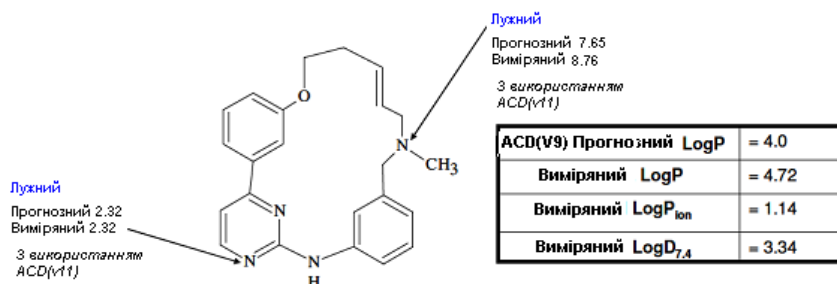
Криві ГСП при 25°C представлені на Фіг. 7 і 8.

ПРД високого розширення Сполуки I представлена на Фіг. 9.

ПРД Сполуки I після дослідження ГСП показана на Фіг. 10.

Приклад 2а: Визначення pKa і $\log P$ 14-метил-20-окса-5,7,14,27-тетраазатетрацикло-[19.3.1.12.6.18,12]гептакоза-1(25),2,4,6,8,10,12(26), 16,21,23-декаена (Сполука I)

Визначення pKa і $\log P$ було виконано як сказано вище. Значення pKa для Сполуки I були обчислені і виміряні, і кореляція між обома значеннями була хорошою.



Приклад 3: Скринінг на сіль

[00105] Попередній скринінг розчинників на кристалізацію з соляною кислотою і винною кислотою показав, що тетрагідрофуран (ТГФ) метилетилкетон (МЕК) і суміш вода:етанол (1:1 за об'ємом) були хорошими розчинниками для отримання кристалічних продуктів. Беручи до уваги значення pKa , були обрані кілька кислот для виконання скринінгу на сіль. Ці кислоти вказані в Таблиці 6.

Таблиця 6

Кислоти, вибрані для скринінгу на сіль

Кислота	Клас	Концентрація	pKa1	pKa	pKa2	pKa3
Соляна кислота	1	1 моль в ТГФ	-6,10			
Сірчана кислота	1	1 моль в ТГФ	-3,00	1,92		
Метансульфонова кислота	2	1 моль в ТГФ	-1,20			
Бензолсульфонова кислота	2	1 моль в ТГФ	0,70			
Малеїнова кислота	1	1 моль в ТГФ	1,92	6,23		
Фосфорна кислота	1	1 моль в ТГФ	1,96	7,12	12,32	
L-глутамінова кислота	1	Не застосовується	2,19	4,25		
L-винна кислота	1	1 моль в ТГФ	3,02	4,36		
Фумарова кислота	1	0,5 моль в ТГФ/метанолі	3,03	4,38		
Лимонна кислота	1	1 моль в ТГФ	3,13	4,76	6,40	
L-яблучна кислота	1	1 моль в ТГФ	3,46	5,10		
L-молочна кислота	1	1 моль в ТГФ	3,86			
Бурштинова кислота	1	1 моль в ТГФ	4,21	5,64		
Оцтова кислота	1	1 моль в ТГФ	4,76			

[00106] Утворення солі та / або кристалічних твердих речовин не спостерігалися для проб, які містять 1 екв. фосфорної кислоти, , L-глутамінової кислоти, L-молочної кислоти та оцтової кислоти.

5 [00107] Вільна основа (50 мг, 0,134 ммоль) було відважено в пробірки ємністю 2 см³ і був доданий відповідний розчинник; 15 обсягів у ТГФ і 50 об'ємів в МЕК і суміш вода:етанол. Потім проби нагрівали з струшуванням до 50 °С протягом 2 годин, щоб отримати однорідні розчини.

[00108] Кожну пробу потім обробили 1 екв. відповідної кислоти (або 2 екв. для солі HCl) та піддали серії циклів нагрівання-охолодження від кімнатної температури до 50 °С (8 часових циклів). Після 12 годин дозрівання проби, які не дали твердих речовин, охолодили до 4 °С.

10 [00109] Через 2 доби тверді речовин виділили шляхом фільтрації у вакуумі при кімнатній температурі, щоб отримати характеристики шляхом ПРД-аналізу. Характеристики кожної нової кристалічної фази визначали шляхом аналізів ¹H ЯМР і ТГА-ДСК, щоб визначити, чи відбулося утворення солі і чи є матеріал сольватом. На цій стадії кожну ідентифіковану сіль потім аналізували за допомогою РХВР, щоб визначити хімічну чистоту перед зберіганням у камері вологості (40 °С / 75 % відн. вол.) для оцінки її стабільності. Результати цих експериментів підсумовані у Таблиці 7.

Таблиця 7

Зведені дані за скринінгом на сіль

Кислота	Картина ПРД	ТГА-ДСК при 10 °С/хв	Стабільність ПРД після 2 тижнів при 40 °С / 75 % відн. вол.
Соляна кислота	Картина 2 HCl	Втрата маси 11,19 % Пік дегідратації при 61 °С Може бути тригідратом моносолі	Без змін
Соляна кислота	Картина 6 HCl	Втрата маси 2,03 % Пік дегідратації при 26 °С Плавлення при 182 °С Може бути полугідратом моносолі	Без змін
Сірчана кислота	Картина 1 сульфата 1	Втрата маси 11,63 % Пік дегідратації при 44 °С Може бути тригідратом полусолі	Зміна ПРД на картину 2 сульфата
Метансульфонова кислота	Месилат структури 1	Не застосовується	Зміна ПРД до месилату структури 2 і структури 3
Бензолсульфонова кислота	Бесилат структури 1	Втрата маси 2,05 % Ендотермічна реакція при 172 °С, можливий розплав	Без змін
Малеїнова кислота	Малеат структури 1	Втрата маси 6,84 % Пік десольватації при 160 °С Може бути напівсіллю МЕК	Без змін
Малеїнова кислота	Малеат структури 2	Втрата маси 7,78 % Пік десольватації при 148 °С Може бути напівсольватом ТГФ	Без змін
Фумарова кислота	Фумарат структури 1	Втрата маси 10,90 % Пік десольватації при 48 °С Може бути тригідратом	Без змін
Фумарова кислота	Фумарат структури 2	Без втрати маси Розплав при 240 °С	Без змін
Лимонна кислота	Цитрат структури 1	Без втрати маси Розплав при 191 °С	Без змін
L-яблочна кислота	Малат структури 1	Без втрати маси Розплав при 180 °С	Зміна ПРД на малат структури 2
Бурштинова кислота	Сукцинат структури 1	Втрата маси 9,40 % Пік дегідратації при 95 °С Розплав при 169 °С Може бути тригідратом	Без змін
Бурштинова кислота	Сукцинат структури 2	Втрата маси 0,72 %, яка відповідає залишковому розчиннику. Перва ендотерма при 180 °С Друга ендотерма при 196 °С	Без змін

20 [00110] Утворення солі було успішно досягнуто для дев'яти контр-іонів під час основного скринінгу, що призвело до 13 нових картин ПРД, які вказані нижче (на додаток до Структури 2 гідрохлориду):

Структури 2 і 6 HCl (кристалізовані 2 екв. HCl)

- Сульфат структури 1
 Месилат структури 1
 Бесилат структури 1
 Малеат структур 1 і 2
 5 Фумарат структур 1 і 2
 Цитрат структур 1 і 2
 Малат структури 1
 Сукцинат структур 1 і 2
 [00111] Найбільш багатообіцяючі результати були отримані для фумарату структури 2 і
 10 цитрату структури 1. Ці моносоли дали безводні кристалічні форми з хорошим виходом і
 хорошою кристалічністю. Крім того, обидві були не чутливі до вологості після 2 тижнів
 (щонайменше) зберігання в камері вологості при 40 °C / 75 % відн. вол.
 [00112] Бесилат структури 1 також мав безводну форму і був стабільний після 2 тижнів
 зберігання в камері вологості при 40 °C / 75 % відн. вол. Проте його стехіометрія не була чітко
 15 визначена шляхом інтеграції сигналів ¹H ЯМР.
 Приклад 4: Приготування і визначення характеристик цитратної солі 14-метил-20-окса-
 5,7,14,27-тетраазатетрацикло-[19.3.1.12,6.18,12] гептакоза-1(25),2,4,6,8,10,12(26), 16,21,23-
 декаена (Сполука I)
 [00113] Вільну основу Сполуки I (650 мг, 1,74 ммоль) розчинили при 50 °C в 50 об'ємах МЕК
 20 (31,25 мл). Після гомогенізації розчин обробили 1 екв. лимонної кислоти (1,745 мл 1-молярного
 розчину в ТГФ). Реакційну суміш потім піддали циклам дозрівання від кімнатної температури до
 50 °C (8 часових циклів) протягом 12 годин. Одержану тверду речовину відфільтрували під
 вакуумом і висушили при кімнатній температурі, отримавши 960 мг (97 %) продукту. ПРД-аналіз
 25 показав, що продуктом є поліморф цитрату структури 1 Сполуки I. Цитрат структури 1 є
 безводною поліморфною формою з температурою плавлення 191 °C (згідно ДСК). Ця сіль також
 стабільна в твердому стані при навколишніх умовах і не чутлива до вологості (перетворення не
 спостерігали при ГСП при 25 °C і після 2 тижнів, щонайменше, в камері вологості при 40 °C /
 75 % відн. вол.). Розчинність у воді була значно вище ніж у вільної основи (0,16 мг / мл).
¹H ЯМР-спектр поліморфу цитрату структури 1 Сполуки I наведено на Фіг. 11.
 30 РХВР-хроматограма поліморфу цитрату структури 1 Сполуки I наведена на Фіг. 12.
 ПРД високого дозволу поліморфу цитрату структури 1 Сполуки I наведена на Фіг. 13.
 Фотографія оптичної мікроскопії поліморфу цитрату структури 1 Сполуки I приведена на Фіг.
 14.
 Запис ТГА / ДСК при 10 °C / хв поліморфу цитрату структури 1 Сполуки I наведена на Фіг.
 35 15.
 Криві ГСП при 25 °C поліморфу цитрату структури 1 Сполуки I наведені на Фіг. 16 і 17.
 ПРД поліморфу цитрату структури 1 Сполуки I після ГСП-дослідження показана на Фіг. 18.
 [00114] Таблиця 8 містить зведені характеристики поліморфу цитрату структури 1 Сполуки I.

Таблиця 8

Зведені характеристики цитрату структури 1 Сполуки I

Експеримент	Зауваження
¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO, d6)	¹ H ЯМР-спектр збігався з цитратною моносіллю.
Чистота за РХВР	Область 97,1 % - 3 основних домішки були зареєстровані в областях 1,86; 0,37 і 0,24 %.
Стабільність за ПРД (40 °C / 75 % відн. вол.)	ПРД цитрату структури 1 показала хорошу кристалічність, і ніяких змін не спостерігалось після 2 тижнів зберігання при 40 °C / 75 % відн. вол.
Чистота за РХВР після встановлення рівноваги (40 °C / 75 % відн. вол.)	Матеріал має невеликі агломеровані частинки, що проявляють подвійне променезаломлення в поляризованому світлі.
Оптична мікроскопія	Втрати маси не зареєстровані при ТГА до дисоціації солі приблизно при 200° C. Розплавлення було зареєстровано при 191 °C (початок) при ДСК.
ТГА/ДСК на швидкості 10 °C/хв	Явище гідратації не спостерігалось, і ізотерми показали різницю в 1,2 мас. % між 0 і 90 % відносною вологості. Зміни в картині ПРД (цитрат структури 1) після експерименту виявлені не були.
ГСП при 25 °C	0,16 мг/мл, кінцевий pH=3,94

Приклад 5: Приготування і визначення характеристик фумаратної солі 14-метил-20-окса-5,7,14,27-тетраазатетрацикло-[19.3.1.12,6.18,12] гептакоза-1(25),2,4,6,8,10,12(26), 16,21,23-декаена (Сполука I)

- [00115] Вільну основу Сполуки I (650 мг, 1,74 ммоль) розчинили при 50 °C в 50 об'ємах МЕК (31,25 мл). Після гомогенізації розчин обробили 1 екв. фумарової кислоти (3,490 мл 0,5-молярного розчину в ТГФ / метанолі). Реакційну суміш потім піддали циклам дозрівання від кімнатної температури до 50 °C (8 часових циклів) протягом 12 годин. Отриману тверду речовину відфільтрували під вакуумом і висушили при кімнатній температурі, отримавши 830 мг (97 %) продукту. ПРД-аналіз показав, що продукт є поліморфом фумарату структури 2 Сполуки I. Фумарат структури 2 є безводною поліморфною формою з температурою плавлення 240 °C (згідно ДСК). Фумарат структури 2 стабільний у твердому стані при навколишніх умовах (температура і тиск) і не чутливий до високого рівня вологості (перетворення не спостерігали при ГСП при 25 °C і після 2 тижнів, щонайменше, в камері вологості при 40 °C / 75 % відн. вол.). Крім того, розчинність у воді була значно вище ніж у вільної основи (0,029 мг / мл).
- ¹H ЯМР-спектр поліморфу фумарату структури 2 Сполуки I наведено на Фіг. 19.
- РХВР-хроматограма поліморфу фумарату структури 2 Сполуки I наведена на Фіг. 20.
- ПРД високого дозволу поліморфу фумарату структури 2 Сполуки I наведена на Фіг. 21.
- Фотографія оптичної мікроскопії поліморфу фумарату структури 2 Сполуки I приведена на Фіг. 22.
- Запис ТГА / ДСК при 10 °C / хв поліморфу фумарату структури 2 Сполуки I наведена на Фіг. 23.
- Криві ГСП при 25 °C поліморфу фумарату структури 2 Сполуки I наведені на Фіг. 24 і 25.
- ПРД поліморфу фумарату структури 2 Сполуки I після ГСП-дослідження показана на Фіг. 18.
- [00116] У Таблиці 9 наведено зведені характеристики поліморфу фумарату структури 2 Сполуки I.

Таблиця 9

Зведені характеристики фумарату структури 2 Сполуки I

Експеримент	Зауваження
¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО, d6)	¹ H ЯМР-спектр збігався з фумаратною моносіллю.
Чистота за РХВР	Область 97,5 % - виміряні 3 основних домішки в областях 1,74; 0,33 і 0,10 %.
Стабільність за ПРД (40 °C / 75 % відн. вол.)	ПРД фумарату структури 2 показала хорошу кристалічність, і ніяких змін не спостерігалось після 2 тижнів зберігання при 40 °C / 75 % відн. вол.
Чистота за РХВР після встановлення рівноваги (40 °C / 75 % відн. вол.)	Матеріал дає подвійне променезаломлення в поляризованому світлі; частинки мають голчасту морфологію.
Оптична мікроскопія	Втрати маси не зареєстровані при ТГА до дисоціації солі приблизно при 200 °C. Розплавлення було зареєстровано при 240 °C (початок) при ДСК.
ТГА/ДСК на швидкості 10 °C/хв	Явище гідратації не спостерігалось, і ізотерми показали різницю в 0,5 мас. % між 0 і 90 % відносної вологості. Зміни в картині ПРД (фумарат структури 2) після експерименту виявлені не були.
Іонна хроматографія	0,95 екв. фумарової кислоти
Термодинамічна стабільність у воді	0,029 мг/мл, кінцевий pH=3,80

Приклад 6: Приготування і визначення характеристик бесілатної солі 14-метил-20-окса-5,7,14,27-тетраазатетрацикло-[19.3.1.12,6.18,12] гептакоза-1(25),2,4,6,8,10,12(26), 16,21,23-декаена (Сполука I)

- [00117] Вільну основу Сполуки I (100 мг, 0,268 ммоль) розчинили при 50 °C в 15 об'ємах ТГФ. Після гомогенізації розчин обробили 1 екв. бензолсульфонової кислоти (0,268 мл 1-молярного розчину в ТГФ). Реакційну суміш потім піддали циклам дозрівання від кімнатної температури до 50 °C (8 часових циклів) протягом 12 годин. Одержану тверду речовину відфільтрували під вакуумом і висушили при кімнатній температурі, отримавши 53 мг продукту. ПРД-аналіз показав, що продукт є сумішшю бесілат структури 1 та форми 1 вільної основи Сполуки I.

[00118] При заміні розчинника на МЕК і використанні 2 еквівалентів бензолсульфонові кислоти з наступним дозріванням реакційної суміші при кімнатній температурі також був отриманий продукт, що представляє собою суміш бесилат структури 1 та форми 1 вільної основи Сполуки I.

5 [00119] При заміні розчинника на МЕК і використанні 1 еквівалента бензолсульфонові кислоти з подальшими циклами дозрівання від кімнатної температури до 50 °C (8 часових циклів) протягом 12 годин шляхом гарячої фільтрації при 50 °C був отриманий продукт - бесилат структури 1. Після охолодження до кімнатної температури, фільтрації та сушіння був отриманий продукт, що представляє собою суміш бесилат структури 1 та форми 1 вільної основи Сполуки I.

10 ПРД поліморфа бесилат структури 1 Сполуки I і форми 1 вільної основи поки-зана на Фіг. 27.

ПРД поліморфу бесилат структури 1 Сполуки I, отриманого гарячою фільтрацією, і суміші поліморфу бесилат структури 1 Сполуки I і форми 1 вільної основи, отриманої фільтрацією при кімнатній температурі, показана на Фіг. 28.

15 Приклад 7: Скринінг поліморфу на фумаратні і цитратні солі 14-метил-20-окса-5,7,14,27-тетраазатетрацикло-[19.3.1.12,6.18,12] гептакоза-1(25),2,4,6,8,10,12(26), 16,21,23-декаена (Сполука I)

[00120] Початковий скринінг на поліморфізм був виконаний на фумаратні і цитратні солі з використанням 10 звичайних органічних розчинників Класів II і III (з додаванням і без додавання води) плюс чиста вода. 20-25 мг солі (фумарат структури 2 або цитрат структури 1) відважили в пробірку ємністю 2 см³ і додали 20 об'ємів прийнятного розчинника. Проби піддали послідовності циклів нагріву / охолодження (кімнатна температура - 50 °C, 8 часових циклів). Через 3 доби проби відфільтрували і характеристики твердих речовин проаналізували за допомогою ПРД. Результати для фумарату структури 2 представлені в Таблиці 10 і результати для цитрату структури 1 представлені в Табл-обличчі 11.

Таблиця 10

Скринінг поліморфу для фумарату структури 2

Розчинник	Характеристики за ПРД	
	без води	з водою (5 % за об'ємом)
ДКМ	Фумарат структури 2	Фумарат структури 2
Толуол	Фумарат структури 2	Фумарат структури 1
Етилацетат	Фумарат структури 2	Фумарат структури 1
ІПА	Фумарат структури 2	Фумарат структури 2
ТГФ	Фумарат структури 2	Фумарат структури 2
Ацетон	Фумарат структури 2	Фумарат структури 2
Етанол	Фумарат структури 2	Фумарат структури 2
Ацетонітрил	Фумарат структури 2	Фумарат структури 2
ТБМЕ	Фумарат структури 2	Фумарат структури 1
Нитрометан	Фумарат структури 2	Фумарат структури 2
Вода	Фумарат структури 1	Не застосовується

Таблиця 11

Скринінг поліморфу для цитрату структури 1

Розчинник	Характеристики за ПРД	
	без води	з водою (5 % за об'ємом)
ДКМ	Цитрат структури 1	Цитрат структури 3
Толуол	Цитрат структури 1	Цитрат структури 2
Етилацетат	Цитрат структури 1	Цитрат структури 2
ІПА	Цитрат структури 1	Цитрат структури 1
ТГФ	Цитрат структури 1	Цитрат структури 2
Ацетон	Цитрат структури 1	Цитрат структури 1
Етанол	Цитрат структури 1	Цитрат структури 1
Ацетонітрил	Цитрат структури 1	Цитрат структури 2
ТБМЕ	Цитрат структури 1	Цитрат структури 2
Нитрометан	Цитрат структури 1	Цитрат структури 2
Вода	Цитрат структури 2	Не застосовується

[00121] Перетворення фумарату структури 2 і цитрату структури 1 після 3 діб дозрівання у висушених розчинниках не спостерігали.

[00122] Фумарат структури 2 перетворився в фумарат структури 1 після 3 діб дозрівання у воді, толуолі:воді, етилацетаті:воді і ТБМЕ:воді. Фумарат структури 1 був раніше детектований під час скринінгу на солі в солі, що утворилася в суміші вода:етанол. Характеристики цієї солі були частково отримані шляхом ТГА-ДСК (див. Фіг. 29) і ^1H ЯМР (див. Фіг. 30) і можуть бути гідрованою фумаратною моносоллю. Втрата маси 10,9 %, яка спостерігається при ТГА, може відповідати 3,3 молям води для фумаратної моносолі. На Фіг. 31 показані дані ПРД, отримані під час скринінгу поліморфу фумаратної солі.

[00123] Цитрат структури 1 перетворився на цитрат структури 2 після 3 діб дозрівання у воді, толуолі:воді, етилацетаті:воді, ТГФ:воді, ацетонітрилі:воді, ТБМЕ:воді і нітروметані:воді. Цитрат структури 2 також був раніше детектований як суміш з Формою 1 вільної основи під час основного скринінгу на солі суміші вода:етанол. Крім того, цитрат структури 1 трансформувався в нову тверду фазу (цитрат структури 3) після суспендування в ДКМ:воді (95:5 за об'ємом). На Фіг. 32 показані дані ПРД, отримані під час скринінгу поліморфу цитратної солі.

Порядок препаративного синтезу фумарату структури 1

[00124] Вільну основу Сполуки I (200 мг) розчинили в 50:50 за об'ємом води:етанолу (10 мл) при 60 °C з перемішуванням в конічній колбі ємністю 25 мл. Після повного розчинення фумарову кислоту (1,128 мл 0,5-молярного розчину в 50:50 (за об'ємом) метанолу:ТГФ) додавали крапельно до теплого розчину, і реакційна суміш дозрівала в камері дозрівання від кімнатної температури до 50 °C (8 часових циклів) з струшуванням протягом 12 годин. Реакційну суміш відфільтрували під вакуумом і сушили протягом 12 годин при кімнатній температурі, отримавши жовту тверду речовину. Результат ^1H ЯМР представлений на Фіг. 33. ПРД представлена на Фіг. 34. Результат ДСК / ТГА представлений на Фіг. 35. Порівняння кривих ТГА / ДСК для фумарату структур 1 і 2 наведено на Фіг. 36.

Порядок препаративного синтезу цитрату структури 2

[00125] Вільну основу Сполуки I (200 мг) розчинили в 50:50 за об'ємом води:етанолу (10 мл) при 60 °C з перемішуванням в конічній колбі ємністю 25 мл. Після повного розчинення додали затравки кристала цитрату структури 2, після чого лимонну кислоту (0,564 мл 1,0-молярного розчину в ТГФ) додавали крапельно в теплий розчин, і реакційна суміш дозрівала в камері дозрівання від кімнатної температури до 50 °C (8 часових циклів) з струшуванням протягом 12 годин. Реакційну суміш відфільтрували під вакуумом і сушили протягом 12 годин при кімнатній температурі, отримавши жовтувату тверду речовину. ^1H ЯМР представлений на Фіг. 37. ПРД представлена на Фіг. 34. Результат ДСК / ТГА представлений на Фіг. 38. Порівняння кривих ТГА / ДСК для цитрату структур 1 і 2 наведено на Фіг. 36.

Приклад 8: Дослідження стабільності фумаратних і цитратних солей 14-метил-20-окса-5,7,14,27-тетраазатетрацикло-[19.3.1.12,6.18,12] гептакоза-1(25),2,4,6,8,10,12(26), 16,21,23-декаена (Сполука I)

[00126] Мета: порівняти швидкість гідратації фумарату структури 2 щодо цитрату структури 1.

[00127] Середовище для випробувань приготували шляхом розчинення метоцелу (4 г) у воді (196 мл), отримавши 2 % (за масою) розчин. Після перемішування протягом 12 годин, щоб забезпечити отримання гомогенного розчину, додали Tween 80 (800 мг) і воду (600 мл) і цю суміш перемішували ще 12 годин для гомогенізації.

[00128] Для експериментів з концентрацією 1 мг / мл безводний поліморф (30 мг або цитрату структури 1 або фумарату структури 2) помістили в скляну пробірку ємністю 40 мл. Додали випробувальне середовище (30 мл), і кожна проба дозрівала при вказаній температурі і умовах (-20 °C, 4 °C, кімнатна температура з перемішуванням і кімнатна температура без перемішування). Паралельну серію проб приготували шляхом додавання затравки кристала гідратованого поліморфу (цитрату структури 2 або фумарату структури 1). Проби контролювали за допомогою ПРД, щоб визначити швидкість гідратації безводного поліморфу.

[00129] Для експериментів з концентрацією 10 мг / мл безводний поліморф (50 мг цитрату структури 1 або фумарату структури 2) помістили в скляну пробірку ємністю 20 мл. Додали випробувальне середовище (5 мл), і кожна проба дозрівала при вказаній температурі і умовах (-20 °C, 4 °C, кімнатна температура з перемішуванням і кімнатна температура без перемішування). Паралельну серію проб приготували шляхом додавання затравки кристала гідратованого поліморфу (цитрату структури 2 або фумарату структури 1). Проби контролювали за допомогою ПРД, щоб визначити швидкість гідратації безводного поліморфу.

[00130] Результати дослідження стабільності представлені в Таблиці 12 і вказують на те, що кінетика гідратації цитратної солі повільніша ніж фумаратної солі. Внесення затравки і

перемішування є двома параметрами, які підвищують кінетику перетворень, де введення затравки зменшує час утворення ядра, і перемішування пришвидшує постійне явище розчинення - повторної кристалізації.

Таблиця 12 - Тимчасові точки (в годинах), коли спостерігалось перетворення

5

			-20°C	4°C	20-25°C (без перемішування)	20-25°C (з перемішуванням)
TG02 Фумаратна сіль	P2	1 мг/мл	120	120	48	24
		10 мг/мл	Без перетворення	Без перетворення	120	48
	P2 + затравка для P1	1 мг/мл	24	6	48	24
		10 мг/мл	Без перетворення	24	24	24
TG02 Цитратна сіль	P1	1 мг/мл	Без перетворення	Без перетворення	Прозорий розчин	120
		10 мг/мл	Без перетворення	Без перетворення	Без перетворення	48
	P2 + затравка для P1	1 мг/мл	Без перетворення	120	120	24
		10 мг/мл	Без перетворення	Без перетворення	Без перетворення	120

Приклад 9: Приготування форми 1 14-метил-20-окса-5,7,14,27-тетраазатетрацикло-[19.3.1.12,6.18,12]гептакоза-1(25),2,4,6,8,10,12(26), 16,21,23-декаена цитрату

10

[00131] Фармацевтичну композицію, що містить 100 мг активного інгредієнта в одній капсулі, приготували згідно формули і процесу, описаних нижче.

[00132] Інгредієнти змішали в сухому вигляді до однорідного стану, і композицію розподілили по твердим желатиновим капсулах, використовуючи напівавтоматичний наповнювач капсул Minicaps 100.

15

Інгредієнт	% за масою	мг/капсула	г/партія
Форма 1 14-метил-20-окса-5,7,14,27-тетраазатетрацикло-[19.3.1.12,6.18,12]гептакоза-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-декаен цитрату	40,00	100,00	2320,00
Моногідрат лактози, NF (316 Fast Flo)	49,25	123,13	2856,50
Кроскармелоз натрій, NF (AcDiSol)	10,00	25,00	580,00
Стеарат магнію, NF (рослинний сорт MF-2-V)	0,75	1,88	43,50
ВСЬОГО:	100,00	250,00	5800,00
Капсульні оболонки розміром 1 з твердого желатину	23 200 капсул		

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

- Кристалічний цитрат структури 1 14-метил-20-окса-5,7,14,27-тетраазатетрацикло-[19.3.1.12,6.18,12]гептакоза-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-декаєну, який **відрізняється** тим, що має порошкову рентгенівську дифрактограму, що має відображення при $2\theta=21,5^\circ$ і температуру плавлення 191°C , яка визначена диференційною скануючою калориметрією.
- Кристалічний цитрат структури 1 14-метил-20-окса-5,7,14,27-тетраазатетрацикло-[19.3.1.12,6.18,12]гептакоза-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-декаєну за п. 1, який **відрізняється** тим, що має порошкову рентгенівську дифрактограму, що має відображення при $2\theta=21,5^\circ$ і $15,0^\circ$.
- Кристалічний цитрат структури 1 14-метил-20-окса-5,7,14,27-тетраазатетрацикло-[19.3.1.12,6.18,12]гептакоза-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-декаєну за п. 1, який **відрізняється** тим, що має порошкову рентгенівську дифрактограму, що має відображення при $2\theta=21,5^\circ$, $19,8^\circ$ і $15,0^\circ$.

4. Кристалічний цитрат структури 1 14-метил-20-окса-5,7,14,27-тетраазатетрацикло-[19.3.1.12,6.18,12]гептакоза-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-декаєну за п. 1, який **відрізняється** тим, що має порошкову рентгенівську дифрактограму, яка представлена на Фіг. 13.

5. Кристалічний фумарат структури 2 14-метил-20-окса-5,7,14,27-тетраазатетрацикло-[19.3.1.12,6.18,12]гептакоза-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-декаєну, який **відрізняється** тим, що має порошкову рентгенівську дифрактограму, що має відображення при $2\theta = 25,8^\circ$ і температуру плавлення 240°C , яка визначена диференційною скануючою калориметрією.

6. Кристалічний фумарат структури 2 14-метил-20-окса-5,7,14,27-тетраазатетрацикло-[19.3.1.12,6.18,12]гептакоза-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-декаєну за п. 5, який **відрізняється** тим, що має порошкову рентгенівську дифрактограму, що має відображення при $2\theta = 25,8^\circ$ і $23,8^\circ$.

7. Кристалічний фумарат структури 2 14-метил-20-окса-5,7,14,27-тетраазатетрацикло-[19.3.1.12,6.18,12]гептакоза-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-декаєну за п. 5, який **відрізняється** тим, що має порошкову рентгенівську дифрактограму, що має відображення при $2\theta = 25,8^\circ$, $23,8^\circ$ і $23,0^\circ$.

8. Кристалічний фумарат структури 2 14-метил-20-окса-5,7,14,27-тетраазатетрацикло-[19.3.1.12,6.18,12]гептакоза-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-декаєну за п. 5, який **відрізняється** тим, що має порошкову рентгенівську дифрактограму, яка представлена на Фіг. 21.

9. Фармацевтична композиція, що включає терапевтично ефективну кількість структури 1 кристалічного цитрату 14-метил-20-окса-5,7,14,27-тетраазатетрацикло-[19.3.1.12,6.18,12]гептакоза-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-декаєну за будь-яким з пп. 1-4.

10. Фармацевтична композиція за п. 9, яка по суті не має будь-якої іншої твердофазної форми 14-метил-20-окса-5,7,14,27-тетраазатетрацикло-[19.3.1.12,6.18,12]гептакоза-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-декаєну цитрату.

11. Фармацевтична композиція, що включає терапевтично ефективну кількість структури 2 кристалічного фумарату 14-метил-20-окса-5,7,14,27-тетраазатетрацикло-[19.3.1.12,6.18,12]гептакоза-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-декаєну за будь-яким з пп. 5-8.

12. Фармацевтична композиція за п. 11, яка по суті не має будь-якої іншої твердофазної форми 14-метил-20-окса-5,7,14,27-тетраазатетрацикло-[19.3.1.12,6.18,12]гептакоза-1(25),2,4,6,8,10,12(26),16,21,23-декаєну фумарату.

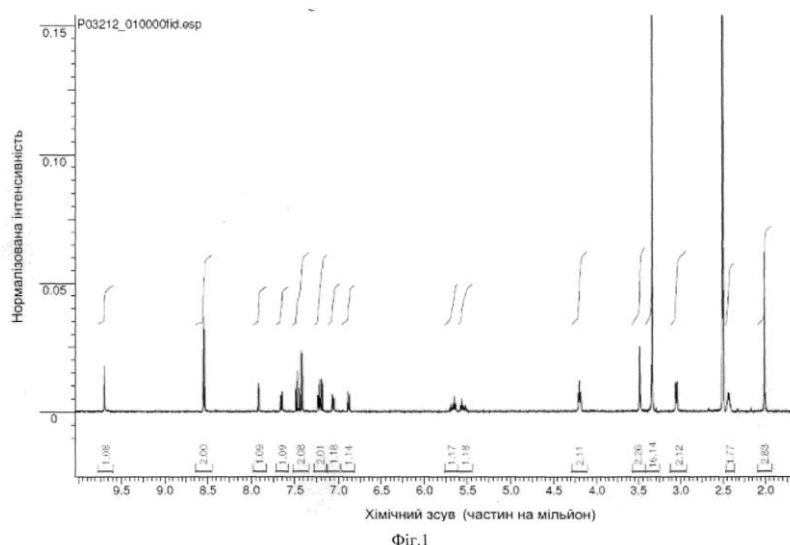
13. Спосіб лікування проліферативного захворювання, що включає введення терапевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції за будь-яким з пунктів 9-12.

14. Спосіб за п. 13, який **відрізняється** тим, що проліферативним захворюванням є рак.

15. Спосіб за п. 14, який **відрізняється** тим, що рак є гематологічним або мієлопроліферативним.

16. Спосіб за п. 14, який **відрізняється** тим, що рак є твердою пухлиною.

17. Спосіб за п. 14, який **відрізняється** тим, що рак характеризується підвищеними сигналами Flt3, CDK або JAK.



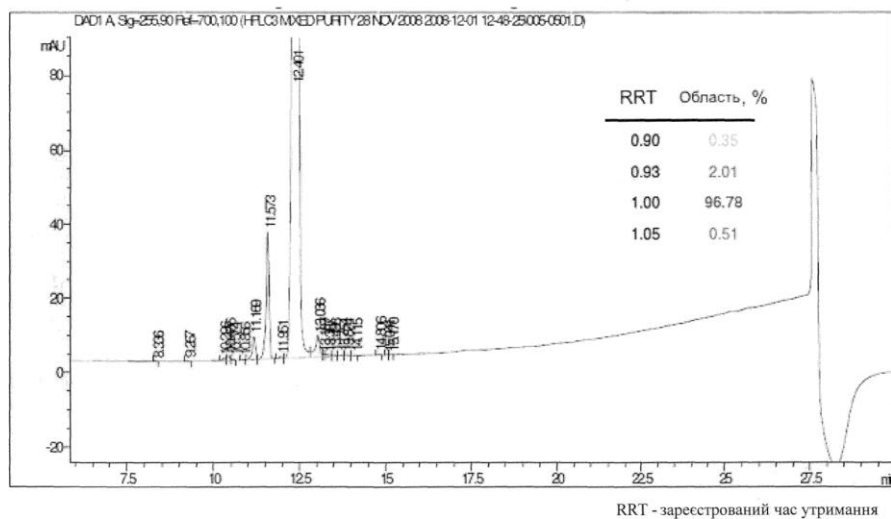


Fig.2

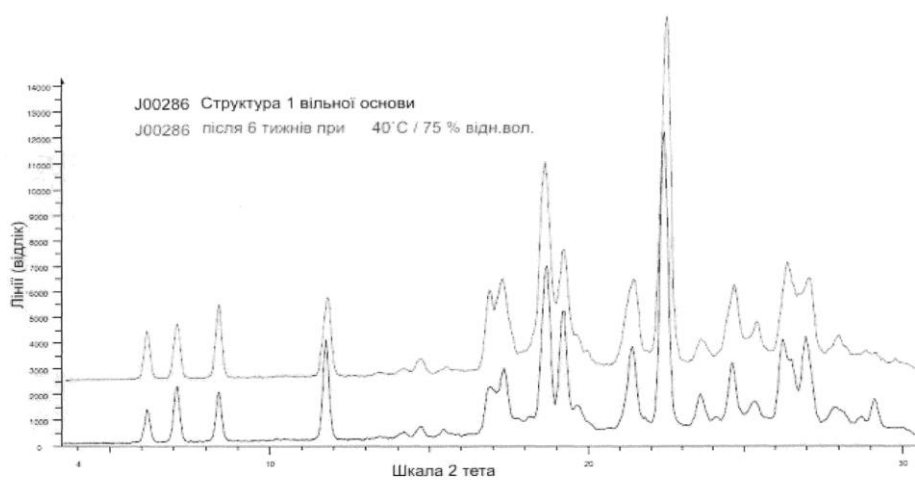


Fig.3

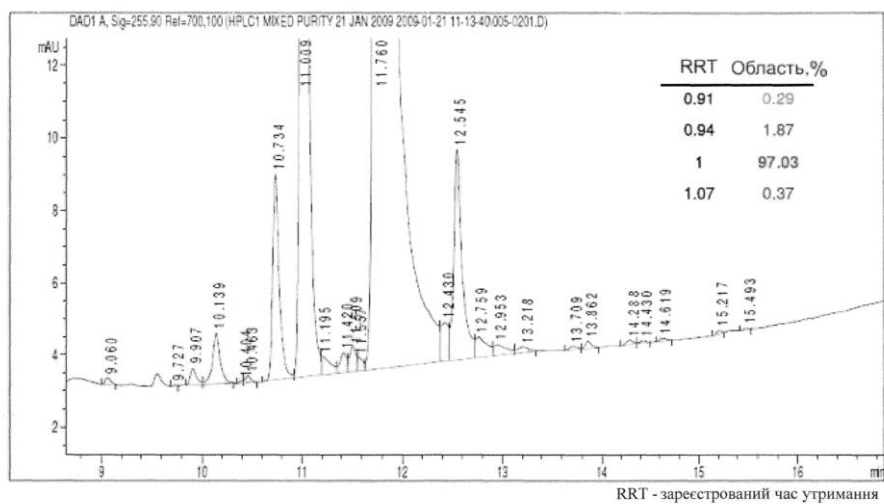
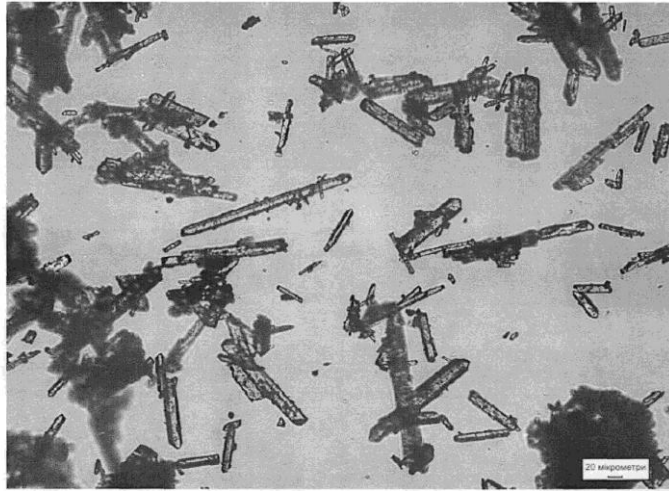
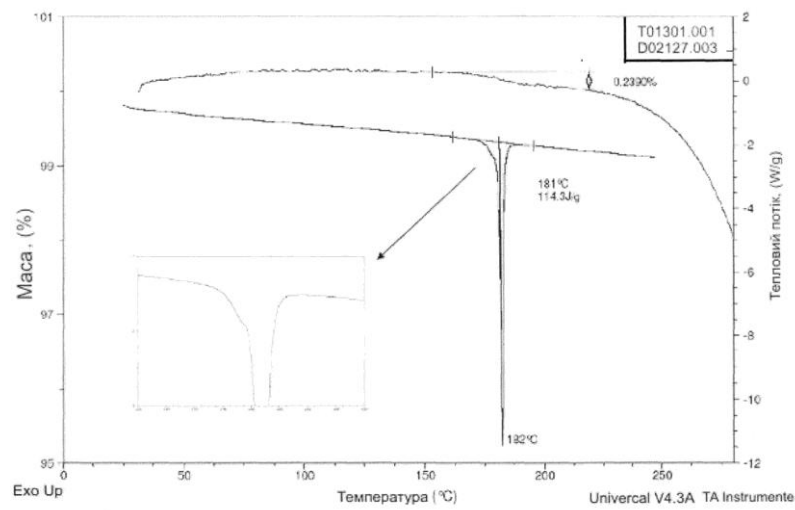


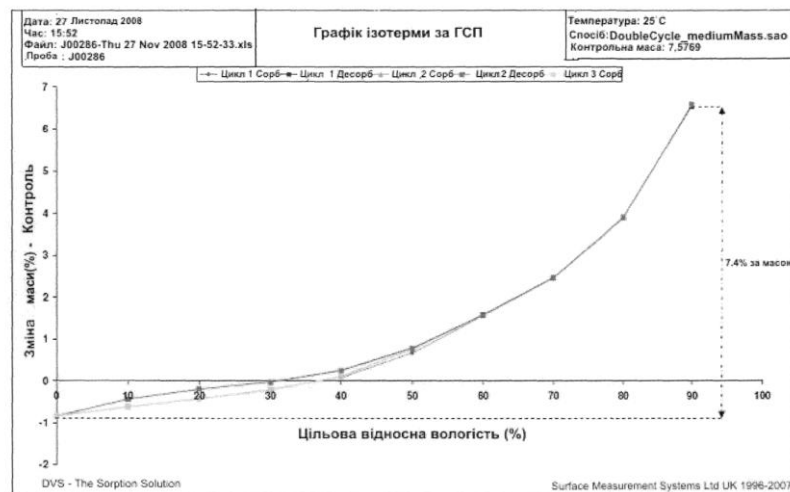
Fig.4



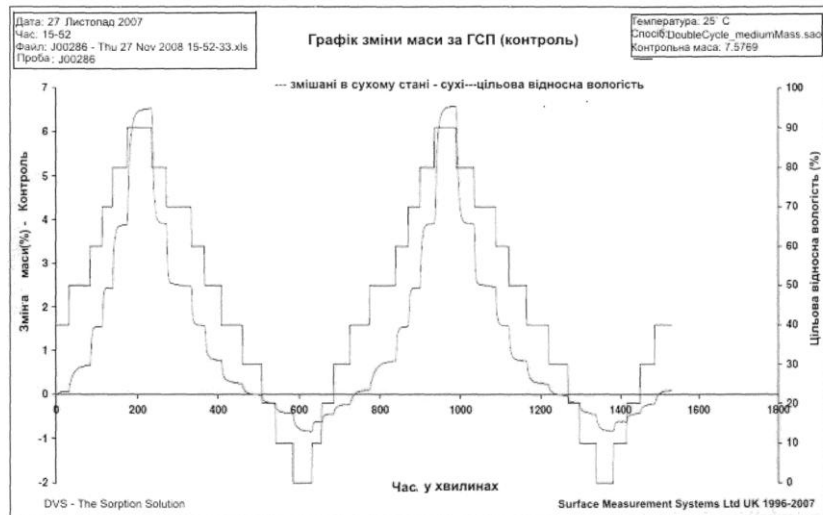
Фіг.5



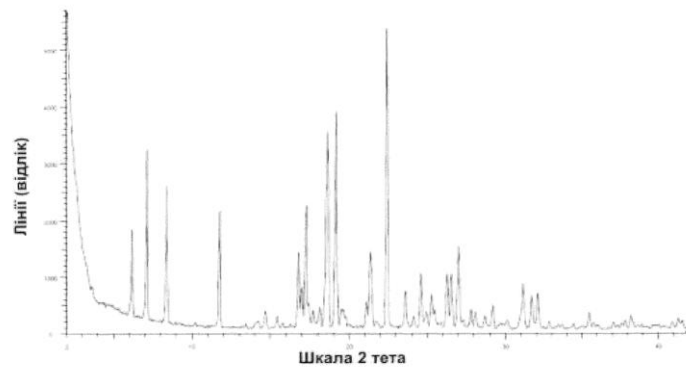
Фіг.6



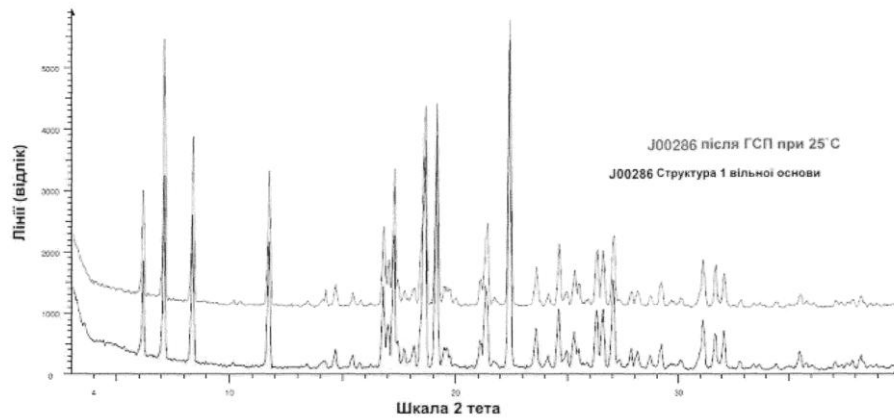
Фіг.7



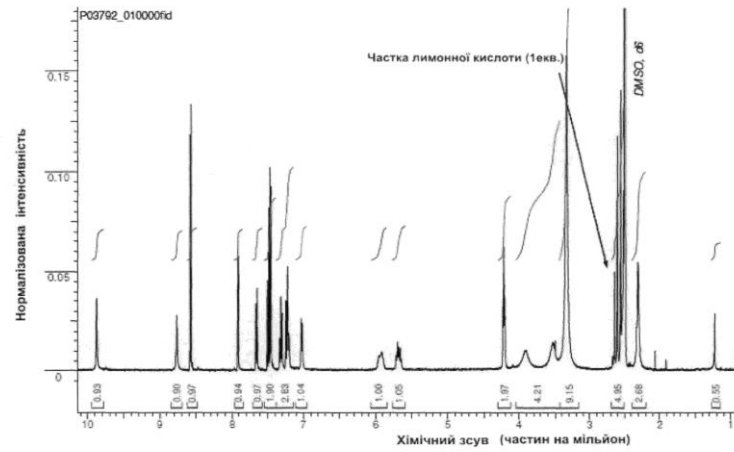
Фіг.8



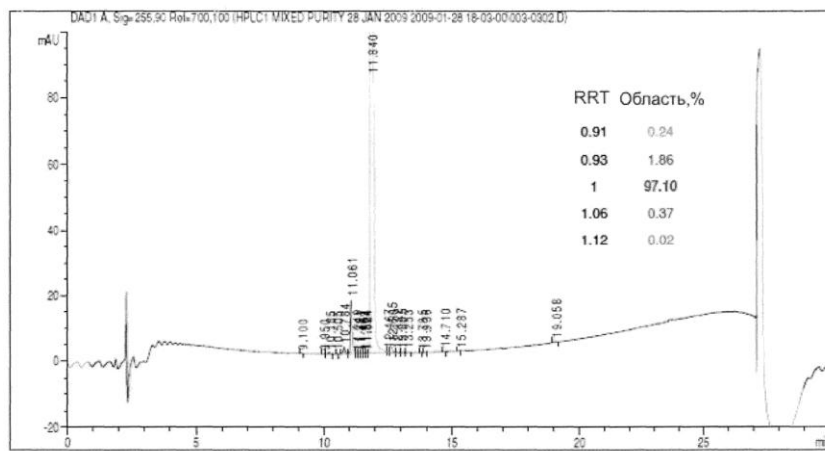
Фіг.9

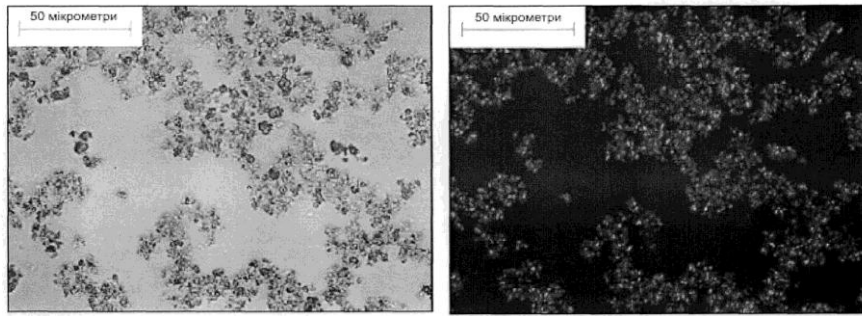


Фіг.10

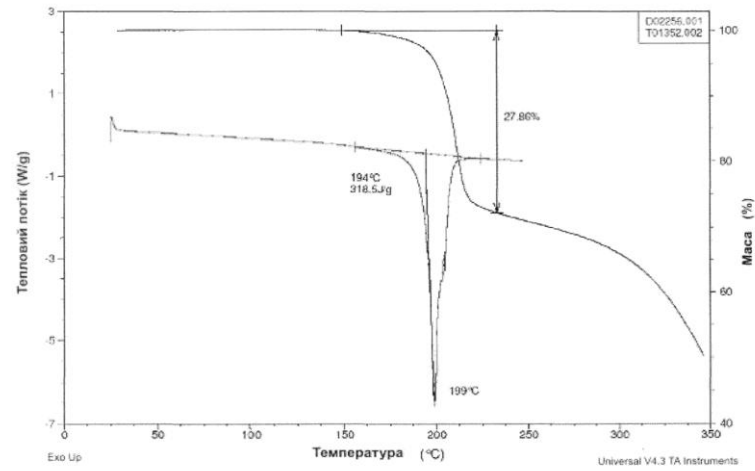


Фіг.11

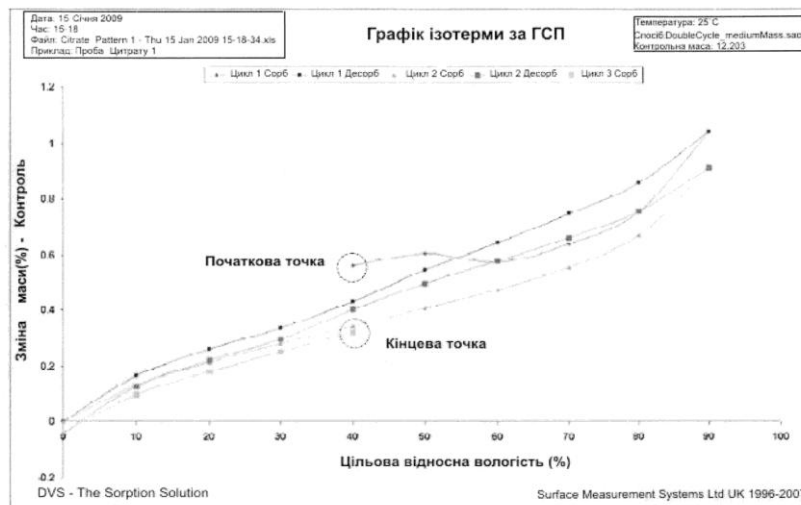




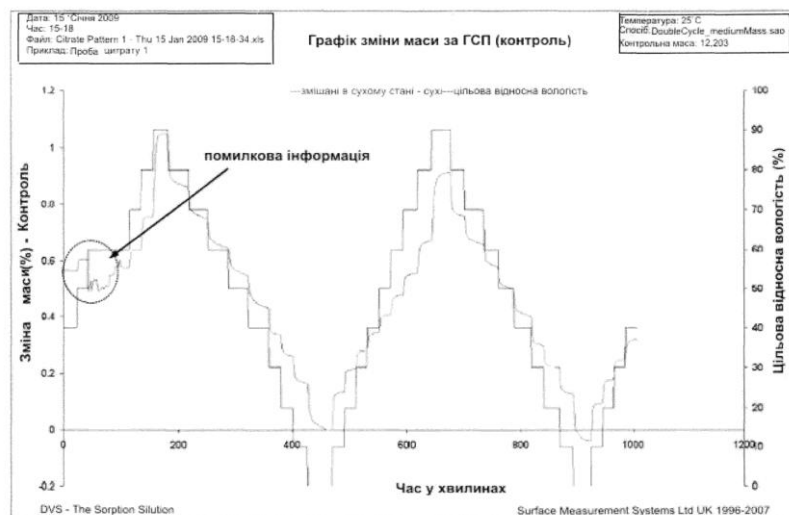
Фіг.14



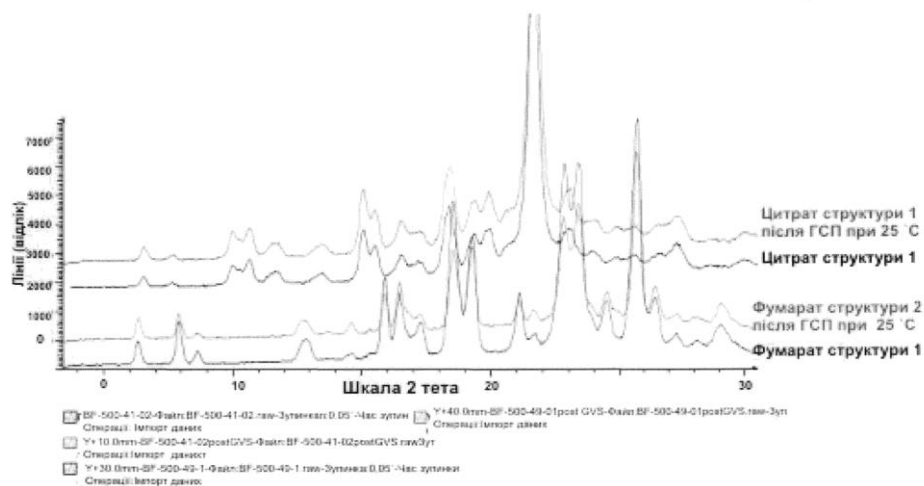
Фіг.15



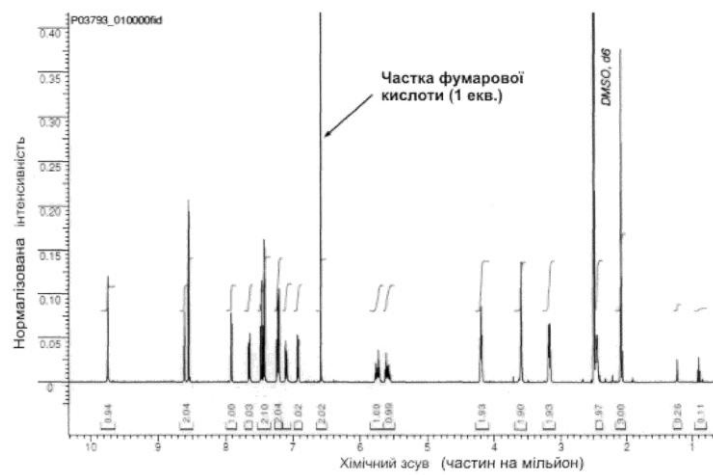
Фіг.16



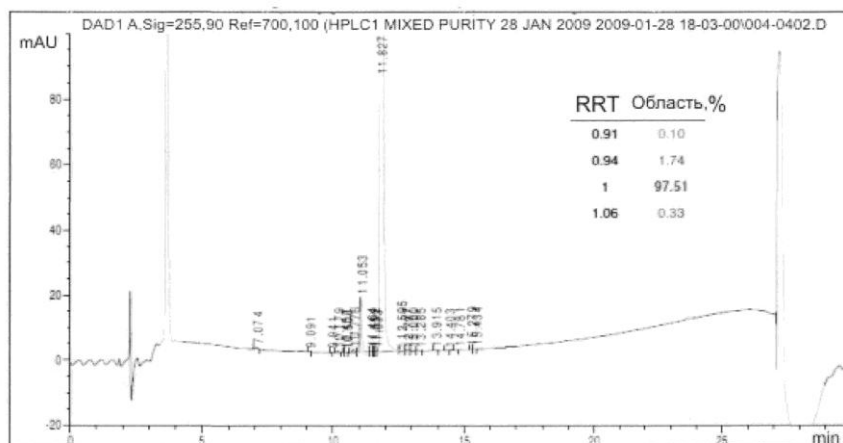
Фиг.17



Фиг.18



Фиг.19



RRT - зареєстрований час утримання

Fig.20

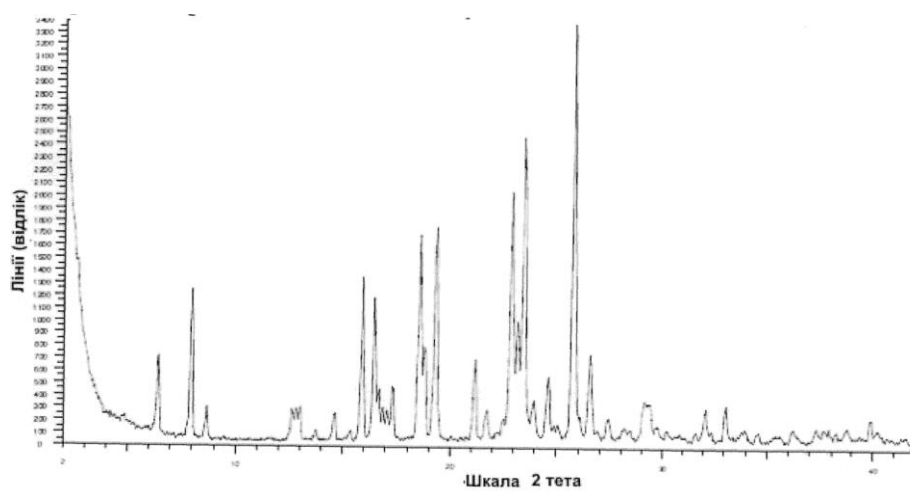


Fig.21

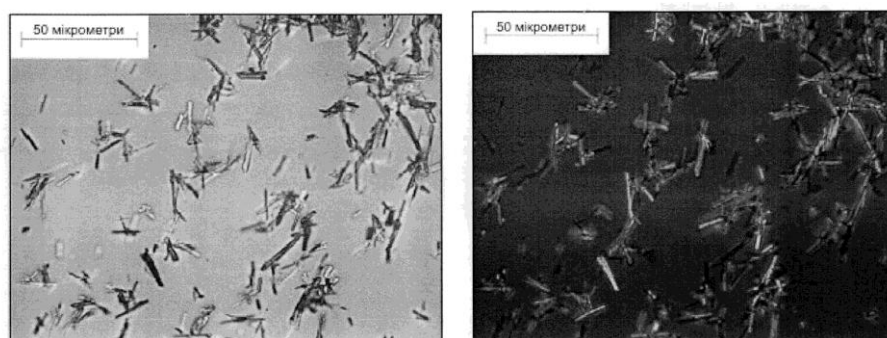
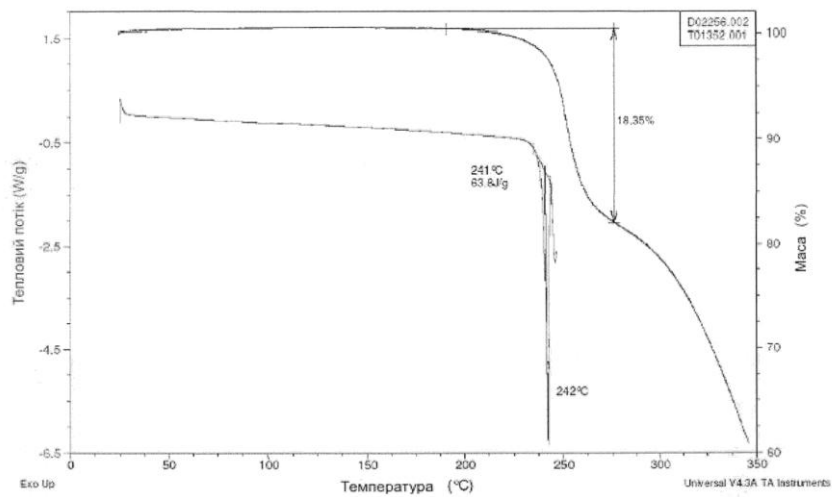
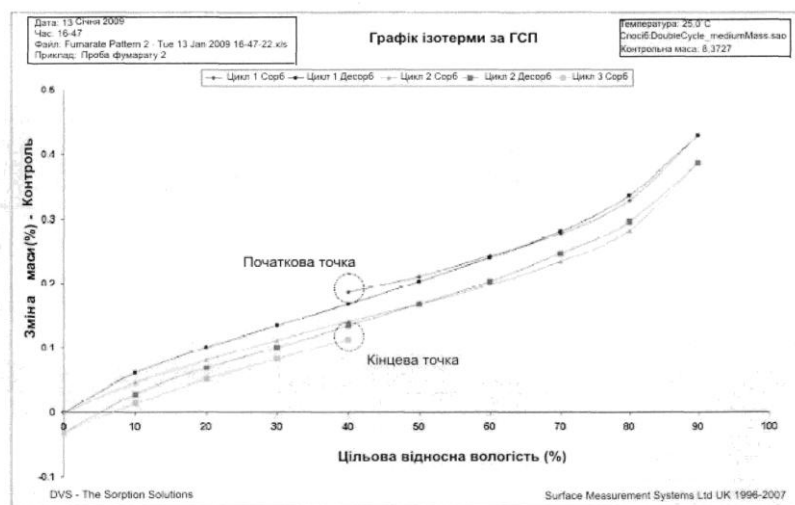


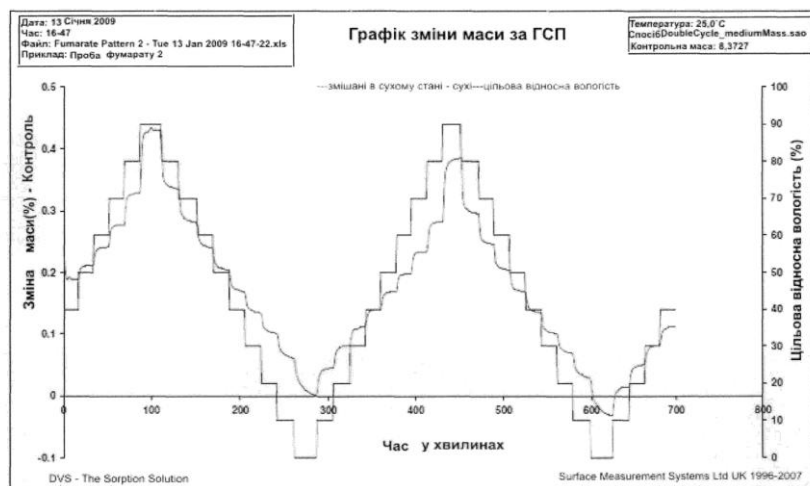
Fig. 22



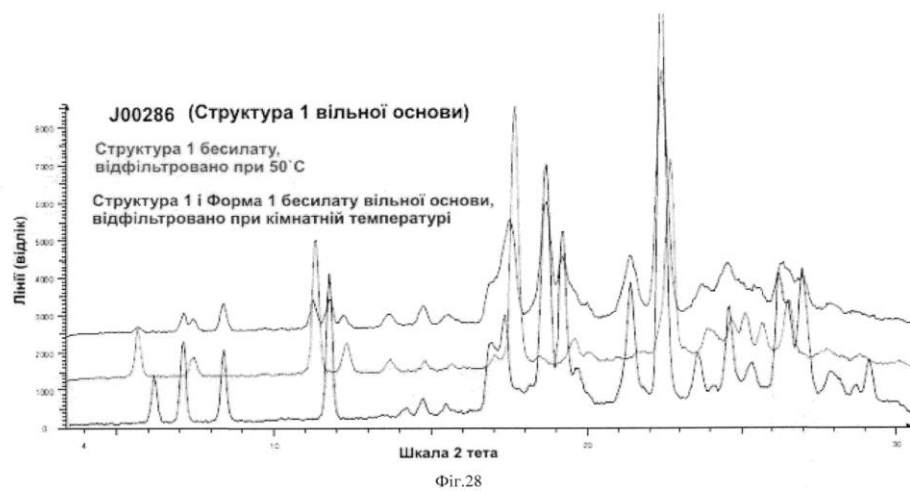
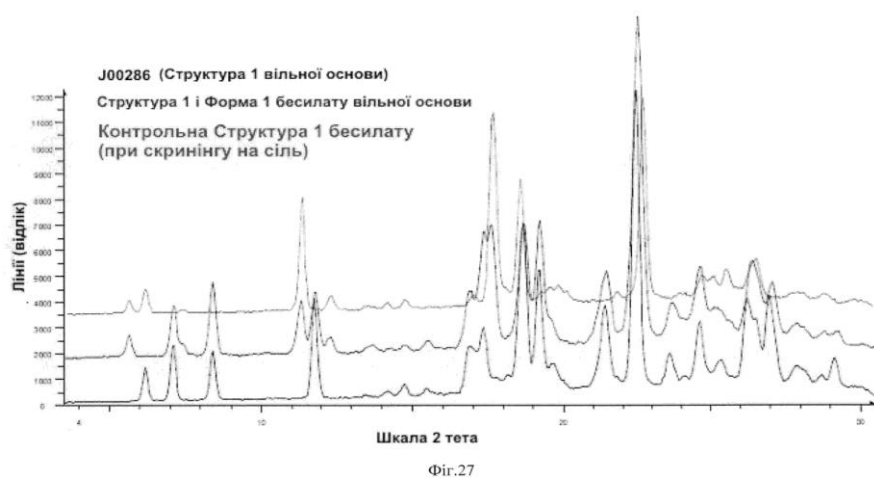
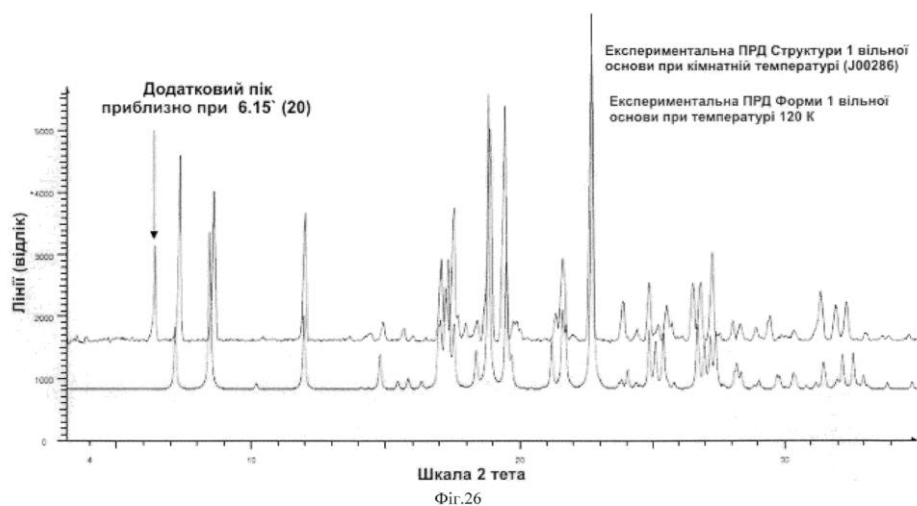
Фіг.23



Фіг.24



Фіг.25



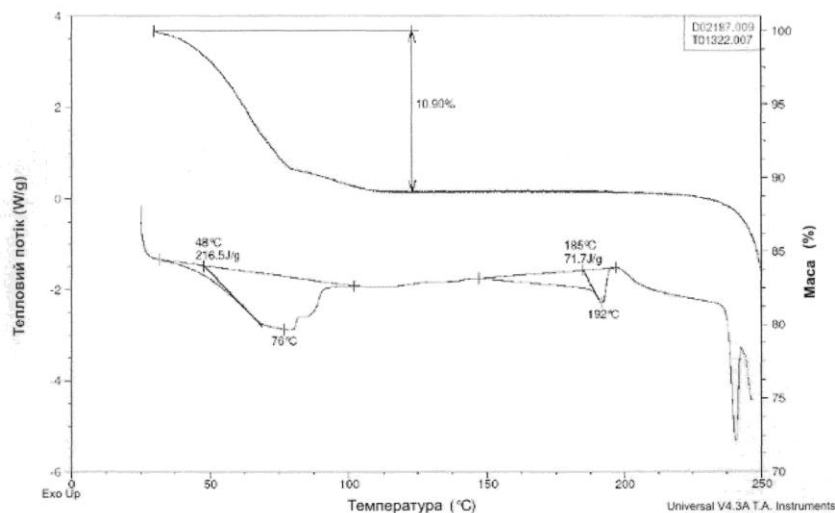


Fig.29

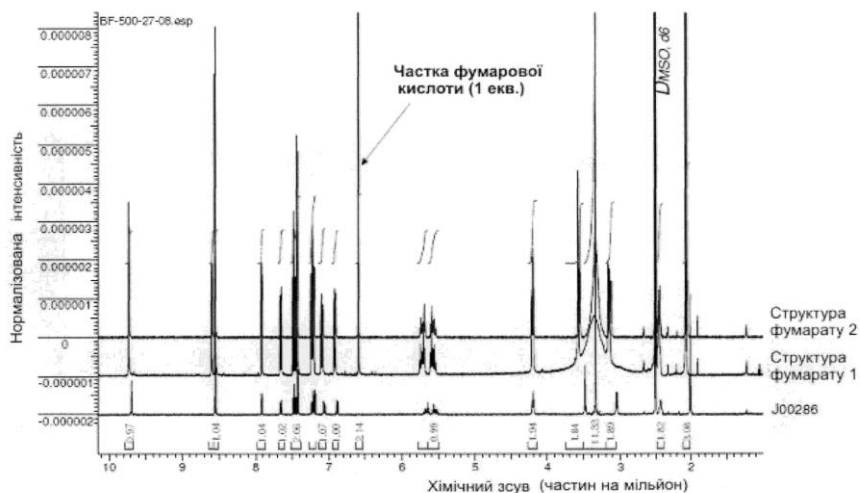


Fig.30

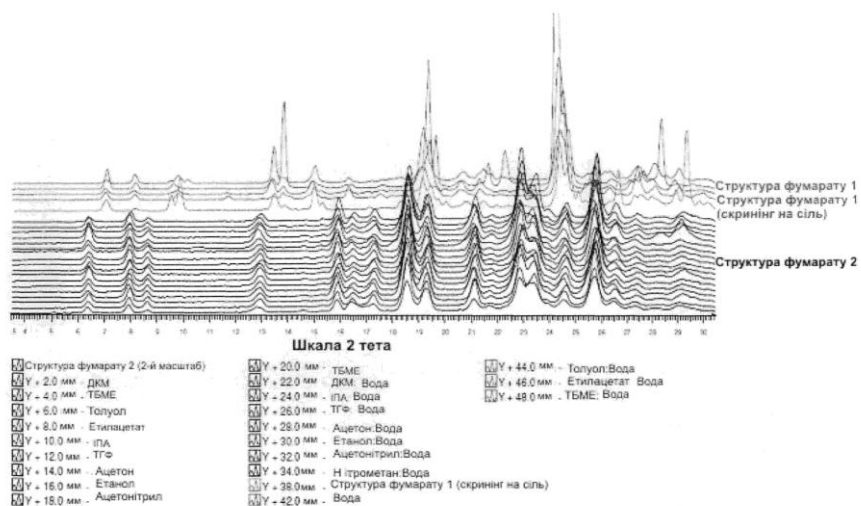
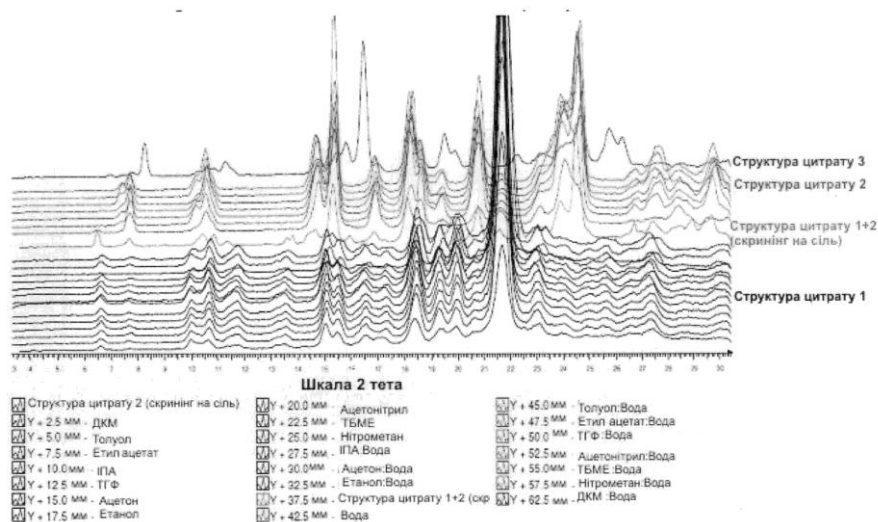
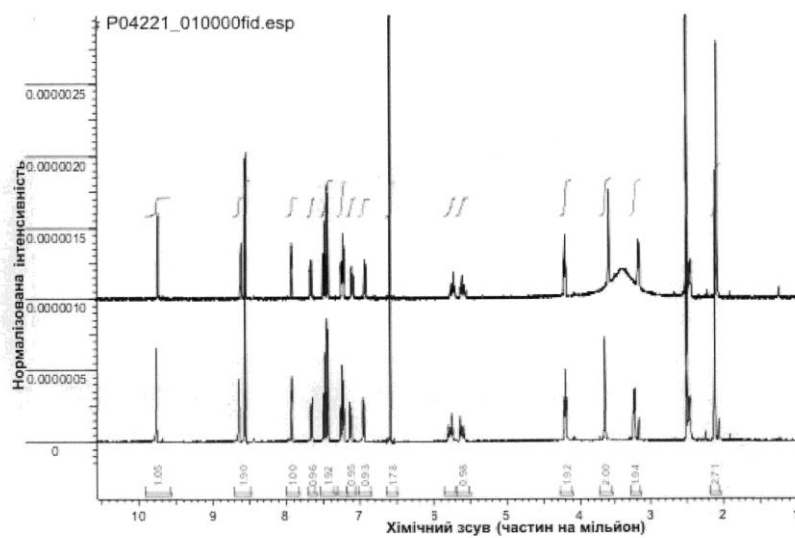


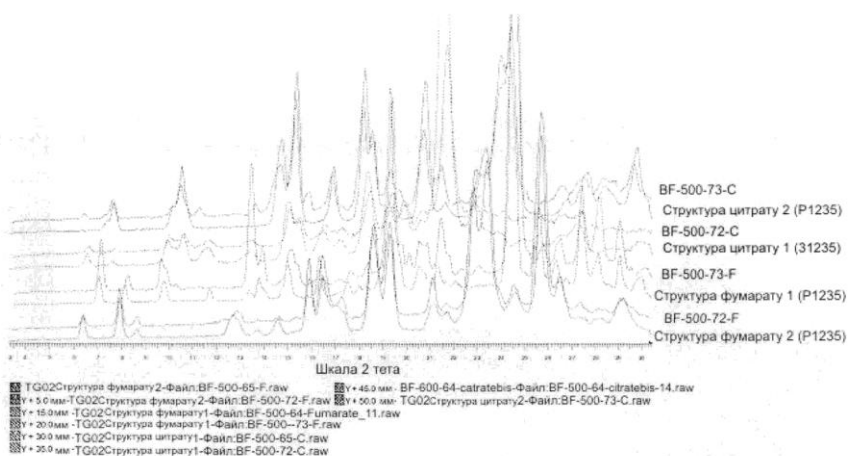
Fig.31



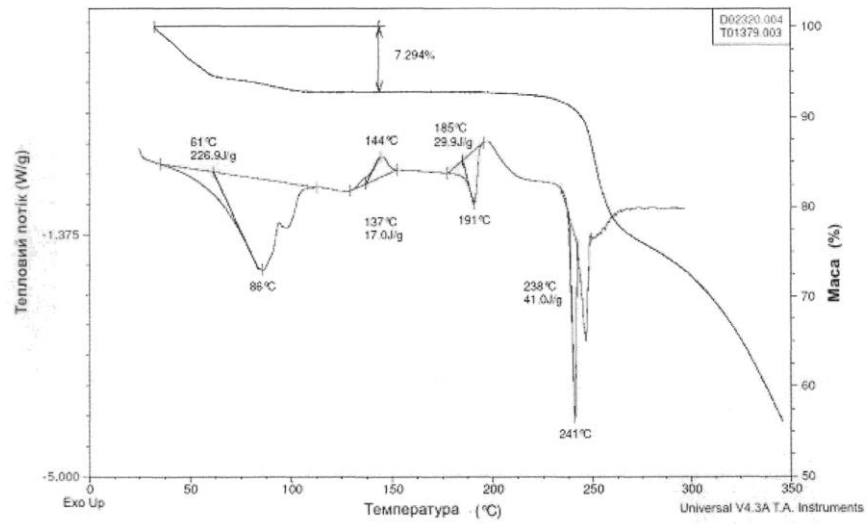
Фіг.32



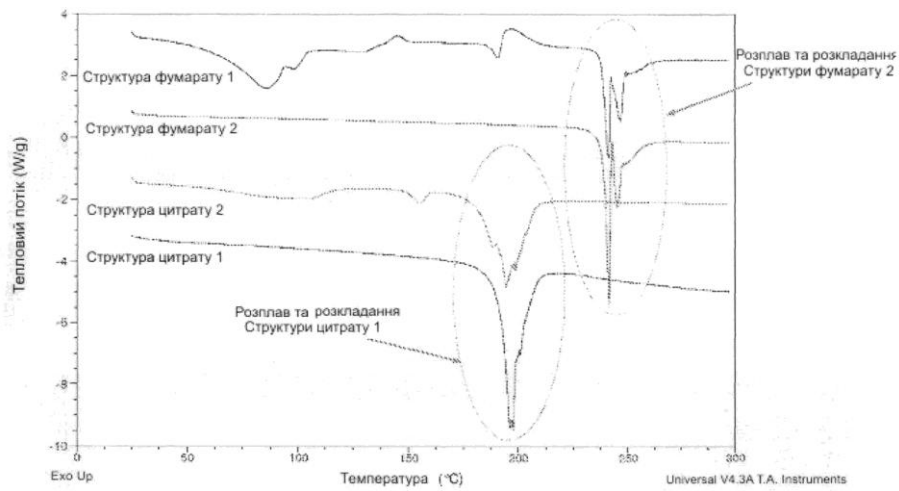
Фіг.33



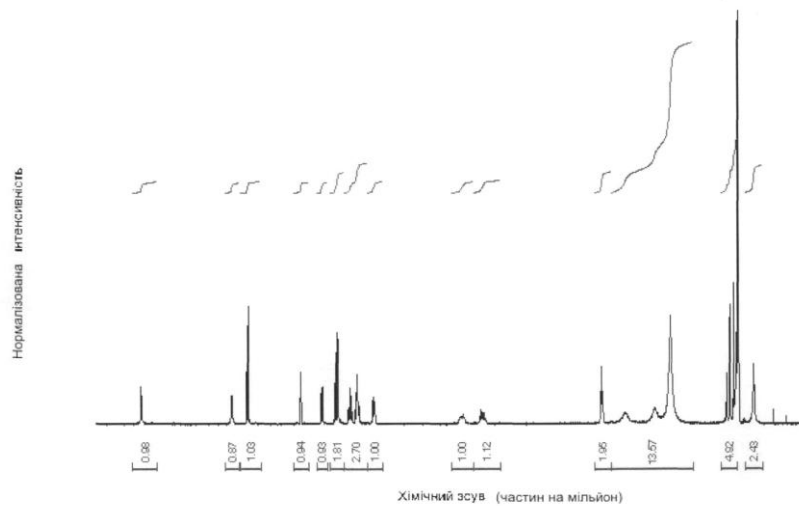
Фіг.34



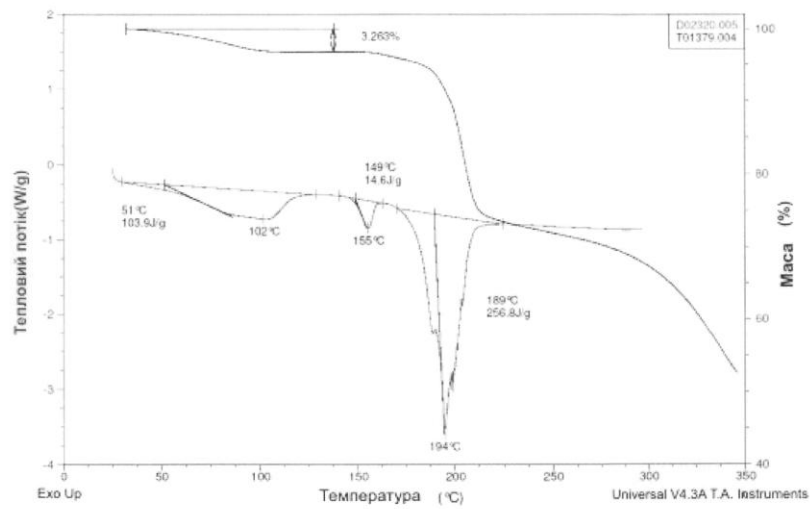
Фіг.35



Фіг.36



Фіг.37



Фіг.38

Комп'ютерна верстка Л. Бурлак

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601