

R U 2 7 3 0 5 0 6 C 2

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



(19)

RU

(11)

2 730 506⁽¹³⁾ C2

(51) МПК
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
C07D 471/04 (2020.05); *A61K 31/437* (2020.05); *A61K 31/444* (2020.05); *A61P 35/00* (2020.05)

(21)(22) Заявка: 2017141035, 05.05.2016

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
05.05.2016

Дата регистрации:
24.08.2020

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
06.05.2015 US 62/157,902

(43) Дата публикации заявки: 06.06.2019 Бюл. № 16

(45) Опубликовано: 24.08.2020 Бюл. № 24

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 06.12.2017

(86) Заявка РСТ:
US 2016/031027 (05.05.2016)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2016/179415 (10.11.2016)

Адрес для переписки:
190000, Санкт-Петербург, БОКС-1125

(72) Автор(ы):

**ИБРАХИМ Прабха Н. (US),
ВАЙЗОР Гэри Конрад (US)**

(73) Патентообладатель(и):

ПЛЕКСКСИКОН ИНК. (US)

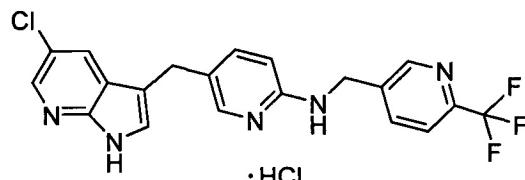
(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: *WO 2008/063888 A2*, 29.05.2008. RU
2389728 C2, 20.05.2010.

(54) ТВЕРДЫЕ ФОРМЫ СОЕДИНЕНИЯ, МОДУЛИРУЮЩЕГО КИНАЗЫ

(57) Реферат:

Изобретение относится к области органической химии, а именно к кристаллической форме С гидрохлоридной соли [5-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-илметил)-пиридин-2-ил]-*(6*-трифторметил-пиридин-3-илметил)-амина (Соединение I), которая характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей пики ($\pm 0,2^\circ$) при 7,3, 16,6, 20,9, 23,3 и 28,2 $^\circ$ 20, определенные на дифрактометре с использованием Cu-K α излучения. Также изобретение относится к способу лечения или профилактики и к применению для лечения или профилактики заболевания, опосредованного протеинкиназой, выбранной из c-fms, c-kit, Flt3

или их комбинаций. Технический результат: получена кристаллическая форма соединения формулы I, обладающая полезными биологическими свойствами. 5 н. и 20 з.п. ф-лы, 23 ил., 11 табл., 4 пр.



I.

R U
2 7 3 0 5 0 6
C 2

R U
2 7 3 0 5 0 6
C 2

RUSSIAN FEDERATION



(19) RU (11) 2 730 506⁽¹³⁾ C2

(51) Int. Cl.
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC
C07D 471/04 (2020.05); *A61K 31/437* (2020.05); *A61K 31/444* (2020.05); *A61P 35/00* (2020.05)

(21)(22) Application: 2017141035, 05.05.2016

(24) Effective date for property rights:
05.05.2016

Registration date:
24.08.2020

Priority:

(30) Convention priority:
06.05.2015 US 62/157,902

(43) Application published: 06.06.2019 Bull. № 16

(45) Date of publication: 24.08.2020 Bull. № 24

(85) Commencement of national phase: 06.12.2017

(86) PCT application:
US 2016/031027 (05.05.2016)

(87) PCT publication:
WO 2016/179415 (10.11.2016)

Mail address:
190000, Sankt-Peterburg, BOKS-1125

(72) Inventor(s):
IBRAKHIM Prabkha N. (US),
VAJZOR Geri Konrad (US)

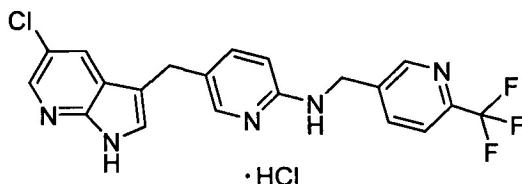
(73) Proprietor(s):
PLEKSNSIKON INK. (US)

(54) SOLID FORMS OF THE COMPOUND MODULATING THE KINASES

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to crystalline form C of hydrochloride salt of [5-(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmethyl)-pyridin-2-yl]-[6-trifluoromethyl-pyridin-3-ylmethyl]-amine (Compound I), which is characterized by an X-ray powder diffraction pattern comprising peaks ($\pm 0.2^\circ$) at 7.3, 16.6, 20.9, 23.3 and 28.2 $^\circ 2\theta$, determined on a diffractometer using Cu-K α radiation. Invention also relates to a method of treating or preventing and to use for treating or preventing a disease mediated by protein kinase, selected from c-fms, c-kit, Flt3 or a combination thereof.



I.

EFFECT: obtaining a crystalline form of the compound of formula I, having useful biological properties.

25 cl, 23 dwg, 11 tbl, 4 ex

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[001] Настоящая заявка испрашивает приоритет в соответствии с параграфом 119(е) раздела 35 Свода законов США на основании предварительной заявки США №62/157,902, поданной 6 мая 2015 года, которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[002] Настоящее изобретение относится в целом к твердым формам Соединения I, имеющего название HCl соли [5-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-илметил)-пиридин-2-ил]-(6-трифторметил-пиридин-3-илметил)-амина, твердой форме его свободного основания, Соединению II, способам получения твердых форм и способам их терапевтического применения.

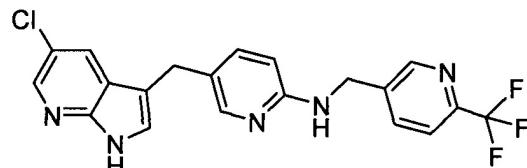
УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[003] Остается необходимость в разработке эффективных лекарственных средств для субъектов, страдающих от или предрасположенных к возникновению заболевания или состояния, опосредованного c-Kit и/или c-Fms и/или Flt3. Подходящие соединения, включая Соединение I и Соединение II, для лечения таких заболеваний и состояний описаны в патенте США №7,893,075, публикации США №2014-0037617 и публикации США №2013-0274259, содержание каждой из которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылок.

[004] Однако, ни одна из конкретных кристаллических форм A-D Соединения I, описанных в настоящей заявке, не была ранее известна. Кроме того, конкретная кристаллическая форма Соединения II, описанная в настоящей заявке, ранее не была известна.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

[005] Настоящее изобретение удовлетворяет эти и другие нужды путем обеспечения твердых форм Соединения I или Соединения II. Согласно настоящему изобретению также предложены кристаллические формы Соединения I или Соединения II.



35 Соединение I

Соединение II

[006] В настоящем изобретении также предложена фармацевтическая композиция, содержащая твердые формы Соединения I или Соединения II. В настоящем изобретении также предложены способы получения твердых форм и способы их применения для лечения заболеваний или состояний, опосредованных c-Kit и/или c-Fms и/или Flt3.

[007] Таким образом, один из вариантов реализации настоящего изобретения относится к твердой форме Соединения I. Другой вариант реализации настоящего изобретения относится к полиморфной форме Соединения I. Другой вариант реализации настоящего изобретения относится к кристаллической форме Соединения I. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения кристаллическая форма

40 Соединения I представляет собой Форму А Соединения I. Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения кристаллическая форма Соединения I представляет собой Форму В Соединения I. Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения кристаллическая форма Соединения I представляет собой Форму С

Соединения I. Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения кристаллическая форма Соединения I представляет собой Форму D Соединения I. Согласно настоящему изобретению также предложена твердая форма Соединения II. Другой вариант реализации настоящего изобретения относится к кристаллической форме Соединения II.

[008] Таким образом, один из вариантов реализации настоящего изобретения относится к кристаллической HCl соли [5-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-илметил)-пиридин-2-ил]-(6-трифторметил-пиридин-3-илметил)-амина (Форма А Соединения I). Форма А Соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей следующие пики ($\pm 0,2^\circ$): при 7,1, 22,9 и 27,6 $^2\theta$, определенные на дифрактометре с использованием Cu-К α излучения.

[009] Другой вариант реализации настоящего изобретения относится к кристаллической HCl соли [5-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-илметил)-пиридин-2-ил]-(6-трифторметил-пиридин-3-илметил)-амина (Форма В Соединения I). Форма В Соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей следующие пики ($\pm 0,2^\circ$): при 6,6, 23,2 и 28,1 $^2\theta$, определенные на дифрактометре с использованием Cu-К α излучения.

[0010] Другой вариант реализации настоящего изобретения относится к кристаллической HCl соли [5-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-илметил)-пиридин-2-ил]-(6-трифторметил-пиридин-3-илметил)-амина (Форма С Соединения I). Форма С Соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей следующие пики ($\pm 0,2^\circ$): при 7,3, 23,3 и 28,2 $^2\theta$, определенные на дифрактометре с использованием Cu-К α излучения.

[0011] Другой вариант реализации настоящего изобретения относится к кристаллическому метанольному сольвату HCl соли [5-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-илметил)-пиридин-2-ил]-(6-трифторметил-пиридин-3-илметил)-амина (Форма D Соединения I). Форма D Соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей следующие пики ($\pm 0,2^\circ$): при 6,9, 20,9 и 26,7 $^2\theta$, определенные на дифрактометре с использованием Cu-К α излучения.

[0012] Другой вариант реализации настоящего изобретения относится к кристаллическому [5-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-илметил)-пиридин-2-ил]-(6-трифторметил-пиридин-3-илметил)-амину (Соединение II). Соединение II характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей следующие пики ($\pm 0,2^\circ$): при 10,9, 19,7 и 26,4 $^2\theta$, определенные на дифрактометре с использованием Cu-К α излучения.

[0013] Один вариант реализации настоящего изобретения представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую соединение, выбранное из группы, включающей Форму А Соединения I, Форму В Соединения I, Форму С Соединения I и Форму D Соединения I, кристаллическое Соединение II и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

[0014] Другой вариант реализации настоящего изобретения относится к способу лечения субъекта, страдающего от или имеющего риск заболевания или состояния, опосредованного протеинкиназой, выбранной из c-Fms, c-Kit, Flt3 или их комбинаций и/или макрофагами или микроглией, включающему введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества Формы А Соединения I, Формы В Соединения I, Формы С Соединения I, Формы D Соединения I или кристаллического Соединения II.

[0015] Другой вариант реализации настоящего изобретения относится к способу

лечения субъекта, страдающего от или имеющего риск заболевания или состояния, опосредованного протеинкиназой, выбранной из c-Fms, c-Kit, Flt3 или их комбинаций и/или макрофагами или микроглией, включающему введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества Формы А Соединения I, Формы В Соединения I, Формы С Соединения I, Формы D Соединения I или кристаллического Соединения II и фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества.

[0016] Другой вариант реализации настоящего изобретения относится к способу лечения субъекта, страдающего от или имеющего риск теносиновиальной гигантоклеточной опухоли (ТСГКО), включающему введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества Формы А Соединения I, Формы В Соединения I, Формы С Соединения I, Формы D Соединения I или кристаллического Соединения II.

[0017] Другой вариант реализации настоящего изобретения относится к способу лечения субъекта, страдающего от или имеющего риск пигментного виллезонодулярного синовита (ПВНС), включающему введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества Формы А Соединения I, Формы В Соединения I, Формы С Соединения I, Формы D Соединения I, кристаллического Соединения II или их композиции.

[0018] Другой вариант реализации настоящего изобретения относится к способу лечения субъекта, страдающего от или имеющего риск злокачественной опухоли оболочек периферических нервов (МРМ8Т), включающему введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества Формы А Соединения I, Формы В Соединения I, Формы С Соединения I, Формы D Соединения I, кристаллического Соединения II или их композиции.

[0019] Другой вариант реализации настоящего изобретения относится к способу лечения субъекта, страдающего от или имеющего риск рака молочных желез, включающему введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества Формы А Соединения I, Формы В Соединения I, Формы С Соединения I, Формы D Соединения I, кристаллического Соединения II или их композиции.

[0020] Другой вариант реализации настоящего изобретения относится к способу лечения субъекта, страдающего от или имеющего риск плексиформных нейрофибром, включающему введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества Формы А Соединения I, Формы В Соединения I, Формы С Соединения I, Формы D Соединения I, кристаллического Соединения II или их композиции.

[0021] Другой вариант реализации настоящего изобретения относится к способу лечения субъекта, страдающего от или имеющего риск меланомы или неоперабельной меланомы, или метастатической меланомы с мутацией KIT, включающему введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества Формы А Соединения I, Формы В Соединения I, Формы С Соединения I, Формы D Соединения I, кристаллического Соединения II или их композиции.

[0022] Другой вариант реализации настоящего изобретения относится к способу лечения субъекта, страдающего от или имеющего риск глиобластомы, включающему введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества Формы А Соединения I, Формы В Соединения I, Формы С Соединения I, Формы D Соединения I, кристаллического Соединения II или их композиции.

[0023] Другой вариант реализации настоящего изобретения относится к способу лечения субъекта, страдающего от или имеющего риск острого миелоидного лейкоза, включающему введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества

Формы А Соединения I, Формы В Соединения I, Формы С Соединения I, Формы D Соединения I, кристаллического Соединения II или их композиции.

[0024] Другой вариант реализации настоящего изобретения относится к способу лечения субъекта, страдающего от или имеющего риск рака яичников, включающему

⁵ введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества Формы А Соединения I, Формы В Соединения I, Формы С Соединения I, Формы D Соединения I, кристаллического Соединения II или их композиции.

[0025] Другой вариант реализации настоящего изобретения относится к получению капсулы, содержащей Форму С Соединения I, включающему объединение Формы С

¹⁰ Соединения Ic фармацевтически приемлемым носителем или вспомогательным веществом.

[0026] Другой вариант реализации настоящего изобретения относится к получению таблетки, содержащей Форму С Соединения I, включающему объединение Формы С Соединения I с фармацевтически приемлемым носителем или вспомогательным

¹⁵ веществом.

[0027] Еще один дополнительный вариант реализации изобретения включает, необязательно в комбинации с любым другим вариантом реализации, описанным в в настоящем тексте, применение любой из Форм А-D Соединения I или кристаллического Соединения II для приготовления лекарственного средства для лечения субъектов,

²⁰ страдающих от или предрасположенных к развитию заболевания или состояния, опосредованного протеинкиназой, выбранной из c-Fms, c-Kit, Flt3 или их комбинаций, и/или макрофагами или микроглией.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[0028] ФИГ. 1 представляет собой рентгеновскую порошковую дифрактограмму ²⁵ Формы А Соединения I.

[0029] ФИГ. 2 представляет собой кривую дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) Формы А Соединения I.

[0030] ФИГ. 3 представляет собой термогравиметрический анализ (ТГА) Формы А Соединения I.

³⁰ [0031] ФИГ. 4 представляет собой кривую динамической сорбции пара(ДСП) Формы А Соединения I.

[0032] ФИГ. 5 представляет собой рамановский спектр Формы А Соединения I.

[0033] ФИГ. 6 представляет собой рентгеновскую порошковую дифрактограмму Формы В Соединения I.

³⁵ [0034] ФИГ. 7 представляет собой кривую дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) Формы В Соединения I.

[0035] ФИГ. 8 представляет собой термогравиметрический анализ (ТГА) Формы В Соединения I.

[0036] ФИГ. 9 представляет собой рамановский спектр Формы В Соединения I.

⁴⁰ [0037] ФИГ. 10 представляет собой рентгеновскую порошковую дифрактограмму Формы С Соединения I.

[0038] ФИГ. 11 представляет собой кривую дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) Формы С Соединения I.

⁴⁵ [0039] ФИГ. 12 представляет собой термогравиметрический анализ (ТГА) Формы С Соединения I.

[0040] ФИГ. 13 представляет собой кривую динамической сорбции пара (ДСП) Формы С Соединения I.

[0041] ФИГ. 14 представляет собой спектр ядерного магнитного резонанса(¹НЯМР)

Форм А-С Соединения I (снизу вверх).

[0042] ФИГ. 15 представляет собой ИК спектр Формы А Соединения I.

[0043] ФИГ. 16 представляет собой ИК спектр Формы В Соединения I.

[0044] ФИГ. 17 представляет собой рентгеновскую порошковую дифрактограмму

5 Формы D Соединения I.

[0045] ФИГ. 18 представляет собой сравнение рентгеновской порошковой дифрактограммы Формы В Соединения I и Формы С Соединения I (сверху вниз).

[0046] ФИГ. 19 представляет собой рентгеновскую порошковую дифрактограмму аморфного Соединения I.

10 [0047] ФИГ. 20 представляет собой рентгеновскую порошковую дифрактограмму кристаллического Соединения II.

[0048] ФИГ. 21 представляет собой кривую дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) кристаллического Соединения II.

[0049] ФИГ. 22 представляет собой кривую динамической сорбции пара (ДСП)

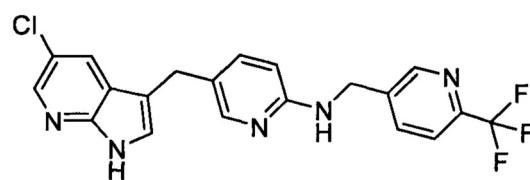
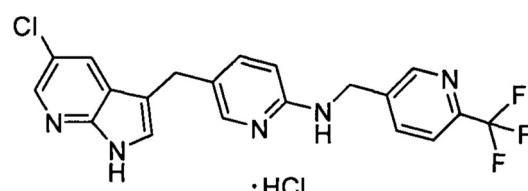
15 кристаллического Соединения II.

[0050] ФИГ. 23 представляет собой термогравиметрический анализ (ТГА) Формы D Соединения I.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0051] Соединение под названием HCl соль [5-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]придин-3-

20 илметил)-пиридин-2-ил]-6-трифторметил-пиридин-3-илметил)-амина (Соединение I), или его свободное основание (Соединение II), подходит для применения в лечении субъектов, страдающих от или предрасположенных к развитию заболевания или состояния, опосредованного с-Kit и/или с-Fms, и имеет следующую структурную формулу:



30

Соединение I

Соединение II

[0052] Настоящее изобретение относится к твердым формам Соединений I и II.

Настоящее изобретение также относится к полиморфным формам Соединений I и II.

35 Настоящее изобретение также относится к различным кристаллическим формам Соединения I или кристаллической форме Соединения II и способам получения кристаллических форм. Кристаллические формы Соединения I описаны в настоящей заявке как «Форма А Соединения I», «Форма В Соединения I», «Форма С Соединения I», и «Форма D Соединения I». Согласно некоторым вариантам реализации изобретения такие формы Соединения I могут представлять собой сольваты.

40

40 Определения

[0053] В настоящем описании используются следующие определения, если явным образом не указано иное.

[0054] Предполагается, что все атомы, обозначенные либо в формуле, описанной в настоящей заявке, входящие в состав приведенной структуры, либо в определении 45 переменных, относящихся к указанной структуре, включают любые изотопы, если явным образом не указано обратное. Следует понимать, что для любого данного атома изотопы могут содержаться по существу в соотношениях, соответствующих их распространенности в природе, или один или более конкретных атомов могут быть

обогащены одним или более изотопами при помощи способов синтеза, известных специалисту в данной области техники. Таким образом, водород включает, например, ^1H , ^2H , ^3H ; углерод включает, например, ^{11}C , ^{12}C , ^{13}C , ^{14}C ; кислород включает, например, ^{16}O , ^{17}O , ^{18}O ; азот включает, например, ^{13}N , ^{14}N , ^{15}N ; сера включает, например, ^{32}S , ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S , ^{36}S , ^{37}S , ^{38}S ; фтор включает, например, ^{17}F , ^{18}F , ^{19}F ; хлор включает, например, ^{35}Cl , ^{36}Cl , ^{37}Cl , ^{38}Cl , ^{39}Cl ; и тому подобные.

[0055] Определенные соединения, предусмотренные для применения согласно настоящему изобретению, могут быть представлены как в несольватированных, так и в сольватированных формах, включая гидратированные формы. «Гидрат» относится к комплексу, полученному в результате объединения молекул воды с молекулами или ионами растворенного вещества. «Сольват» относится к комплексу, полученному в результате объединения молекул растворителя с молекулами или ионами растворенного вещества. Растворитель может представлять собой органическое соединение, неорганическое соединение или смесь обоих указанных соединений. Подразумевается, что термин сольват включает гидрат, полуgidрат, канальный гидрат и тому подобные. Некоторые примеры растворителей включают, но не ограничиваются указанными, метанол, N,N-диметилформамид, тетрагидрофуран, диметилсульфоксид и воду. В целом, сольватированные формы эквивалентны несольватированным формам и включены в объем настоящего изобретения. Определенные соединения, предложенные для применения согласно настоящему изобретению, могут быть представлены в нескольких кристаллических или аморфных формах. В целом, все физические формы являются эквивалентными для применений согласно настоящему изобретению, и включены в объем настоящего изобретения.

[0056] Термин «десольватированный» относится к форме Соединения I, которая представляет собой сольват, описанный в настоящей заявке, с частично или полностью удаленными молекулами растворителя. Методики десольватации для получения десольватированных форм включают, не ограничиваясь указанными, воздействие вакуума на форму Соединения I (ольват), воздействие на сольват повышенной температуры, воздействие на сольват потока газа, такого как воздух или азот, или любую их комбинацию. Таким образом, десольватированная форма Соединения I может быть безводной, т.е., совсем не содержать молекул растворителя, или частично сольватированной при присутствии молекул растворителя в стехиометрических или нестехиометрических количествах.

[0057] Термин «твердая форма», используемый в настоящей заявке, относится к веществу в твердом состоянии, включающему как аморфные, так и кристаллические формы. Термин «кристаллическая форма» относится как к полиморфа, так и к сольватам, гидратам и т.п. Термин «полиморф» относится к конкретной кристаллической структуре, имеющей конкретные физические свойства, такие как дифракция рентгеновских лучей, температура плавления и тому подобные.

[0058] Термин «конформационно-разупорядоченный кристалл» относится к мезофазе или жидкому кристаллу, а также представляет собой состояние вещества между кристаллом и жидкостью. Оно представляет собой кристалл, позиционный и конформационный порядок упаковки параллельно расположенных макромолекул в какой-то степени нарушен. Частицы конформационно-разупорядоченного кристалла могут выглядеть как твердые кристаллы, но обладать характерной для жидкости текучестью при сжатии.

[0059] В настоящей заявке термины «лечить», «лечение», «терапия», «способы

лечения» и подобные термины относятся к введению вещества, например, одного или более соединений, описанных в настоящей заявке, в количестве, эффективном для предотвращения, ослабления или облегчения одного или более симптомов заболевания или состояния, т.е. показания, и/или увеличения продолжительности жизни субъекта, подвергающегося лечению.

[0060] Соединение I и Соединение II представляют собой ингибиторы протеинкиназ Fms, Kit и Flt3. Исследования киназ, согласно которым можно определить значения IC₅₀, описаны в публикациях США №. US 2007/0032519, US 2009/0076046 и US 2011/0112127. Соединения I и II имеют значения IC₅₀ менее, чем 0,05 мкМ для каждой из указанных трех целевых киназ.

[0061] В настоящей заявке термин "заболевание или состояние, опосредованное протеинкиназами Fms и/или Kit, и/или Flt3" относится к заболеванию или состоянию, при котором биологическая функция протеинкиназы Fms, включая любой ее мутантный вариант, протеинкиназы КН, включая любой ее мутантный вариант, протеинкиназы РИЗ, включая любой ее мутантный вариант, или обеих протеинкиназ Fms и Kit, включая любые их мутантные варианты, влияет на развитие, течение и/или симптомы заболевания или состояния, и/или при котором модулирование протеинкиназы Fms и/или Kit и/или РИЗ изменяет развитие, течение и/или симптомы заболевания или состояния. Заболевание или состояние, опосредованное Fms и/или Kit и/или Flt3 протеинкиназой, включает заболевание или состояние, при котором модулирование обеспечивает терапевтически благоприятное действие, например, где лечение с использованием ингибитора(ов) Fms и/или Kit и/или Flt3 протеинкиназы, включая одну или более твердых, кристаллических или полиморфных форм Соединения I или твердых или кристаллических форм Соединения II, описанных в настоящей заявке, или содержащей их композиции, описанной в настоящей заявке, и, необязательно, в комбинации с другим терапевтическим агентом или терапией, описанными в настоящей заявке, обеспечивает терапевтически благоприятное действие на субъекта, страдающего от или имеющего риск указанного заболевания или состояния.

[0062] В настоящей заявке термины «заболевание или состояние, опосредованное протеинкиназой Fms», «заболевание или состояние, опосредованное c-Fms» и тому подобные относятся к заболеванию или состоянию, при которых биологическая функция протеинкиназы Fms, включая любые ее мутантные варианты, влияет на развитие, течение и/или симптомы заболевания или состояния, и/или при котором модуляция Fms протеинкиназы изменяет развитие, течение и/или симптомы заболевания или состояния. Заболевание или состояние, опосредованное Fms протеинкиназой, включает заболевание или состояние, для которого ингибирование Fms обеспечивает терапевтическое благоприятное действие, например, где лечение с использованием ингибитора(ов) Fms и/или Kit и/или Flt3 протеинкиназы, включая одну или более твердых, кристаллических или полиморфных форм Соединения I или твердых или кристаллических форм Соединения II, описанных в настоящей заявке, или их композиции, описанной в настоящей заявке, и, необязательно, в комбинации с другим терапевтическим агентом или терапией, описанными в настоящей заявке, обеспечивает терапевтическое благоприятное действие у субъекта, страдающего от или предрасположенного к возникновению заболевания или состояния.

[0063] В настоящей заявке термины «заболевание или состояние, опосредованное Kit протеинкиназой», «заболевание или состояние, опосредованное c-Kit» и тому подобные, относятся к заболеванию или состоянию, при котором биологическая функция Kit протеинкиназы, включая любые ее мутантные варианты, влияет на развитие, течение

и/или симптомы заболевания или состояния, и/или при котором модуляция Kit протеинкиназы изменяет развитие, течение и/или симптомы заболевания или состояния. Заболевание или состояние, опосредованное Kit протеинкиназой, включает заболевание или состояние, при котором ингибирование Kit обеспечивает терапевтическое

- 5 благоприятное действие, например, где лечение ингибитором(ами) Kit, включая одну или более твердых, кристаллических или полиморфных форм Соединения I или твердых или кристаллических форм Соединения II, описанных в настоящей заявке, или их композиции, описанной в настоящей заявке, и, необязательно, в комбинации с другим терапевтическим агентом или терапией, описанными в настоящей заявке, обеспечивает
- 10 терапевтическое благоприятное действие у субъекта, страдающего от или имеющего риск заболевания или состояния.

[0064] В настоящей заявке термин «композиция» относится к фармацевтическому средству, подходящему для введения предполагаемому субъекту для терапевтических целей, содержащему по меньшей мере одно фармацевтически активное соединение, включая любую его твердую форму. Для обеспечения улучшенной лекарственной формы, содержащей соединение, композиция может содержать по меньшей мере один фармацевтически приемлемый компонент, такой как подходящий носитель или вспомогательное вещество

- 15 [0065] В настоящей заявке термин «субъект» относится к живому организму, который лечат соединениями, описанными в настоящей заявке, включая, но не ограничиваясь указанными, любое млекопитающее, такое как человек, других приматов, спортивных животных, животных, имеющих коммерческую ценность, таких как крупный рогатый скот, сельскохозяйственных животных, таких как лошади, или домашних животных, таких как собаки и кошки.

- 20 [0066] Термин «фармацевтически приемлемый» означает, что указанное вещество не обладает свойствами, которые могли бы побудить практикующего врача, обладающего надлежащей квалификацией, отменить введение вещества пациенту с учетом заболевания или состояния, подвергающегося лечению, и соответствующего пути введения. Например, согласно общему требованию к такому веществу оно должно
- 25 быть по существу стерильным, например, для использования для инъекций.

- 30 [0067] В данном контексте термин «терапевтически эффективный» или «эффективное количество» означает, что вещества или количества вещества являются эффективными для предотвращения, облегчения или улучшения одного или более симптомов заболевания или патологического состояния и/или для увеличения продолжительности жизни субъекта, которого лечат. Терапевтически эффективное количество различается в зависимости от соединения, нарушения или состояния и степени его тяжести, а также возраста, веса и т.д. млекопитающего, которого лечат. Например, эффективное количество представляет собой количество, достаточное для получения положительного или желаемого клинического результата. Эффективные количества могут быть
- 35 обеспечены полностью в результате одного введения или в виде долей от общего количества, которые обеспечивают эффективное количество в результате нескольких введений. Точное определение количества, которое можно считать эффективным, может быть основано на факторах, индивидуальных для каждого конкретного субъекта, включая размер, возраст, повреждение и/или заболевание или повреждение,
- 40 подвергающееся лечению, а также количество времени после получения повреждения или начала заболевания. Специалист в данной области техники способен определить эффективное количество для данного субъекта на основании указанных факторов, обычных для данной области техники.
- 45

[0068] В настоящей заявке термин «модуляция» или «модулировать» относится к действию, заключающемуся в изменении биологической активности, в частности биологической активности, связанной с конкретной биомолекулой, такой как протеинкиназа. Например, ингибитор конкретной биомолекулы модулирует активность этой биомолекулы, например, фермента, путем снижения активности биомолекулы, такой как фермент. Указанная активность, как правило, выражается в виде ингибирующей концентрации (IC_{50}) соединения как ингибитора, например, фермента.

[0069] Предполагается, что в настоящем документе фраза «по существу как представлено на Фигуре», относящаяся к термограммам ДСК, включает отклонение $\pm 3^{\circ}\text{C}$, а относящаяся к термогравиметрическому анализу (ТГА) включает отклонение $\pm 2\%$ потери массы.

[0070] В настоящем документе фраза «основные пики» в дифрактограмме ХКРБ относится к выборке из общего списка наблюдаемых пиков. Основные пики выбирали из наблюдаемых пиков путем определения предпочтительно неперекрывающихся 15 низкоугловых пиков с сильной интенсивностью.

[0071] В контексте использования, исследования или отбора соединений, которые являются или могут представлять собой модуляторы, термин «приведение в контакт» означает, что соединение(я) доставляют на такое расстояние от конкретной молекулы, комплекса, клетки, ткани, организма или другого конкретного вещества, которое 20 является достаточно близким для возможности взаимодействия и/или химических реакций, обеспечивающих связывание указанного соединения и другого конкретного вещества.

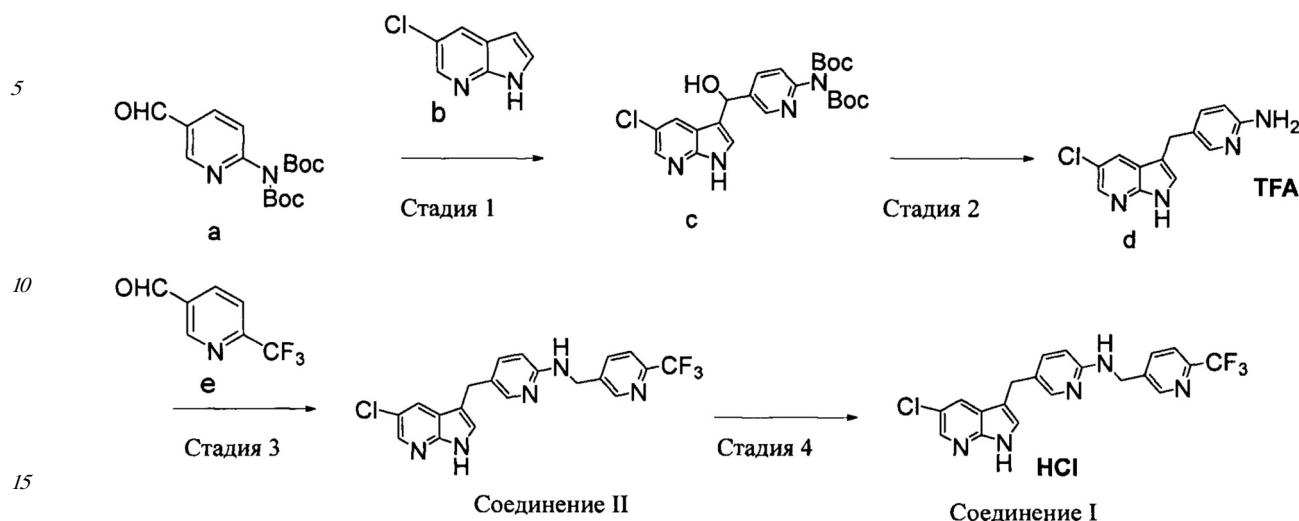
[0072] Кроме того, аббревиатуры, используемые настоящей заявке, имеют следующие значения:

	д	дни
	ДМСО	диметилсульфоксид
	ДСК	дифференциальная сканирующая калориметрия
	ДСП	динамическая сорбция паров
	EtOAc	этилацетат
	EtOH	этанол
	ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография (жидкостная хроматография высокого давления)
	IPA	изопропанол
	ИК	инфракрасный спектр
	кВ	киловольт
	мА	миллиампер
	MeOH	метанол
	Pks	пики
	OB	относительная влажность
	КТ	комнатная температура
	ТГА	термический гравиметрический анализ
	мкл	микролитр
	мкм	микрометр
	мкмоль	микромоль
	об./об.	Процентное соотношение по объему
	ХРД	рентгеновская порошковая дифракция

Соединения I и II

[0073] Соединения I и II синтезировали согласно следующей процедуре синтеза по

Схема I:
Схема I



Стадия 1: Преобразование (а) в (с)

[0074] Реактор наполняли изопропиловым спиртом и камеру промывали азотом.

Третбутил [(трет-бутокси)-N-(5-формил-(2-пиридинил))карониламино]формиат (а)

- растворяли в изопропиловом спирте при перемешивании, и реакционную смесь охлаждали до приблизительно 0-5°C. По очереди добавляли в реактор 5-хлор-7-азаиндол (б), карбонат калия и бисульфат тетрабутиламмония, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение приблизительно 24 часов. За ходом реакции следили, анализируя реакционную смесь с помощью ВЭЖХ. При достижении содержания (а) 2% или менее, реакционную смесь охлаждали до приблизительно 5-10°C, и добавляли очищенную воду для осаждения неочищенного трет-бутил[(трет-бутокси)-N-{5-[5-хлорпирроло[2,3-*b*]пиридин-3-*yl*]гидроксиметил}-(2-пиридинил)карбониламино]формиата (с). Осадок отфильтровывали, промывали очищенным водой, сушили и оценивали чистоту. В случае, если чистота составляла ≥90%, дальнейших исследований не проводили. В случае, если чистота составляла <90%, неочищенный продукт перемешивали с горячим этилацетатом в течение приблизительно 1 часа, охлаждали до приблизительно 0-5°C, и фильтровали. Отфильтрованные твердые вещества промывали этилацетатом и сушили.

Стадия 2: Превращение (с) в (й)

- [0075] Реактор наполняли ацетонитрилом, и камеру промывали азотом. Соединение (с) растворяли в ацетонитриле при перемешивании, и реакционную смесь охлаждали до приблизительно 0-5°C. В реактор добавляли триэтилсиланитрифтруксусную кислоту, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение приблизительно 24 часов и затем нагревали с обратным холодильником в течение приблизительно 8 часов. За ходом реакции следили, анализируя реакционную смесь с помощью ВЭЖХ. При содержании (с) ≤ 0%, осаждали неочищенную соль трифтруксусной кислоты 5-(5-хлор-1Н-пирроло [2,3-*b*]пиридин-3-илметил)-пиридин-2-иламина (д) путем концентрирования объема, добавления воды и повторного концентрирования. Суспензию перемешивали в течение от 1 до 1,5 часов при приблизительно 60-65°C, охлаждали до приблизительно 0-5°C, и отфильтровывали, а полученное в результате твердое вещество промывали очищенной водой. Затем указанное твердое вещество перемешивали с этилацетатом в течение приблизительно 3 часов, фильтровали, промывали этилацетатом и сушили.

Стадия 3: Превращение (d) в Соединение II (свободное основание)

- [0076] В реактор загружали ацетонитрил, и промывали камеру азотом. Соединение (d) и 6-трифторметил-пиридин-3-карбоксальдегид (e) растворяли в ацетонитриле при перемешивании, и реакционную смесь охлаждали до приблизительно 0-5°C. В реактор добавляли трифтормукусную кислоту и перемешивали реакционную смесь в течение приблизительно 6 часов при приблизительно 10°C. Затем в реактор добавляли триэтилсилан и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение приблизительно 24 часов. За ходом реакции следили, анализируя реакционную смесь с помощью ВЭЖХ. При содержании Соединения II ≤ 1,0% реакционную смесь
- 10 концентрировали, добавляли воду и повторно концентрировали. Затем добавляли гидроксид аммония для повышения pH жидкости до значения от 8 до 9 и осаждения неочищенного Соединения II. Твердое вещество отфильтровывали, промывали очищенной водой и сушили.

Стадия 4: Превращение Соединения II в Соединение I.

- 15 [0077] В реактор загружали этилацетат и промывали камеру азотом. Соединение II нагревали с этилацетатом при приблизительно 55°C в течение 7-8 часов, охлаждали до комнатной температуры, перемешивали в течение приблизительно 16 часов, фильтровали и сушили. Соединение II вводили в реакцию с 1,25 эквивалентами соляной кислоты в метаноле при <30°C, затем нагревали с обратным холодильником в течение
- 20 приблизительно 1 часа, фильтровали и затем охлаждали до комнатной температуры. Суспензию фильтровали и твердые вещества нагревали с обратным холодильником в метил трет-бутиловом эфире, охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и сушили с получением Соединения I.

Кристаллические формы Соединения I

- 25 [0078] Как в целом описано выше, в настоящем изобретении предложены кристаллические формы Соединения I и кристаллические формы его свободного основания, Соединение II, описанные в настоящей заявке.

- [0079] Согласно одному варианту реализации в настоящем изобретении предложен способ получения Формы А Соединения I, включающий перекристаллизацию Соединения I из смеси метанола и воды.

- [0080] Форма А Соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей пики ($\pm 0,2^\circ$) при 7,1, 22,9 и $27,6^\circ 2\theta$, определенные на дифрактометре с использованием Cu-Kα излучения. Указанная дифрактограмма содержит дополнительные пики ($\pm 0,2^\circ$) при 21,7 и $23,7^\circ 2\theta$. Форма А также
- 35 характеризуется полной рентгеновской порошковой дифрактограммой, по существу представленной на Фигуре 1. Основные пики дифрактограммы ХКРБ представлены ниже в Таблице 1. Согласно одному варианту реализации в настоящем изобретении предложена Форма А Соединения I, содержащая два или более пиков ($\pm 0,2^\circ$), приведенных ниже в Таблице 1, определенных на дифрактометре с использованием
- 40 излучения Cu-Kα.

Таблица 1. Основные пики дифрактограммы XRPD для Формы А Соединения I

$^{\circ}2\theta (\pm 0,2 ^{\circ})$	Межатомное расстояние [Å]
7,14	$12,368 \pm 0,346$
13,65	$6,482 \pm 0,095$
14,32	$6,179 \pm 0,086$
15,08	$5,870 \pm 0,077$
16,52	$5,363 \pm 0,064$
16,78	$5,278 \pm 0,062$
20,16	$4,402 \pm 0,043$
20,81	$4,265 \pm 0,041$
21,72	$4,089 \pm 0,037$
22,04	$4,030 \pm 0,036$
22,34	$3,977 \pm 0,035$
22,59	$3,933 \pm 0,034$
22,89	$3,882 \pm 0,033$
23,74	$3,745 \pm 0,031$
24,80	$3,587 \pm 0,028$
25,81	$3,450 \pm 0,026$
26,16	$3,404 \pm 0,026$
27,55	$3,235 \pm 0,023$
29,17	$3,059 \pm 0,021$

[0081] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения Форма А также характеризуется кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), содержащей эндотерму, содержащую максимум сигнала при приблизительно 231°C при начальной температуре приблизительно 222°C. Согласно другому варианту реализации изобретения кривая ДСК по существу является такой, как представлено на Фигуре 2.

[0082] Согласно некоторым вариантам реализации изобретения Форма А также характеризуется термогравиметрическим анализом (ТГА), содержащим термограмму, по существу такую, как представлена на Фигуре 3.

[0083] Согласно некоторым вариантам реализации изобретения Форма А также характеризуется кривой динамической сорбции пара (ДСП), по существу представленной на Фигуре 4.

[0084] Согласно некоторым вариантам реализации изобретения Форма А также характеризуется рамановским спектром, по существу таким, как представлен на Фигуре 5.

[0085] Согласно некоторым вариантам реализации изобретения Форма А также характеризуется ИК спектром, по существу таким, как представлен на Фигуре 15.

[0086] Согласно другому варианту реализации в настоящем изобретении предложен способ получения Формы В Соединения I, включающему приведение Соединения II

5 (свободного основания) в контакт с соляной кислотой. Форма В Соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей пики ($\pm 0,2^\circ$) при 6,6, 23,2 и $28,1^\circ 2\theta$, определенные на дифрактометре с использованием Cu-K α излучения. Указанная дифрактограмма содержит дополнительные пики ($\pm 0,2^\circ$) при 22,3 и $26,7^\circ 2\theta$. Форма В также характеризуется полной рентгеновской порошковой

10 дифрактограммой, по существу представленной на Фигуре 6. Основные пики дифрактограммы XRPD представлены ниже в Таблице 2. Согласно одному варианту реализации в настоящем изобретении предложена Форма В Соединения I, содержащая два или более пиков ($\pm 0,2^\circ$), приведенных ниже в Таблице 2, определенных на дифрактометре с использованием излучения Cu-K α .

15 **Таблица 2. Основные пики дифрактограммы XRPD для Формы В Соединения I**

20

25

30

35

40

45

	°2θ ($\pm 0,2 ^\circ$)	Межатомное расстояние [Å]
5	6,63	13,320 \pm 0,401
	7,15	12,360 \pm 0,345
	8,37	10,560 \pm 0,252
10	13,66	6,477 \pm 0,094
	14,34	6,170 \pm 0,086
	15,10	5,862 \pm 0,077
	16,54	5,356 \pm 0,064
15	17,45	5,078 \pm 0,058
	20,19	4,395 \pm 0,043
	20,83	4,261 \pm 0,040
	21,27	4,175 \pm 0,039
20	21,59	4,113 \pm 0,038
	21,86	4,063 \pm 0,037
	22,34	3,975 \pm 0,035
	22,59	3,934 \pm 0,034
25	23,17	3,836 \pm 0,033
	23,76	3,741 \pm 0,031
	23,96	3,712 \pm 0,031
	25,98	3,427 \pm 0,026
30	26,22	3,397 \pm 0,025
	26,46	3,365 \pm 0,025
	26,67	3,340 \pm 0,025
	28,14	3,168 \pm 0,022
35	28,72	3,106 \pm 0,021
	29,92	2,984 \pm 0,019

40 [0087] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения Форма В также характеризуется кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), содержащей эндотермы, содержащие максимумы сигнала при приблизительно 127°C и 233°C (при начальной температуре приблизительно 226°C). Согласно другому варианту реализации изобретения кривая ДСК по существу является такой, как представлено на Фигуре 7.

45 [0088] Согласно некоторым вариантам реализации изобретения Форма В также характеризуется термогравиметрическим анализом (ТГА), содержащим термограмму, по существу такую, как представлена на Фигуре 8.

[0089] Согласно некоторым вариантам реализации изобретения Форма В также характеризуется рамановским спектром, по существу таким, как представлен на Фигуре 9.

[0090] Согласно некоторым вариантам реализации изобретения Форма В Соединения

5 I также характеризуется ИК спектром, по существу таким, как представлен на Фигуре 16.

[0091] Согласно другому варианту реализации в настоящем изобретении предложен способ получения Формы С Соединения I, включающий перекристаллизацию Формы А Соединения I из растворителя, выбранного из ацетона, 1,4-диоксана, этанола, метанола 10 и смеси изопропаноле и воды. Согласно другому варианту реализации в настоящем изобретении предложен способ получения Формы С Соединения I, включающий перекристаллизацию Формы А Соединения I из этанола.

[0092] Форма С Соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей пики ($\pm 0,2^\circ$) при 7,3, 23,3 и 28,2°²⁶, определенные на 15 дифрактометре с использованием излучения Cu-Кα. Указанная дифрактограмма содержит дополнительные пики ($\pm 0,2^\circ$) при 16,6 и 20,9°^{2θ}. Форма С также характеризуется полной рентгеновской порошковой дифрактограммой, по существу представленной на Фигуре 10. Основные пики дифрактограммы XKRБ представлены ниже в Таблице 3. Согласно одному варианту реализации в настоящем изобретении 20 предложена Форма С Соединения I, содержащая два или более пиков ($\pm 0,2^\circ$), приведенных ниже в Таблице 3, определенных на дифрактометре с использованием излучения Cu-Кα.

Таблица 3. Основные пики дифрактограммы XRPD для Формы С Соединения

25

30

35

40

45

$^{\circ}2\theta (\pm 0,2 ^\circ)$	Межатомное расстояние [Å]
7,3	$12,176 \pm 0,335$
8,5	$10,422 \pm 0,245$
13,8	$6,427 \pm 0,093$
14,4	$6,127 \pm 0,084$
15,2	$5,820 \pm 0,076$
16,6	$5,321 \pm 0,063$
16,9	$5,240 \pm 0,062$
20,3	$4,372 \pm 0,043$
20,9	$4,239 \pm 0,040$
21,3	$4,159 \pm 0,039$
22,4	$3,968 \pm 0,035$
23,3	$3,816 \pm 0,032$
26,7	$3,331 \pm 0,024$
28,2	$3,160 \pm 0,022$

[0093] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения Форма С также характеризуется кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), содержащей эндотерму, содержащие максимум сигнала при приблизительно 234°C при начальной температуре приблизительно 227°C. Согласно другому варианту реализации изобретения кривая ДСК по существу является такой, как представлено на Фигуре 11.

[0094] Согласно некоторым вариантам реализации изобретения Форма С также характеризуется термогравиметрическим анализом (ТГА), содержащим термограмму, по существу такую, как представлена на Фигуре 12.

[0095] Согласно некоторым вариантам реализации изобретения Форма С также характеризуется кривой динамической сорбции пара (ДСП), по существу представленной на Фигуре 13.

[0096] Согласно некоторым вариантам реализации изобретения Формы А-С Соединения I (сверху вниз) также характеризуются спектрами ядерного магнитного резонанса ($^1\text{НЯМР}$), представленными на Фигуре 14.

[0097] Согласно другому варианту реализации в настоящем изобретении предложен способ получения Формы D Соединения I, включающий перекристаллизацию Формы А Соединения I из смеси ацетона и метанола.

[0098] Форма D Соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей пики ($\pm 0,2^\circ$) при 6,9, 20,9 и 26,7°26, определенные на дифрактометре с использованием излучения Cu-К α . Указанная дифрактограмма содержит дополнительные пики ($\pm 0,2^\circ$) при 12,9 и 24,0°2θ. Форма D также характеризуется полной рентгеновской порошковой дифрактограммой, по существу представленной на Фигуре 17. Основные пики дифрактограммы XRPD представлены ниже в Таблице 4. Согласно одному варианту реализации в настоящем изобретении предложена Форма и Соединения I, содержащая два или более пиков ($\pm 0,2^\circ$), приведенных ниже в Таблице 4, определенных на дифрактометре с использованием излучения Cu-К α .

[0099] Согласно некоторым вариантам реализации изобретения Форма D также характеризуется термогравиметрическим анализом (ТГА), содержащим термограмму, по существу такую, как представлена на Фигуре 23.

35

40

45

Таблица 4. Основные пики дифрактограммы XRPD для Формы D Соединения I

⁵ °2θ ($\pm 0,2 ^\circ$)	Межатомное расстояние[Å]
6,90	12,809 $\pm 0,371$
12,91	6,854 $\pm 0,106$
16,21	5,463 $\pm 0,067$

¹⁰ °2θ ($\pm 0,2 ^\circ$)	Межатомное расстояние[Å]
19,52	4,545 $\pm 0,046$
20,91	4,245 $\pm 0,040$
22,07	4,024 $\pm 0,036$
23,96	3,710 $\pm 0,031$
25,22	3,529 $\pm 0,028$
26,73	3,332 $\pm 0,024$
28,62	3,117 $\pm 0,021$

Кристаллическая форма Соединения II

[00100] Соединение II характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей пики ($\pm 0,2^\circ$) при $10,9, 19,7$ и $26,4^\circ 2\theta$, определенные на дифрактометре с использованием Cu-Кα излучения. Указанная дифрактограмма содержит дополнительные пики($\pm 0,2^\circ$) при $20,8$ и $25,3^\circ 2\theta$. Указанное свободное основание также характеризуется полной рентгеновской порошковой дифрактограммой, по существу представленной на Фигуре 20. Основные пики дифрактограммы XRPD представлены ниже в Таблице 5. Согласно одному варианту реализации в настоящем изобретении предложено кристаллическое Соединение II, содержащее два или более пиков ($\pm 0,2^\circ$), приведенных ниже в Таблице 5, определенных на дифрактометре с использованием излучения Cu-Кα.

Таблица 5. Основные пики дифрактограммы XRPD для Соединения II

⁴⁰ °2θ ($\pm 0,2 ^\circ$)	Межатомное расстояние [Å]
10,9	8,128 $\pm 0,149$
13,6	6,500 $\pm 0,095$
15,1	5,854 $\pm 0,077$

$^{\circ}2\theta (\pm 0,2 ^{\circ})$	Межатомное расстояние [\AA]
5	17,6 $5,043 \pm 0,057$
	19,7 $4,499 \pm 0,045$
	20,2 $4,391 \pm 0,043$
	20,4 $4,354 \pm 0,042$
10	20,8 $4,259 \pm 0,040$
	21,8 $4,066 \pm 0,037$
	22,7 $3,912 \pm 0,034$
	23,3 $3,816 \pm 0,032$
15	23,9 $3,719 \pm 0,031$
	24,3 $3,667 \pm 0,030$
	25,3 $3,515 \pm 0,027$
20	26,4 $3,374 \pm 0,025$
	27,5 $3,243 \pm 0,023$
	27,7 $3,214 \pm 0,023$
	28,1 $3,178 \pm 0,022$
25	28,5 $3,133 \pm 0,022$

Исследование кристаллических форм А-Д Соединения I и кристаллического Соединения II

Форма А Соединения I

[00101] Форма А является несолвватированной. Форму А получали как описано в Примере 1 и использовали в качестве исходного вещества для полиморфного анализа. Форму А также получали путем десольвтации Формы D, представляет собой метанольный сольват, в условиях умеренного нагревания.

[00102] Приблизительную растворимость Формы А определяли в различных растворителях, используя метод добавления растворителя, описанный в Примерах, и результаты представлены ниже.

Приблизительная растворимость Формы А Соединения I.

Растворитель	Растворимость (мг/мл)¹
Ацетон	<2
Ацетонитрил (ACN)	<2
Дихлорметан (DCM)	<2
1,4-диоксан	<2
Диметилформамид (ДМФА)	>145
Диметилсульфоксид (ДМСО)	>153
Этанол (EtOH)	5
Этилацетат (EtOAc)	<2
Гептан	<2
Изопропиловый спирт (IPA)	2
Метанол (MeOH)	31
Метил-трет-бутиловый эфир (MTBE)	<2
Тетрагидрофуран (THF)	<2
Толуол	<2
Вода	<2

¹ Растворимости вычисляли на основании общего количества растворителя,

используемого для получения раствора; фактические растворимости могут быть больше из-за объема используемых аликвот растворителя или из-за малой скорости растворения. Растворимости округлены до ближайшего значения мг/мл.

[00103] Термограммы Формы А представлены на Фигуре 2 и Фигуре 3. На кривой ДСК представлена эндотерма плавления и сопутствующая эндотерма разложения при начальной температуре 222°C (максимум сигнала при 231°C). Минорную эндотерму также наблюдали при приблизительно 76°C. Это событие, вероятно, связано с фазовым переходом, основанным на данных физической стабильности и высокотемпературной микроскопии. Кривая ТГ демонстрирует несущественную потерю массы при температуре до 150°C, указывая на то, что данная форма является несольватированной. Потеря массы при более высокой температуре происходит из-за разложения.

[00104] Указанные термические события исследовали при помощи высокотемпературной микроскопии. Вещество демонстрировало двойное лучепреломление и затухание, типичные для кристаллического вещества. Изменение двойного лучепреломления наблюдали около 65°C (в соответствии с минорной эндотермой ДСК выше), после чего обнаруживали две отдельные точки плавления (184°C и 196°C). Исходя из указанных событий можно заключить, что частичный фазовый переход происходит при нагревании, в результате чего образуется смесь двух форм, каждая из которых имеет отдельную точку плавления.

[00105] Для подтверждения наблюдений высокотемпературной микроскопии исследовали физическую стабильность Формы А, и результаты исследований представлены в приведенной ниже таблице.

Условия	Описание	Результат порошковой рентгеновской дифракции (XRPD)
80 °C/7д (<< 100 мг)	твердое вещество белого цвета	C
80 °C/4д (>100 мг)	твердое вещество серо-белого цвета	A
80 °C/4д (следующие 8д, >100 мг)	твердое вещество серо-белого цвета	A
КТ/85% ОВ/14д	твердое вещество белого цвета	A+ незначительное количество C
40 °C/75% ОВ/14д	твердое вещество белого цвета	A+C

[00106] Небольшой образец Формы А (<<100 мг) превращали в Форму С (несольватированную форму) посредством воздействия температуры 80°C в течение 7 дней. Частичное превращение в Форму С происходило при воздействии на Форму А повышенной влажностью. Кроме того, полное превращение в Форму С происходило при суспенсировании Формы А в этаноле в течение 21 дня. Это указывает на то, что Форма А является физически метастабильной (в исследуемых условиях) и происходит ее фазовый переход в Форму С.

[00107] Изотерма ДСП свидетельствует о том, что Форма А является гигроскопичной (Фигура 4). На стадии сорбции вещество демонстрировало прирост массы 0,6% при ОВ от 5% до 75% и дополнительно 1,7% массы при ОВ выше 75%. При десорбции наблюдали незначительный гистерезис. Полученный образец согласно XRPD представлял собой Форму А.

[00108] ^1H ЯМР спектр соответствует структуре Соединения I (Фигура 14, вверху). Пики при приблизительно 2,5 и 3,6 м.д относятся к дейтерированному ДМСО (за счет остаточных протонов в ЯМР растворителе) и воде, соответственно.

[00109] Рамановский и ИК (Фигура 5 и Фигура 15, соответственно) Формы А были получены для сравнения с указанными спектрами Формы В. Спектры для каждого из соединений демонстрируют плоскую базовую линию с хорошо видимыми яркими полосами. Различия в рамановских спектрах между двумя указанными формами были незначительными. Однако, наблюдались различия в интенсивности и положении полос ИК-спектра между спектрами ИК, что указывало на химические и/или физические различия между указанными формами. Несколько очевидных различий в интенсивности и положении полос ИК-спектра обнаруживались при приблизительно 3500-2600 cm^{-1} , 1645 cm^{-1} и 1110 cm^{-1} .

[00110] Таким образом, Форма А является несолватированной. Она является гигроскопичной при ОВ 75%. Форма А физически метастабильна (в исследуемых условиях) и может превращаться в Форму С.

Форма В Соединения I

[00111] Форму В получали как описано в Примере 2 и использовали для аналитического сравнения с другими формами.

[00112] ХКРБ Формы В содержит все отражения рентгеновского излучения, наблюдаемые на дифрактограмме Формы С, а также дополнительные отражения.

⁵ Сравнение обеих дифрактограмм представлено на Фигуре 18. В связи с этим предполагается, что Форма В представляет собой двухфазную смесь, содержащую Форму С (несольватированную форму) и гидратированную форму, на основании результатов исследований, приведенных ниже.

[00113] Термограммы Формы В представлены на Фигуре 7 и Фигуре 8. На кривой

¹⁰ ДСК представлена широкая эндотерма десольвации (имеющая плечо) с сигнальным максимумом при 127°C. Это явление связано с потерей массы при ТГ, приблизительно 6,0% (до 150°C). Допуская, что эта потеря происходит из-за испарения воды (согласно ЯМР не было обнаружено других растворителей), потеря массы соответствует 1,5 молям воды на каждый моль Соединения I. Анализ Карла-Фишера указывает на то, ¹⁵ что вещество содержит 3,45% масс. воды. (Разница в содержании воды между различными методиками может быть связана с потерями при хранении в условиях окружающей среды. До подтверждения указанного объяснения, анализ К-Ф проводили через 14 дней после ТГ анализа.) На кривой ДСК также наблюдали миорную эндотерму и эндотерму при 187 и 203°C, соответственно. Эти события, вероятно, связаны с фазовым ²⁰ переходом, основанным на данных физической стабильности и высокотемпературной микроскопии (см. ниже). Резкая эндотерма с начальной температурой 226°C (максимум сигнала при 233°C), свидетельствует о плавлении и одновременном разрушении. При этой температуре при ТГ наблюдались значительные потери массы при разрушении.

[00114] Указанные термические события исследовали при помощи

²⁵ высокотемпературной микроскопии. Вещество демонстрировало двойное лучепреломление и затухание. Потерю двойного лучепреломления и переход из твердого в жидкое состояние наблюдали при температуре от 70 до приблизительно 130°C, в соответствии с происходящей десольвацией, описанной выше на термограммах ТГ и ДСК. Перекристаллизацию наблюдали около 142°C, после чего наблюдали плавление ³⁰ при температуре от приблизительно 192°C до приблизительно 200°C.

[00115] Для подтверждения наблюдений высокотемпературной микроскопии исследовали физическую стабильность Формы В. Десольвация/превращение в Форму С (несольватированную форму) происходила при воздействии на Форму В температуры приблизительно 150°C в течение приблизительно 5 минут.

³⁵ [00116] ¹Н ЯМР спектр соответствует структуре Соединения I (Фигура 14, средняя). Минорные пики при 7,1, 7,25, и 7,38 м.д. не обнаруживались. Пики при приблизительно 2,5 и 4,1 м.д относятся к дейтерированному ДМСО (за счет остаточных протонов в ЯМР растворителе) и воде, соответственно.

⁴⁰ [00117] Рамановские и ИК спектры (Фигура 9 и Фигура 16, соответственно) для Формы В получали для сравнения с указанными спектрами для Формы А (несольватированной). Спектры для каждого из соединений демонстрируют плоскую базовую линию с хорошо видимыми яркими полосами. Различия в рамановских спектрах между двумя указанными формами были незначительными. Однако, наблюдались ⁴⁵ различия в интенсивности и положении полос между спектрами ИК, что указывало на химические и/или физические различия между указанными формами. Несколько очевидных различий в интенсивности и положении полос ИК-спектра обнаруживались при приблизительно 3500-2600 см⁻¹, 1645 см⁻¹, и 1110 см⁻¹.

[00118] Таким образом, на основании XRPD, Форма В представляет собой двухфазную

смесь, содержащую Форму С и неопределенную гидратированную форму. Десольватацию/превращение Формы В в Форму С наблюдали при воздействии на указанное вещество 150°C в течение приблизительно 5 минут.

Форма С Соединения I

[00119] Форма С является несольватированной. Форму С получали с помощью широкого ряда экспериментов, описанных в Примере 3, и, соответственно, указанная форма наблюдалась наиболее часто. Форму С кристаллизовали непосредственно из этанола путем резкого охлаждения, после термального превращения Формы А, и путем десольвации Формы В или Формы D.

[00120] Термограммы Формы С представлены на Фигуре 11 и Фигуре 12. На кривой ДСК показана резкая эндотерма, свидетельствующая о плавлении с начальной температурой при приблизительно 227°C (максимум сигнала при 234°C). Кривая ТГ демонстрирует незначительную потерю массы до эндотермы плавления, свидетельствуя о том, что указанное вещество не является сольватированным. Значительная потеря массы при указанной температуре и выше указывает на то, что одновременно с плавлением происходит разложение.

[00121] Изотерма ДСП предполагает, что Форма С менее гигроскопична, чем Форма А (Фигура 13). Во время стадии сорбции указанное вещество демонстрирует прирост массы отлько 0,96% при ОВ от 5% до 95%. При десорбции наблюдали незначительный гистерезис. Полученный образец согласно ХКРБ не менялся.

[00122] Форма С физически более стабильная, чем Форма А. Как описано в настоящей заявке, Форму С получали путем превращения Формы А под воздействием повышенной температуры или влажности. Кроме того, полное превращение в Форму С наблюдалось при супензировании Формы А в этаноле в течение 21 дня (Пример 3). Это указывает на то, что Форма А является физически метастабильной и и происходит ее твердофазный переход в Форму С.

[00123] ¹Н ЯМР соответствует структуре Соединения I (Фигура 14, снизу). Пики при приблизительно 2,5 и 3,6 м.д. относятся к дейтерированному ДМСО (за счет остаточных протонов в ЯМР растворителе) и воде, соответственно.

[00124] Таким образом, Форма С представляет собой несольватированную форму, плавление которой происходит одновременно с разрушением при приблизительно 227°C. Она менее гигроскопична, чем Форма А. Форма С представляет собой физически стабильную несольватированную форму.

Форма В Соединения I

[00125] Оказалось, что Форма О представляет собой метанольный сольват. Указанную форму кристаллизовали непосредственно из (88:12) ацетон/МeОН посредством медленного охлаждения (Пример 3). Ее также получали путем воздействия на Форму А парами метанола.

[00126] На термограмме ДСК Формы D представлена широкая эндотерма с максимальным пиком приблизительно при 70°C, что предполагает потерю летучих компонентов. Форма Б также демонстрировала потерю массы приблизительно 5,3% после достижения равновесия при приблизительно 5% ОВ, что доказывает, что вещество содержало летучие примеси по меньшей мере в таком количестве, которое может быть легко удалено в условиях низкой ОВ. Во время сорбции/десорбции фаз образец демонстрировал незначительный прирост массы (0,9%)/потерю (0,9%), аналогично изотерме, наблюданной для Формы С. Кривая ТГ демонстрировала потерю массы приблизительно 6% до температуры 73°C.

[00127] Исследовали физическую стабильность Формы D. При воздействии 80°C в

течение 15 минут происходила десольватация указанной формы до Формы А. Затем при постоянном воздействии 80°C в течение 2 дней указанное вещество превращалось в Форму С.

[00128] Таким образом, исходя из способа получения и данных предшествующих исследований, предполагается, что Форма Б представляет собой метанольный сольват. Указанная форма десольвируется с получением Формы А или С при воздействии высоких температур.

Аморфное Соединение I

[00129] Аморфное Соединение I выделяли из трифтогорэтанола посредством роторного выпаривания. Указанное Соединение получали путем растворения 20 мг Формы А Соединения I в 100 мкл трифтогорэтанола и роторного выпаривания при 60°C в течение 7 минут с получением аморфной формы в виде твердого вещества белого цвета.

Результаты ХКРБ указывали на то, что вещество является аморфным (Фигура 19).

Соединение II

[00130] Соединение II получали согласно представленному выше способу синтеза и анализировали полученные в результате кристаллы.

[00131] ДСК термограмма свободного основания представлена на Фигуре 21. Кривая ДСК показывает малую эндотерму при приблизительно 124°C с большей эндотермой при приблизительно 192°C, что соответствует плавлению образцов.

[00132] Результаты ДСП демонстрировали потерю массы приблизительно 0,3-0,4% после достижения равновесия при приблизительно 5% ОВ (Фигура 22). Результаты для свободного основания показали, что основной прирост массы (~21,6%) происходит при ОВ от 45% до 95%. Затем во время фазы десорбции образец терял весь прирост массы. По всей видимости, свободное основание является гигроскопичным.

[00133] Проводили исследования с помощью световой микроскопии. Свободное основание демонстрировало двойное лучепреломление с затуханием при повороте предметного столика микроскопа. Кроме того, оно проявляло свойства текучести при давлении на предметное стекло, что указывает на то, что вещество представляет собой мезофазу или жидкий кристалл. Изображения свободного основания представляют собой клиновидно-пластиначатые частицы.

Соли Соединения II

[00134] Помимо хлористоводородной соли (Соединение I), для свободного основания могут быть получены несколько других солей (Соединение II). Согласно некоторым вариантам реализации изобретения указанная соль выбрана из ацетата, бензилата, бромида, кальция, цитрата, деканоата/соли каприновой кислоты, димеглюмина, дипропионата, фумарата, лактата, малеата, меглюмина, мезилата, нитрата, памоата, фосфата, калия, натрия, сукцината, сульфата, тартратитрометамола. Согласно другому варианту реализации изобретения указанная соль выбрана из ацетонида, аспартата, аксетила, бензоата, бутоксида, бутирате, камзилата, карбоната, ципионата, диметилсульфоксида, дизопроксила, эдизилата, энантата, эполамина, эрбумина, эстолата, этабоната, этексилата, этанолата, этилсукцината, фенофибрата, фосамила, фуроата, глюконата, гексацетонида, гиппурата, бромида/гидробромида, йодида, изетионата, лизина, магния, малата, медоксомила, метилбромида, наплизилата, оламина, олеата, оксалата, оксихинолина, пальмитата, пентаноата, пероксида, пивалата, пивоксила, полакрилекса, полистирекса, полилизина, полистириата, пробутата, проксетила, сахарата, стеарата, субцитрата, субсалицилата, сульфадиазина, сульфоната, тозилата, трифлата, валерата, ксинафоата и цинка. Каждую из указанных выше солей получают способами, известными специалисту в области техники.

Композиции

[00135] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения предложена композиция, содержащая соединение согласно настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество. Согласно 5 другому варианту реализации изобретения указанное соединение выбрано из Формы А Соединения I, Формы В Соединения I, Формы С Соединения I, Формы D Соединения I и кристаллического Соединения II.

[00136] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения предложена композиция, содержащая два или более соединений, выбранных из группы, состоящей 10 из Формы А Соединения I, Формы В Соединения I, Формы С Соединения I и Формы D Соединения I, как описано в настоящей заявке.

[00137] Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения указанная композиция содержит Форму А Соединения I и Форму С Соединения I. Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения указанная композиция содержит 15 Форму А Соединения I и по меньшей мере 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% масс. Формы С Соединения I. Согласно еще одному варианту реализации настоящего изобретения указанная композиция содержит Форму А Соединения I и по меньшей мере 50% масс. Формы С Соединения I.

20 [00138] Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения указанная композиция содержит Форму В Соединения I и Форму С Соединения I. Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения указанная композиция содержит Форму В Соединения I и по меньшей мере 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% масс. Формы С Соединения I. 25 Согласно еще одному варианту реализации настоящего изобретения указанная композиция содержит Форму В Соединения I и по меньшей мере 50% масс. Формы С Соединения I.

Лекарственные формы и введение

[00139] Указанные способы и соединения, как правило, применяют для лечения 30 человека. Однако, их также можно применять для лечения аналогичных или идентичных показаний у других животных. Соединения, описанные в настоящей заявке, можно вводить при помощи различных способов, включающих инъекцию (т.е. парентерально, включая внутривенное, интраперитонеальное, подкожное и внутримышечное введение), пероральное, трансдермальное, чресслизистое, ректальное введение или ингаляцию. 35 Указанные дозированные формы должны обеспечивать достижение соединением целевых клеток. Другие факторы хорошо известны в данной области техники и включают такие параметры, как токсичность, а также дозируемые формы с замедленным проявлением действия соединения или композиции. Способы и составы, в целом, можно найти в Remington:The Science and Practice of Pharmacy, 21st edition, Lippincott, 40 Williams and Wilkins, Philadelphia, PA, 2005 (полностью включенном в настоящую заявку посредством ссылки).

[00140] Согласно некоторым вариантам реализации композиции, применяемые в способах согласно настоящему изобретению, содержат фармацевтически 45 приемлемые носители или вспомогательные вещества, такие как наполнители, связующие, разрыхлители, глиданты, лубриканты, комплексообразователи, солюбилизаторы и поверхностно-активные вещества, которые можно выбирать для упрощения введения соединения при помощи конкретного способа. Примеры носителей включают карбонат кальция, фосфат кальция, различные сахара, такие как лактоза, глюкоза или сахароза,

различные крахмалы, производные целлюлозы, желатин, липиды, липосомы, наночастицы и тому подобные. Носители также включают физиологически совместимые жидкости в качестве растворителей для суспензий, включающие, например, стерильные растворы воды для инъекций (WFI), солевой раствор, раствор декстрозы, раствор Хэнка, раствор Рингера, растительные масла, минеральные масла, животные масла, полиэтиленгликоли, жидкий парафин и тому подобные. Вспомогательные вещества могут также включать, например, коллоидный диоксид кремния, силикагель, тальк, силикат магния, силикат кальция, алюмосиликат натрия, трисиликат магния, порошковую целлюлозу, макрокристаллическую целлюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, поперечно-сшитую карбоксиметилцеллюлозу натрия, бензоат натрия, карбонат кальция, карбонат магния, стеариновую кислоту, стеарат алюминия, стеарат кальция, стеарат магния, стеарат цинка, стеарилфумарат натрия, силоид, Stearowet C, оксид магния, крахмал, натрия крахмала гликолят, глицерилмоностеарат, глицерилдибегенат, глицерилпальмитостеарат, гидрогенизированное растительное масло, гидрогенизированное хлопковое масло, касторовое масло, минеральное масло, полиэтиленгликоль (например, ПЭГ 4000-8000), полиоксиэтиленгликоль, полоксамеры, повидон, кросповидон, кроскармеллозу натрия, альгиновую кислоту, казеин, сополимер метакриловой кислоты и дивинилбензола, докузат натрия, циклодекстрины (например, 2-гидроксипропил-дельта-циклодекстрин), полисорбаты (например, полисорбат 80), цетримид, ТПГС (d-альфа-токоферилполиэтиленгликоль 1000 сукцинат), лаурилсульфат магния, лаурилсульфат натрия, простые эфиры полиэтиленгликолей, сложные дизифиры жирных кислот и полиэтиленгликолей или сложный эфир полиоксиалкиленсорбитана и жирной кислоты (например, сложный эфир полиоксиэтиленсорбитана Tween[®]), сложные эфиры полиоксиэтиленсорбитана и жирной кислоты, сложный эфир сорбитана и жирных кислот, например, сложный эфир сорбитана и жирной кислоты, такой как олеиновая, стеариновая или пальмитиновая кислота, маннит, ксилит, сорбит, мальтозу, лактозу, моногидрат лактозы или высушенному распылением лактозу, сахарозу, фруктозу, фосфат кальция, двухосновный фосфат кальция, трехосновный фосфат кальция, сульфат кальция, декстраты, декстран, декстрин, декстрозу, ацетат целлюлозы, мальтодекстрин, симетикон, полидекстрозу, хитозан, желатин, ГПМЦ (гидроксипропилметилцеллюлозу), ГПЦ (гидроксипропилцеллюлозу), гидроксиэтилцеллюлозу и тому подобные.

[00141] Согласно некоторым вариантам реализации можно применять пероральное введение. Фармацевтические составы для перорального применения могут входить в состав традиционных лекарственных форм для перорального введения, таких как капсулы, таблетки и жидкие лекарственные формы, такие как сиропы, эликсиры и концентрированные капли. Соединения, описанные в настоящей заявке, можно комбинировать с твердыми вспомогательными веществами, необязательно совместно с измельчением смеси и переработкой смеси в гранулы, после добавления подходящих вспомогательных веществ, при необходимости, для получения, например, таблеток, покрытых оболочкой таблеток, твердых капсул, мягких капсул, растворов (например, водных, спиртовых или масляных растворов) и тому подобные. Подходящими вспомогательными веществами, в частности, являются наполнители, такие как сахара, включая лактозу, глюкозу, сахарозу, маннит или сорбит, целлюлозные препараты, например, кукурузный крахмал, пшеничный крахмал, рисовый крахмал, картофельный крахмал, желатин, трагакантовая камедь, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза (КМЦ) натрия и/или поливинилпирролидон (ПВП : повидон); масляные наполнители, включая растительные и животные масла, такие как масло подсолнечника, оливковое масло или рыбий жир.

Пероральные лрзированные лекарственные формы также могут содержать разрыхлители, такие как поперечно-сшитый поливинилпирролидон, агар или альгиновая кислота, или ее соли, например, альгинат натрия; лубриканты, такие как тальк или стеарат магния; пластификаторы, такие как глицерин или сорбит; подсластители, такие как сахароза, фруктоза, лактоза или аспартам; природные или искусственные ароматизаторы, такие как перечная мята, винтергриновое масло или вишневый ароматизатор; или красители или пигменты, которые можно применять для идентификации или характеризации различных доз или комбинаций. Также предложены драже с подходящими оболочками. Для этих целей можно применять

5 концентрированные растворы Сахаров, которые могут необязательно содержать, например, гуммиарабик, тальк, поливинилпирролидон, гели на основе карбопола, полиэтиленгликоль и/или диоксид титана, летучие лаковые растворы и подходящие органические растворители или смеси растворителей.

10

[00142] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения лекарственная форма включает таблетку или капсулу. Согласно одному варианту реализации в настоящем изобретении предложена таблетка, содержащая соединение согласно настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество. Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения указанное соединение выбрано из Формы А Соединения I, Формы В Соединения I, Формы С Соединения I, Формы D Соединения I и кристаллического Соединения II. Согласно другому варианту реализации в настоящем изобретении предложена капсула, содержащая соединение согласно настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество. Согласно дополнительному варианту реализации настоящего изобретения указанное соединение

15

20

25

выбрано из Формы А Соединения I, Формы В Соединения I, Формы С Соединения I, Формы D Соединения I и кристаллического Соединения II.

[00143] Согласно одному варианту реализации в настоящем изобретении предложена таблетка, содержащая Форму С Соединения I и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество. Согласно некоторым вариантам реализации изобретения

30

35

указанная таблетка содержит по меньшей мере 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% масс. Формы С Соединения I.

[00144] Согласно одному варианту реализации в настоящем изобретении предложена капсула, содержащая Форму С Соединения I и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество. Согласно некоторым вариантам реализации изобретения

40

45

указанная капсула содержит по меньшей мере 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% масс. Формы С Соединения I.

[00145] Согласно другому варианту реализации в настоящем изобретении предложен способ получения таблетки или капсулы, включающий объединение соединения согласно настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество. Согласно другому варианту реализации в настоящем изобретении предложен способ получения таблетки, содержащей Форму С Соединения I путем объединения Формы С Соединения Ic фармацевтически приемлемым носителем или вспомогательным веществом. Согласно другому варианту реализации в настоящем изобретении предложен способ получения капсулы, содержащей Форму С Соединения I путем объединения Формы С Соединения I с фармацевтически приемлемым носителем или вспомогательным веществом.

[00146] Фармацевтические препараты, которые можно применять перорально,

включают твердые капсулы, состоящие из желатина («гелкапы»), а также мягкие герметичные капсулы, выполненные из желатина, и пластификатор, такой как глицерин или сорбит. Твердые капсулы могут содержать активные ингредиенты в смеси с наполнителем, таким как лактоза, связывающими агентами, такими как крахмал, и/или 5 лубрикантами, такими как тальк или стеарат магния и, необязательно, стабилизаторами. В мягких капсулах активные соединения могут быть растворены или суспендированы в подходящих жидкостях, таких как жирные масла, жидкий парафин или жидкое полиэтиленгликоли.

[00147] Согласно некоторым вариантам реализации изобретения можно применять

10 инъекцию (парентеральное введение), например, внутримышечную, внутривенную, внутрибрюшинную и/или подкожную. Соединения для инъекции, описанные в настоящей заявке, могут быть представлены в виде стерильных жидких растворов, предпочтительно в физиологически совместимых буферах или растворах, таких как солевой раствор, раствор Хэнка или раствор Рингера. Дисперсии также могут быть получены в неводных 15 растворителях, таких как глицерин, пропиленгликоль, этанол, жидкые полимеры, полиэтиленгликоли, триацетин и растительные масла. Растворы также могут содержать консервант, такой как метилпарабен, пропилпарабен, хлорбутанол, фенол, сорбиновая кислота, тимеросал и тому подобные. В дополнение, указанные соединения могут быть 20 представлены в твердой форме, включая, например, лиофилизованные формы, которые необходимо растворять или суспендировать перед применением.

[00148] Согласно некоторым вариантам реализации можно применять чресслизистое, местное или трансдермальное введение. В таких лекарственных формах, содержащих соединения, представленные в настоящей заявке, применяют смачивающие вещества для проникновения через барьер. Указанные смачивающие вещества, в целом, известны

25 в данной области техники и включают, например, для чресслизистого введения, соли желчных кислот и производные фусидовой кислоты. В дополнение для ускорения проницаемости можно применять детергенты. Чресслизистое введение, например, можно проводить при помощи назальных спреев или суппозиториев (ректально или вагинально). Композиции, содержащие соединения, описанные в настоящей заявке, для 30 местного введения могут входить в состав масел, кремов, лосьонов, мазей и тому подобных, в зависимости от выбора соответствующих носителей, известных в данной области техники. Подходящие носители включают растительные или минеральные масла, белый вазелин (белый мягкий парафин), жиры или масла с разветвленной цепью, животные жиры и высокомолекулярные спирты (более чем C_{12}). В некоторых вариантах

35 реализации носители выбраны таким образом, что активный ингредиент является растворимым. Также в лекарственные формы могут быть включены эмульгаторы, стабилизаторы, увлажнители и антиоксиданты, а также, при желании, агенты, придающие композиции цвет или аромат. Кремы для местного введения предпочтительно входят в состав в виде смеси минерального масла, самоэмульгирующегося воска и 40 воды, с которой смешан активный ингредиент, растворенный в небольшом количестве растворителя (например, в масле). Дополнительно, введение трансдермальным путем может включать трансдермальный пластырь или повязку, такую как бандаж, пропитанный активным ингредиентом и необязательно одним или более носителями 45 или разбавителями, известным в данной области техники. Для введения в форме системы трансдермальной доставки введение дозы на протяжении режима дозирования должно быть непрерывным, а не периодическим.

[00149] В некоторых вариантах реализации изобретения соединения вводят путем ингаляции. Соединения, описанные в настоящей заявке, могут быть представлены в

виде сухого порошка или подходящего раствора, суспензии или аэрозоля. Порошки и растворы могут содержать подходящие добавки, известные в данной области техники. Например, порошки могут содержать подходящую порошковую основу, такую как лактоза или крахмал, а растворы могут содержать пропиленгликоль, стерильную воду,

5 этанол, хлорид натрия и другие добавки, такие как кислота, щелочи и буферные соли. Такие растворы или суспензии можно вводить путем ингаляции посредством спрея, через насос-дозатор, распылитель или небулайзер и тому подобные. Соединения,

описанные в настоящей заявке, также можно применять в комбинации с другими ингаляционными лекарственными средствами, например, с кортикоステроидами, такими

10 как флутиказона пропионат, беклометазона дипропионат, триамцинолона ацетонид, будесонид и мометазона фуроат; бета-агонистами, такими как албутерол, салметерол и формотерол; антихолинэргическими агентами, такими как ипратропия бромид или тиотропий; сосудорасширяющими средствами, такими как трепростинил и илопрост; ферментами, такими как ДНКаза; терапевтическими белками; антителами-

15 иммуноглобулинами; олигонуклеотидами, такими как одно- или двухцепочечная ДНК или РНК, миРНК; антибиотиками, такими как тобрамицин; антагонистами мускаринового рецептора; антагонистами лейкотриенов; антагонистами цитокинов; ингибиторами протеазы; кромолином натрия; недокрилом натрия и кромогликатом натрия.

20 [00150] Количество различных соединений для введения можно определять с использованием стандартных процедур, учитывающих такие факторы как активность соединения (*in vitro*, например, IC₅₀) Соединения для мишени, или *in vitro* активность на моделях определения эффективности у животных), фармакокинетические результаты на животных моделях (например, биологический период полувыведения или

25 биодоступность), возраст, размер и массу субъекта и нарушение, наблюдаемое у субъекта. Степень важности этих и других факторов хорошо известна специалистам в данной области техники. В целом, доза находится в диапазоне приблизительно от 0,01 до 50 мг/кг, также приблизительно от 0,1 до 20 мг/кг массы субъекта, которого лечат. Обычно применяют дозу приблизительно от 600 до 1200 мг/день. Могут применяться

30 множественные дозы.

[00151] Соединения, описанные в настоящей заявке, также могут применяться в комбинации с другими лекарственными средствами для лечения того же заболевания. Указанное комбинированное применение включает введение соединений и одного или более другого терапевтического средства в различное время или совместное введение

35 соединения и одного или более другого лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам реализации изобретения дозировку одного или более соединения согласно настоящему изобретению или другого лекарственного средства, применяемых в комбинации, можно модифицировать, например, снижать дозируемое количество по сравнению с соединением или лекарственным средством, используемыми по отдельности, 40 при помощи способов, хорошо известных специалистам в данной области техники.

[00152] Соединения, описанные в настоящей заявке, могут применяться в комбинации с другими химиотерапевтическими агентами или лекарственными средствами, или ингибиторами киназ для лечения того же заболевания. Такая комбинация может быть представлена в виде композиции с установленной дозой или для введения в разное

45 время или совместного введения указанного соединения и другого агента, лекарственного средства или ингибитора киназы одновременно или по отдельности. Согласно некоторым вариантам реализации изобретения дозировка может быть изменена для одного или более соединений согласно настоящему изобретению или

другого агента, лекарственного средства или ингибитора киназы, используемых в комбинации, например, количество, дозированное для соединения, применяемого отдельно может быть снижено или увеличено для повышения безопасности и/или эффективности, с помощью способов, хорошо известных специалистам в данной области техники.

[00153] Следует понимать, что применение в комбинации включает применение с другими способами лечения, лекарственными средствами, медицинскими процедурами и т.п., причем указанные другие способы лечения или процедуры могут применяться разное время (например, в течение короткого периода времени, такого как в течение нескольких часов (например, 1, 2, 3, 4-24 часов), или в течение более длительного времени (например, 1-2 дней, 2-4 дней, 4-7 дней, 1-4 недель)), чем соединение, описанное в настоящей заявке, или одновременно с соединением, описанным в настоящем тексте. Применение в комбинации также включает применение с терапевтическим средством или медицинской процедурой, которая применяется один раз или повторяется, как например, хирургическое вмешательство, совместно с соединением, описанным в настоящем тексте, вводимого в течение короткого или более длительного периода времени до или после другого способа лечения либо процедуры. Согласно некоторым вариантам реализации в настоящем изобретении предложена доставка соединения, описанного в настоящей заявке, и одного или более других лекарственных терапевтических средств, доставляемых с использованием другого пути введения или того же пути введения. Применение в комбинации для любого пути введения включает доставку соединения, описанного в настоящей заявке, и одного или более других лекарственных терапевтических средств, доставляемых совместно при помощи одного пути введения в каком-либо составе, включая лекарственные формы, где два соединения химически связаны таким образом, что они сохраняют терапевтическую активность после введения. Согласно одному из аспектов другую лекарственную терапию также можно проводить совместно с введением соединения, описанного в настоящей заявке. Применение в комбинации путем совместного введения включает введение совместных лекарственных форм и/или лекарственных форм, содержащих химически связанные соединения, или введение двух или более соединений в виде отдельных составов с коротким интервалом друг относительно друга (например, с интервалом в час, 2 часа, 3 часа, до 24 часов) с использованием одного или различных путей введения. Совместное введение отдельных составов включает совместное введение путем доставки с использованием одного устройства, например, одного ингаляционного устройства, одного шприца и т.д., или введение с использованием различных устройств с короткими интервалами друг относительно друга. Получение совместных лекарственных форм, содержащих соединение, описанное в настоящей заявке, и одно или более дополнительных лекарственных терапевтических средств, доставляемых одним путем, включает совместную подготовку веществ таким образом, что их можно вводить при помощи одного устройства, включая объединение различных соединений в одной лекарственной форме или модификацию соединений для их химического связывания с сохранением биологической активности. Указанные химически связанные соединения могут содержать линкерную группу, по существу сохраняющуюся *in vitro*, или линкерная группа может разрушаться *in vitro* с разделением двух активных компонентов.

45 Способы лечения

[00154] Согласно некоторым вариантам реализации в настоящем изобретении предложен способ лечения заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в таком лечении, путем введения указанному субъекту терапевтически эффективного

количества одной или более твердых, кристаллических или полиморфных форм Соединения I или твердых или кристаллических форм Соединения II, описанных в настоящей заявке, или их композиции. Примеры кристаллических форм, которые можно применять в способах, описанных в настоящей заявке, включают Форму А Соединения I, Форму В Соединения I, Форму С Соединения I, Форму D Соединения I и кристаллическое Соединение II.

[00155] Согласно некоторым вариантам реализации в настоящем изобретении предложен способ лечения заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в таком лечении, путем введения указанному субъекту терапевтически эффективного количества одной или более твердых, кристаллических или полиморфных форм Соединения I или твердых или кристаллических форм Соединения II, описанных в настоящей заявке, пролекарства такого соединения, фармацевтически приемлемой соли такого соединения или пролекарства, или фармацевтически приемлемой лекарственной формы, содержащей указанное соединение или пролекарство в комбинации с одним или более других подходящих способов лечения для указанного заболевания или состояния.

[00156] Согласно некоторым вариантам реализации в настоящем изобретении предложен способ лечения субъекта, страдающего от или имеющего риск заболевания или состояния, опосредованного c-Fms, c-Kit, Flt3, инфильтрацией или активацией макрофагов и/или микроглии или их комбинацией. Указанный способ включает введение указанному субъекту эффективного количества одной или более твердых, кристаллических или полиморфных форм Соединения I или твердых или кристаллических форм Соединения II, описанных в настоящей заявке, или композиции, описанной в настоящей заявке. Согласно некоторым вариантам реализации изобретения указанный способ включает введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества Формы А Соединения I, Формы В Соединения I, Формы С Соединения I, Формы D Соединения I или кристаллического Соединения II. Согласно некоторым вариантам реализации изобретения указанный способ включает введение указанному субъекту композиции, содержащей терапевтически эффективное количество Формы А Соединения I, Формы В Соединения I, Формы С Соединения I, Формы D Соединения I или кристаллического Соединения II и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

[00157] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения указанный способ включает введение субъекту эффективного количества одной или более твердых, кристаллических или полиморфных форм Соединения I или твердых или кристаллических форм Соединения II, описанных в настоящей заявке, в комбинации с одной или более другими вариантами терапии, подходящими для лечения настоящего заболевания или состояния. Согласно некоторым вариантам реализации в настоящем изобретении предложен способ лечения субъекта, страдающего от заболевания или состояния, опосредованного макрофагами, ассоциированными с опухолями (МАО). Согласно определенным вариантам реализации в настоящем изобретении предложен способ лечения субъекта, страдающего от заболевания или состояния, такого как опухоль, при котором макрофаги, ассоциированные с опухолями, влияют на пролиферацию, выживание и метастазы опухоли. Согласно некоторым вариантам реализации в изобретении предложен способ лечения субъекта, страдающего от заболевания или состояния, при котором уменьшение количества/истощение макрофагов или микроглии обеспечивает благоприятное действие. В конкретных случаях заболевание или состояние представляет собой заболевание или состояние, описанное в настоящей

заявке. Указанный способ включает введение указанному субъекту эффективного количества одной или более твердых, кристаллических или полиморфных форм Соединения I или твердых или кристаллических форм Соединения II, описанных в настоящей заявке, и агента или лекарственного средства, описанного в настоящей

5 заявке. Согласно некоторым вариантам реализации в настоящем изобретении предложены способы лечения субъекта, страдающего от опухолей с нарушенной или иной экспрессией Fms, CSF1R, CSF1 или IL-34 или активирующими мутациями или транслокациями любого из указанных выше белков.

[00158] Согласно некоторым вариантам реализации изобретения заболевания,

- 10 которые поддаются лечению с применением одной или более твердых, кристаллических или полиморфных форм Соединения I или твердых или кристаллических форм Соединения II, описанных в настоящей заявке, или композиций, описанных в настоящей заявке, представляют собой заболевание, опосредованное C-Fms, выбранное из группы, состоящей из иммунных нарушений, включая, но не ограничиваясь указанными,
- 15 ревматоидный артрит, системную красную волчанку (СКВ) и отторжение трансплантата; абляции стволовых клеток и подготовки миелоидных клеток для трансплантации стволовых клеток; воспалительных заболеваний, включая, но не ограничиваясь указанными, остеоартрит, синдром воспаленного кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), эмфизему, болезнь
- 20 Кавасаки, гемофагоцитарный синдром (синдром активации макрофагов), многоцентровой ретикулогистиоцитоз и атеросклероз; метаболических нарушений, включая, но не ограничиваясь указанными, диабет I типа, диабет II типа, инсулинорезистентность, гипергликемию, ожирение и липолиз; нарушений структуры кости, минерализации и образования и резорбции костной ткани, включая, но не
- 25 ограничиваясь указанными, остеопороз, повышенный риск переломов, болезнь Паже, гиперкальциемию, инфекционный остеолиз (например, остеомиелит), перипростетический остеолиз или остеолиз, вызванный «частицами износа», и метастазы рака в кости; заболеваний почки и мочевыводящих путей, включая, но не ограничиваясь указанными, эндометриоз, нефрит (например, гломерулонефрит, интерстициальный нефрит,
- 30 волчаночный нефрит), некроз канальцев, осложнения почек, связанные с диабетом (например, диабетическую нефропатию) и гипертрофию почек; нарушений центральной нервной системы, включая, но не ограничиваясь указанными, рассеянный склероз, инсульт, болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона; воспалительной и хронической боли, включая, но не ограничиваясь указанными, боль в кости; и раковых заболеваний,
- 35 включая, но не ограничиваясь указанными, множественную миелому, острую миелоидную лейкемию (ОМЛ), хроническую миелоидную лейкемию (ХМЛ), моноцитарную лейкемию, рак простаты, рак молочной железы, рак яичников, меланому, мультиформную глиобластому, метастазы опухолей в других тканях, и другие хронические миелопролиферативные заболевания, такие как миелофиброз. Согласно
- 40 некоторым вариантам реализации изобретения ОМЛ связана с мутациями Fms-подобной тирозинкиназы 3 (Flt3), которые представляют собой внутренние tandemные дупликации (ITD). Согласно некоторым вариантам реализации изобретения заболевания, опосредованные c-fms, включают опухоли с нарушенной или иной экспрессией Fms, CSF1R, CSF1 или IL-34 или активирующими мутациями или транслокациями любого из
- 45 вышеуказанных белков.

[00159] Согласно другим вариантам реализации изобретения указанное заболевание или состояние опосредовано c-fms и c-kit и выбрано из группы, состоящей из опухолей тучных клеток, мелкоклеточного рака легких, рака яичек, стромальных опухолей

желудочно-кишечного тракта, глиобластомы, астроцитомы, нейробластомы, карцином женских половых путей, саркомой нейроэктодермальной природы, колоректальной карциномы, карциномы *in situ*, неоплазии шванновских клеток, злокачественных опухолей периферических нервных клеток, злокачественных опухолей оболочек

5 периферических нервов, подкожных феохромоцитом и плексиформных нейрофибром, нейрофиброматоза, нейрофиброматоза-1 (NF-1), лейомио-аденоматоидной опухоли, лейомиосаркомы, острой миелоидной лейкоза, острой лимфоцитарной лейкоза, хронической миелогенной лейкоза, множественной миеломы, мастоцитоза, меланомы, рака молочной железы, рака яичников, рака простаты, опухолей тучных клеток у собак,

10 метастазов рака в кости или других тканях, хронических миелопролиферативных заболеваний, таких как миелофиброз, гипертрофии почек, астмы, ревматоидного артрита, аллергического ринита, рассеянного склероза, остеоартрита, синдрома воспаленного кишечника, отторжения трансплантата, системной красной волчанки, язвенного колита, болезни Крона, хронической обструктивной болезни легких,

15 эмфиземы, болезни Кавасаки, гемофагоцитарного синдрома (синдрома активации макрофагов), многоцентрового ретикулогистиоцитоза, атеросклероза, диабета I типа, диабета II типа, инсулинорезистентности, гипергликемии, ожирения, липоза, гиперэозинофилии, остеопороза, повышенного риска переломов, болезни Паже, гиперкальциемии, инфекционного остеолиза (например, остеомиелита),

20 перипростетического остеолиза или остеолиза, вызванного «частицами износа», эндометриоза, гломерулонефрита, интерстициального нефрита, волчаночного нефрита, некроза канальцев, диабетической нефропатии, инсульта, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, воспалительной боли, хронической боли и боли в кости.

[00160] Согласно другим вариантам реализации изобретения заболевание или

25 состояние, поддающееся лечению с применением одной или более твердых, кристаллических или полиморфных форм Соединения I или твердых или кристаллических форм Соединения II, описанных в настоящей заявке, или композиций, описанных в настоящей заявке, выбрано из алопеции, облысения, заживления ран, андрогенной алопеции (AGA), эпилепсии, черепно-мозговой травмы, таупатии, болезни Эрдгейма-Честера, гистоцитоза клеток Лангерганса, волосатоклеточного лейкоза, немелкоклеточного рака легких, склеродермии, заболевания передней камеры глаза, заболевания задней камеры глаза, лизосомной болезни накопления, аблации стволовых клеток и подготовки миелоидных клеток для трансплантации стволовых клеток, первичного прогрессирующего рассеянного склероза, комплексного регионального

30 болевого синдрома, рефлекторной симпатической дистрофии, мышечной дистрофии, мышечной дистрофии Дюшенна, каузальгии, нейровоспаления, нейровоспалительных нарушений, доброкачественной забывчивости, ВИЧ, слабоумия типа Бинсвангера, слабоумия с образованием телец Леви, прозэнцефалии, микроэнцефалии, церебрального паралича, врожденной гидроцефалии, водялки живота, прогрессирующего

35 супрануклеарного паралича, глаукомы, аддиктивных расстройств, зависимостей, алкоголизма, трепора, болезни Вильсона, сосудистого слабоумия, мультиинфарктного слабоумия, лобно-височного слабоумия, псевдослабоумия, рака мочевого пузыря, рака мочеточника, рака уретры, рака урахуса, базальноклеточной карциномы, холангикарциномы, рака толстой кишки, рака эндометрия, рака пищевода, саркомы

40 Юинга, рака желудка, глиомы, печеночноклеточной карциномы, лимфомы Ходжкина, карциномы гортани, лейкоза, рака печени, рака легких, меланомы, мезотелиомы, рака поджелудочной железы, рака прямой кишки, рака почек, плоскоклеточной карциномы, Т-клеточной лимфомы, рака щитовидной железы, моноцитарной лейкоза,

фоехромоцитомы, злокачественных опухолей периферических нервных клеток, злокачественных опухолей оболочек периферических нервов (MPNST), кожной и плексиформной нейрофибромы, лейомиоаденоматоидной опухоли, фиброзных опухолей, фиброзных опухолей матки, лейомиосаркомы, папиллярной карциномы щитовидной железы, анапластического рака щитовидной железы, медуллярного рака щитовидной железы, фолликулярного рака щитовидной железы, карциномы из клеток Гюртле, рака щитовидной железы, ангиосарком, липосарком, асцитов, злокачественного асцита, мезотелиомы, опухолей слюнных желез, мукоэпидермоидной карциномы слюнных желез, ацинозноклеточной карциномы слюнных желез, стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта (GIST, причем указанное лечение включает, но не ограничивается указанными, терапию первой линии, второй линии и неоадьювантную терапию GIST), опухолей, вызывающих эффузию в различных органах организма, плевральной эffузии, перикардиальной эffузии, перитонеальной эffузии или асцита, гигантоклеточных опухолей (ГКО), ГКО кости, пигментного виллонодулярного синовита (PVNS), теносиновиальной гигантоклеточной опухоли (ТГКО), ТГКО сухожильного влагалища (ТГКО-СВ), других сарком; ангиогенеза опухоли и роста опухоли по паракринному механизму, а также опухолей с нарушенной или иной экспрессией Fms, CSF1R, CSF1 или IL-34 или активирующими мутациями или транслокациями любого из указанных выше белков.

[00161] Согласно вариантам реализации и аспектам, описанным в настоящем тексте, предполагается, что кристаллические или полиморфные формы Соединения I включают, но не ограничиваются указанными, Форму А Соединения I, Форму В Соединения I, Форму С Соединения I, и Форму D Соединения I.

[00162] Согласно другим вариантам реализации изобретения заболевание или состояние, поддающееся лечению с применением одной или более твердых, кристаллических или полиморфных форм Соединения I или твердых или кристаллических форм Соединения II или композиций, описанных в настоящей заявке, выбрано из первичного прогрессирующего рассеянного склероза, злокачественных опухолей оболочек периферических нервов (MPNST), плексиформных нейрофибром, мезотелиомы, мультиинфарктного слабоумия, лобно-височного слабоумия, мукоэпидермоидной карциномы слюнных желез, стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта (GIST, причем указанное лечение включает, но не ограничивается указанными, терапию первой линии, второй линии и неоадьювантную терапию GIST), пигментного виллонодулярного синовита (PVNS) или теносиновиальной гигантоклеточной опухоли (ТГКО).

[00163] Согласно некоторым вариантам реализации в настоящей заявке предложен способ лечения субъекта, страдающего от или имеющего риск теносиновиальной гигантоклеточной опухоли (ТГКО), включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества Формы А Соединения I, Формы В Соединения I, Формы С Соединения I, Формы D Соединения I или кристаллического Соединения II, или композиции, содержащей Форму А Соединения I, Форму В Соединения I, Форму С Соединения I, Форму D Соединения I или кристаллическое Соединение II и фармацевтически приемлемый носитель. Согласно некоторым вариантам реализации в настоящей заявке предложен способ лечения субъекта, страдающего от или имеющего риск пигментного виллонодулярного синовита (PVNS), включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества Формы А Соединения I, Формы В Соединения I, Формы С Соединения I, Формы D Соединения I или кристаллического Соединения II, или композиции, содержащей Форму А Соединения

I, Форму В Соединения I, Форму С Соединения I, Форму D Соединения I или кристаллическое Соединение II и фармацевтически приемлемый носитель. Согласно некоторым вариантам реализации в настоящей заявке предложен способ лечения субъекта, страдающего от или имеющего риск злокачественных опухолей оболочек периферических нервов (MPNST), включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества Формы А Соединения I, Формы В Соединения I, Формы С Соединения I, Формы D Соединения I или кристаллического Соединения II, или композиции, содержащей Форму А Соединения I, Форму В Соединения I, Форму С Соединения I, Форму D Соединения I или кристаллическое Соединение II и

10 фармацевтически приемлемый носитель. Согласно некоторым вариантам реализации в настоящей заявке предложен способ лечения субъекта, страдающего от или имеющего риск плексiformных нейрофибром, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества Формы А Соединения I, Формы В Соединения I, Формы С Соединения I, Формы D Соединения I или кристаллического Соединения II, или композиции, содержащей Форму А Соединения I, Форму В Соединения I, Форму С Соединения I, Форму D Соединения I или кристаллическое Соединение II и

15 фармацевтически приемлемый носитель. Согласно некоторым вариантам реализации в настоящей заявке предложен способ лечения субъекта, страдающего от или имеющего риск злокачественных опухолей оболочек периферических нервов (MPNST),

20 включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества Формы С Соединения I или композиции, содержащей Форму С Соединения I и фармацевтически приемлемый носитель. Согласно некоторым вариантам реализации в настоящей заявке предложен способ лечения субъекта, страдающего от или имеющего риск плексiformных нейрофибром, включающий введение указанному субъекту

25 терапевтически эффективного количества Формы С Соединения I или композиции, содержащей Форму С Соединения I и фармацевтически приемлемый носитель.

[00164] Согласно некоторым вариантам реализации в настоящей заявке предложен способ лечения субъекта, страдающего от или имеющего риск солидных опухолей, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества Формы А Соединения I, Формы В Соединения I, Формы С Соединения I, Формы D Соединения I или кристаллического Соединения II, или композиции, содержащей Форму А Соединения I, Форму В Соединения I, Форму С Соединения I, Форму D Соединения I или кристаллическое Соединение II и фармацевтически приемлемый носитель, и, необязательно, дополнительно введение терапевтически эффективного количества паклитаксела. Согласно некоторым вариантам реализации изобретения указанная солидная опухоль представляет собой прогрессирующий, метастатический или неоперабельный эпителиальный рак яичников, первичный рак брюшины или рак фаллопиевой трубы. Согласно некоторым вариантам реализации в настоящей заявке предложен способ лечения страдающего от или имеющего риск прогрессирующего, метастатического или неоперабельного эпителиального рака яичников, первичного рака брюшины или рака фаллопиевой трубы, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества Формы С Соединения I или композиции, содержащей Форму С Соединения I и фармацевтически приемлемый носитель.

40 [00165] Согласно аспектам и вариантам реализации, включающим лечение заболевания или состояния с применением одной или более твердых, кристаллических или полиморфных форм Соединения I или твердых или кристаллических форм Соединения II, описанных в настоящей заявке, в изобретении предложены способы

лечения заболевания или состояния, опосредованного Kit, у субъекта, нуждающегося в таком лечении (например, млекопитающего, такого как человек, другие приматы, спортивные животные, животные, имеющие коммерческую ценность, такие как крупный рогатый скот, сельскохозяйственные животные, такие как лошади, или домашние

- 5 животные, такие как собаки и кошки), например, заболевания или состояния, характеризующегося аномальной активностью Kit (например, киназной активностью). Согласно некоторым вариантам реализации изобретения указанные способы могут включать введение субъекту, страдающему от или предрасположенному к развитию заболевания или состояния, опосредованного c-kit, эффективного количества одного
- 10 или более соединений, описанных в настоящей заявке. В одном из вариантов реализации заболевание или состояние, опосредованное Kit, выбрано из группы, состоящей из злокачественных опухолей, включая, но не ограничиваясь указанными, опухоли тучных клеток, мелкоклеточный рак легких, немелкоклеточный рак легких (НМРЛ), рак яичек, рак поджелудочной железы, рак молочной железы, карциному из клеток Меркеля,
- 15 карциномы женских половых путей, саркомы нейроэктодермального происхождения, колоректальную карциному, карциному in situ, стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST - причем указанное лечение включает, но не ограничивается указанными, терапию первой линии, второй линии и неоадьювантную терапию GIST), ангиогенез опухолей, глиобластому, астроцитому, нейробластому, нейрофиброматоз
- 20 (включая неоплазию шванновских клеток, связанную с нейрофиброматозом), острую миелоидную лейкемию, острую лимфоцитарную лейкемию, хроническую миелоидную лейкемию, мастоцитоз, меланому и опухоли тучных клеток у собак; сердечнососудистых заболеваний, включая, но не ограничиваясь указанными, атеросклероз, кардиомиопатию, сердечную недостаточность, гипертензию легочных артерий и фиброз
- 25 легких; воспалительных и аутоиммунных показаний, включая, но не ограничиваясь указанными, аллергию, анафилаксию, астму, ревматоидный артрит, аллергический ринит, рассеянный склероз, воспалительную болезнь кишечника, отторжение трансплантата, гиперэозинофилию, крапивницу и дерматит; желудочно-кишечных показаний, включая, но не ограничиваясь указанными, гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ), эзофагит и язвы желудочно-кишечного тракта;
- 30 офтальмологических показаний, включая, но не ограничиваясь указанными,uveит и ретинит; и неврологических показаний, включая, но не ограничиваясь указанными, мигрени, и опухолей с нарушенной или иной экспрессией Kit, SCFR, SCF или активирующими мутациями или транслокациями любого из вышеуказанных белков.

- 35 [00166] Согласно аспектам и вариантам реализации, включающим лечение заболевания или состояния с применением одной или более твердых, кристаллических или полиморфных форм Соединения I или твердых или кристаллических форм Соединения II, описанных в настоящей заявке, в изобретении предложены способы лечения заболевания или состояния, опосредованного Fms, у субъекта, нуждающегося в таком лечении (например, млекопитающего, такого как человек, другие приматы, спортивные животные, животные, имеющие коммерческую ценность, такие как крупный рогатый скот, сельскохозяйственные животные, такие как лошади, или домашние животные, такие как собаки и кошки), например, заболевания или состояния, характеризующегося аномальной активностью Fms (например, киназной активностью).
- 40 Согласно некоторым вариантам реализации указанные способы могут включать введение указанному субъекту, страдающему или предрасположенному к развитию заболевания или состояния, опосредованного Fms, эффективного количества одного или более соединений, описанных в настоящей заявке. Согласно одному из вариантов
- 45

- реализации изобретения заболевание, опосредованное Fms, выбрано из группы, состоящей из воспалительных и аутоиммунных показаний, включая, но не ограничиваясь указанными, ревматоидный артрит, остеоартрит, псoriатический артрит, psoriasis, дерматит, анкилозирующий спондилит, полимиозит, дерматомиозит, системный склероз,
- 5 ювенильный идиопатический артрит, ревматическую полимиалгию, болезнь Шегрена, гистиоцитоз из клеток Лангерганса (ГКЛ), болезнь Стилла, воспалительную болезнь кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, системную красную волчанку (СКВ), иммунную тромбоцитопеническую пурпурну (ИТП), подготовку миелоидных клеток для аутологичной трансплантации, отторжение трансплантата, хроническую
- 10 обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), эмфизему, болезнь Кавасаки, гемофагоцитарный синдром (синдром активации макрофагов), многоцентровой ретикулогистиоцитоз и атеросклероз; метаболических нарушений, включая, но не ограничиваясь указанными, диабет I типа, диабет II типа, инсулинорезистентность, гипергликемию, ожирение и липолиз; нарушения структуры кости, минерализации и образования и резорбции
- 15 костной ткани, включая, но не ограничиваясь указанными, остеопороз, остеодистрофию, повышенный риск переломов, болезнь Паже, гиперкальциемию, инфекционный остеолиз (например, остеомиелит) и перипростетический остеолиз и остеолиз, вызванный «частицами износа»; заболеваний почек и мочевыводящих путей, включая, но не ограничиваясь указанными, эндометриоз, нефрит (например, гломерулонефрит,
- 20 интерстициальный нефрит, волчаночный нефрит), некроз канальцев, осложнения почек, связанные с диабетом (например, диабетическую нефропатию), и гипертрофию почек; нарушения нервной системы, включая, но не ограничиваясь указанными, демиелинизирующие нарушения (например, рассеянный склероз, синдром Шарко-Мари-Тута), амиотрофический латеральный склероз (ALS), тяжелую миастению, хроническую
- 25 демиелинизирующую полинейропатию, другие демиелинизирующие нарушения, инсульт, болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона; боли, включая, но не ограничиваясь указанными, хроническую боль, острую боль, воспалительную боль, невропатическую боль, боль в кости; злокачественных опухолей, включая, но не ограничиваясь указанными, множественную миелому, острую миелоидную лейкемию (ОМЛ),
- 30 хроническую миелоидную лейкемию (ХМЛ), рак легких, рак поджелудочной железы, рак простаты, рак молочной железы, рак яичников, нейробластому, саркому, остеосаркому, гигантоклеточные опухоли (например, гигантоклеточную опухоль кости, гигантоклеточную опухоль сухожильного влагалища (ГКОСВ)), пигментный виллонодулярный синовит (PVNS), ангиогенез опухолей, меланому, мультиформную
- 35 глиобластому, разновидности глиобластомы, пронейральную разновидность глиобластомы, глиому, другие опухоли центральной нервной системы, метастазы опухолей в других тканях, остеолитические метастазы в кости и другие хронические миелопролиферативные заболевания, такие как миелофиброз; васкулита, включая, но не ограничиваясь указанными, коллагеновую сосудистую болезнь, нодозный
- 40 полиартериит, болезнь Бехчета, саркоидоз, семейную средиземноморскую лихорадку, васкулит Черга-Штраусса, темпоральный артериит, гигантоклеточный артериит, артериит Такаясу; офтальмологических показаний, включая, но не ограничиваясь указанными,uveит, склерит, ретинит, возрастную макулярную дегенерацию, неоваскуляризацию хориоидей, диабетическую ретинопатию; наследственных
- 45 нарушений, включая, но не ограничиваясь указанными, херувизм, нейрофиброматоз; инфекционных заболеваний, включая, но не ограничиваясь указанными, инфекции, связанные с вирусом иммунодефицита человека, вирусом гепатита В, вирусом гепатита С, гранулоцитарным анаплазмозом человека; нарушений хранения лизосом, включая,

но не ограничиваясь указанными, болезнь Гоше, болезнь Фабри, болезнь Ниманна-Пика; желудочно-кишечных показаний, включая, но не ограничиваясь указанными, цирроз печени; легочных показаний, включая, но не ограничиваясь указанными, фиброз легких, острое повреждение легких (например, обусловленное вентиляцией легких, 5 вызванное курением или токсинами); хирургических показаний, включая, но не ограничиваясь указанными, шунтирование (с искусственным кровообращением), сосудистую хирургию и трансплантацию сосудов; и опухолей с нарушенной или иной экспрессией Fms, CSF1R, CSF1 или IL-34 или активирующими мутациями или транслокациями любого из вышеуказанных белков.

10 [00167] Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения заболевание, опосредованное CSF1R (Fms), поддающееся лечению любым из соединений согласно настоящему изобретению, представляет собой эпилепсию.

[00168] Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения заболевание, опосредованное CSF1R (Fms), поддающееся лечению любым из соединений согласно 15 настоящему изобретению, представляет собой черепно-мозговую травму.

[00169] Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения заболевание, опосредованное CSF1R (Fms), поддающееся лечению любым из соединений согласно настоящему изобретению в комбинации с довитинибом или ваталанибом, представляет собой глиобластому (GBM).

20 [00170] Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения заболевание, опосредованное CSF1R (Fms), поддающееся лечению любым из соединений согласно настоящему изобретению, включает таупатии.

[00171] Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения заболевание, опосредованное CSF1R (Fms), поддающееся лечению любым из соединений согласно 25 настоящему изобретению, включает уменьшение вирусных резервуаров у пациента.

[00172] Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения заболевание, опосредованное CSF1R (Fms), поддающееся лечению любым из соединений согласно настоящему изобретению, включает болезнь Эрдгейма-Честера/ гистиоцитоз клеток Лангерганса, волосатоклеточный лейкоз и немелкоклеточный рак легких (НМРЛ).

30 [00173] Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения заболевание, поддающееся лечению любым из соединений согласно настоящему изобретению, представляет собой склеродермию. Согласно указанному варианту реализации соединение согласно настоящему изобретению вводят местно, а также оно может быть введено в виде лекарственной формы для местного применения, такого как гель, крем 35 или спрей, не ограничиваясь указанными.

[00174] Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения заболевание, опосредованное CSF1R (Fms), поддающееся лечению любым из соединений согласно настоящему изобретению, представляет собой заболевание передней камеры глаза или заболевание задней камеры глаза. Примеры указанных заболеваний глаз включают 40 заболевания роговицы, конъюнктивы, склеры и слезных желез.

[00175] Согласно аспектам и вариантам реализации, включающим лечение заболевания или состояния с применением одной или более твердых, кристаллических или полиморфных форм Соединения I или твердых или кристаллических форм Соединения II, описанных в настоящей заявке, в изобретении предложены способы 45 лечения заболевания или состояния, опосредованного Fms и Kit у субъекта, нуждающегося в таком лечении (например, млекопитающего, такого как человек, другие приматы, спортивные животные, животные, имеющие коммерческую ценность, такие как крупный рогатый скот, сельскохозяйственные животные, такие как лошади,

или домашние животные, такие как собаки и кошки), например, заболевания или состояния, характеризующегося аномальной активностью Fms и активностью Kit (например, киназной активностью). Согласно некоторым вариантам реализации указанные способы могут включать введение субъекту, страдающему от или имеющему риск заболевания или состояния, опосредованного Fms и Kit, эффективного количества одного или более соединений, описанных в настоящей заявке. Согласно одному из вариантов реализации указанное состояние, опосредованное Fms и Kit, выбрано из группы, состоящей из ревматоидного артрита, остеоартрита, псориатического артрита, псориаза, дерматита, аллергии, анафилаксии, астмы, аллергического ринита,

5 риск заболеваний или состояний, опосредованного Fms и Kit, эффективного количества одного или более соединений, описанных в настоящей заявке. Согласно одному из вариантов реализации указанное состояние, опосредованное Fms и Kit, выбрано из группы, состоящей из ревматоидного артрита, остеоартрита, псориатического артрита, псориаза, дерматита, аллергии, анафилаксии, астмы, аллергического ринита,

10 анкилозирующего спондилита, полимиозита, дерматомиозита, системного склероза, ювенильного идиопатического артрита, ревматической полимиалгии, болезни Шегрена, гистиоцитоза клеток Лангерганса, болезни Стилла, воспалительной болезни кишечника, язвенного колита, болезни Крона, системной красной волчанки, иммунной тромбоцитопенической пурпурой, подготовки миелогенных клеток для аутологичной

15 трансплантации, отторжения трансплантата, хронической обструктивной болезни легких, эмфиземы, болезни Кавасаки, гемофагоцитарного синдрома, много центрового ретикулогистиоцитоза, гиперэозинофилии и крапивницы, диабета I типа, диабета II типа, инсулинорезистентности, гипергликемии, ожирения и липоза, остеопороза, остеодистрофии, повышенного риска переломов, болезни Паже, гиперкальциемии,

20 инфекционного остеолиза и перипростетического остеолиза или остеолиза, вызванного «частицами износа», эндометриоза, нефрита, нефрита канальцев, осложнений почек, связанных с диабетом, и гипертрофии почек, рассеянного склероза, синдрома Шарко-Мари-Тута, амиотрофического латерального склероза, тяжелой миастении, хронической демиелинизирующей полинейропатии, других демиелинизирующих нарушений, инсульта,

25 болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона, острой боли, невропатической боли, воспалительной боли, хронической боли, мигрени, множественной миеломы, острой лимфоцитарной лейкоза, острой миелоидной лейкоза, хронической миелоидной лейкоза, опухолей тучных клеток, опухолей тучных клеток у собак, рака легких, рака яичек, рака поджелудочной железы, рака простаты, рака молочной железы, рака яичников,

30 карциномы из клеток Меркеля, карцином женских половых путей, колоректальной карциномы, карциномы *in situ*, стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта, ангиогенеза опухолей, астроцитомы, нейробластомы, саркомы, остеосаркомы, сарком нейроэктодермального происхождения, гигантоклеточной опухоли кости, гигантоклеточной опухоли сухожильного влагалища, пигментного виллонодулярного синовита, меланомы, глиобластомы, мультиформной глиобластомы, глиомы, других опухолей центральной нервной системы, нейрофиброматоза (включая неоплазию шванновых клеток, связанную с нейрофиброматозом), мастоцитоза, метастазов опухолей в других тканях, остеолитических метастазов в кости и других хронических миелопролиферативных заболеваний, таких как миелофиброз, коллагеновой сосудистой

35 болезни, нодозного полиартерита, болезни Бехчета, саркоидоза, семейной средиземноморской лихорадки, васкулита Черга-Штраусса, темпорального артерита, гигантоклеточного артерита, артерита Такаясу,uveита, склерита, ретинита, возрастной макулярной дегенерации, неоваскуляризации хориоидеи, диабетической ретинопатии, херувизма, нейрофиброматоза, инфекций, связанных с вирусом

40 иммунодефицита человека, вирусом гепатита В, вирусом гепатита С, гранулоцитарным анаплазмозом человека, болезни Гоше, болезни Фабри, болезни Ниманна-Пика, цирроза печени, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, эзофагита и язв желудочно-кишечного тракта, фиброза легких, острого повреждения легких, шунтирования,

45 иммунодефицита человека, вирусом гепатита В, вирусом гепатита С, гранулоцитарным анаплазмозом человека, болезни Гоше, болезни Фабри, болезни Ниманна-Пика, цирроза печени, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, эзофагита и язв желудочно-кишечного тракта, фиброза легких, острого повреждения легких, шунтирования,

сосудистой хирургии и трансплантации сосудов, атеросклероза, кардиомиопатии, сердечной недостаточности и гипертензии легочных артерий.

[00176] Согласно аспектам и вариантам реализации, включающим лечение заболевания или состояния с применением одной или более твердых, кристаллических или полиморфных форм Соединения I или твердых или кристаллических форм Соединения II, описанных в настоящей заявке, в изобретении предложены способы 5 лечения заболевания или состояния, опосредованного Fms и Flt-3 у субъекта, нуждающегося в таком лечении (например, млекопитающего, такого как человек, другие приматы, спортивные животные, животные, имеющие коммерческую ценность, 10 такие как крупный рогатый скот, сельскохозяйственные животные, такие как лошади, или домашние животные, такие как собаки и кошки), например, заболевания или состояния, характеризующегося аномальной активностью Fms и активностью Flt-3 (например, киназной активностью). Согласно некоторым вариантам реализации 15 указанные способы могут включать введение субъекту, страдающему от или предрасположенному к развитию заболевания или состояния, опосредованного Fms и Flt-3, эффективного количества одного или более соединений, описанных в настоящей заявке. Согласно одному из вариантов реализации изобретения состояние, опосредованное Fms и Flt-3, представляет собой острую миелоидную лейкемию.

[00177] Согласно аспектам и вариантам реализации, включающим лечение

20 заболевания или состояния с применением одной или более твердых, кристаллических или полиморфных форм Соединения I или твердых или кристаллических форм Соединения II, описанных в настоящей заявке, указанные способы могут включать введение эффективного количества одного или более соединений или одной или более композиций, описанных в настоящем документе, и, необязательно, в комбинации с 25 другим терапевтическим агентом или терапией, описанными в настоящей заявке, субъекту, нуждающемуся в таком лечении, страдающему от или предрасположенному к развитию заболевания или состояния, выбранного из группы, состоящей из ревматоидного артрита, остеоартира, остеопороза, перипростетического остеолиза, системного склероза, демиелинизирующих нарушений, рассеянного склероза, синдрома 30 Шарко-Мари-Тута, амиотрофического латерального склероза, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, язвенного колита, болезни Крона, иммунной тромбоцитопенической пурпурой, атеросклероза, системной красной волчанки, подготовки миелогенных клеток для аутологичной трансплантации, отторжения трансплантата, гломерулонефрита, интерстициального нефрита, волчаночного нефрита, 35 некроза каналцев, диабетической нефропатии, гипертрофии почек, диабета I типа, острой боли, воспалительной боли, невропатической боли, острой миелоидной лейкоза, меланомы, множественной миеломы, метастатического рака молочной железы, рака простаты, рака поджелудочной железы, рака легких, рака яичников, глиом, глиобластом, нейрофиброматоза, остеолитических метастазов в кости, метастазов в мозге, 40 стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта и гигантоклеточных опухолей.

[00178] Согласно определенным аспектам одна или более твердых, кристаллических или полиморфных форм Соединения I или твердых или кристаллических форм Соединения II, описанных в настоящей заявке, или их композиция, описанная в

настоящей заявке, и, необязательно, в комбинации с другим терапевтическим агентом 45 или терапией, описанными в настоящей заявке, могут быть использованы для лечения лизосомальных болезней накопления. Неограничивающие примеры лизосомальных болезней накопления включают муколиподоз, альфа-маннозидоз, аспартилглюказаминурию, болезнь Баттена, бета-маннозидоз, цистиноз, болезнь

Данона, Болезнь Фабри, болезнь Фарбера, фукозидоз, галактозиалидоз, болезнь Гоше, ганглиозидоз (например, ганглиозидоз GM1 и вариант АВ-гангиозидоза GM2), болезнь Краббе, метахроматическую лейкодистрофию, мукополисахаридозные нарушения (например, МПСI - синдром Гурлера, МПС II - синдром Гюнтера, МПС III - синдром
5 Санфилиппо (А, В, С, Б), МПС IVA - синдром Моркио, МПС IX - дефицит гиалуронидазы, МПС VI - синдром Марото-Лами или синдром МПС VII - Сляя), муколипидоз типа I (сиалидоз), муколипидоз типа II (болезнь I-клеток); муколипидоз типа III (полидистрофия псевдо-Гурлера), муколипидоз типа IV, множественная недостаточность сульфатазы, болезнь Ниманна-Пика типа А, В, С, болезнь Помпе
10 (нарушение отложения гликогена), пикнодизоз, болезнь Сандоффа, болезнь Шиндлера, болезнь Салла/болезнь накопления сиаловой кислоты, болезнь Тэя-Сакса и болезнь Вольмана.

[00179] В дополнение к любому из аспектов и вариантов реализации, упомянутых в настоящей заявке, соединение, описанное в настоящей заявке, также действие мутации
15 киназы (например, мутантной Fms, мутантной Kit, мутантной Flt-3, например, внутренние тандемные дупликации (ITD)), включая указанные, но не ограничиваясь ими: мутацию, которая относится к болезненному состоянию, такому как рак.

[00180] Согласно аспектам и вариантам реализации, включающим лечение заболевания или состояния с применением одной или более твердых, кристаллических
20 или полиморфных форм Соединения I или твердых или кристаллических форм Соединения II, описанных в настоящей заявке, указанные способы включают введение одного или более соединений, описанных в настоящей заявке, или их композиции, описанной в настоящей заявке, и, необязательно в комбинации с другим терапевтическим агентом или терапией, описанными в настоящей заявке, субъекту, нуждающемуся в
25 таком лечении, страдающему от или предрасположенному к развитию заболевания или состояния, выбранного из группы, состоящей из абляции стволовых клеток и подготовки миелоидных клеток для трансплантации стволовых клеток, моноцитарной лейкоза, первичного прогрессирующего рассеянного склероза, комплексного регионального болевого синдрома, рефлекторной симпатической дистрофии, мышечной
30 дистрофии, мышечной дистрофии Дюшенна, каузальгии, злокачественных опухолей периферических нервных клеток, злокачественных опухолей оболочек периферических нервов, феохромоцитом, кожной и плексиформной нейрофибром, нейровоспаления, доброкачественной забывчивости, ВИЧ, слабоумия типа Бинсвангера, слабоумия с образованием телец Леви, прозэнцефалии, микроэнцефалии, церебрального паралича,
35 врожденной гидроцефалии, тремора, болезни Вильсона, сосудистого слабоумия/ мультиинфарктного слабоумия, лобно-височного слабоумия, псевдослабоумия, папиллярного рака щитовидной железы, анапластического рака щитовидной железы, медуллярного рака щитовидной железы, фолликулярного рака щитовидной железы, карциномы из клеток Гюртле, рака щитовидной железы, асцитов, злокачественных
40 асцитов, водялки живота, прогрессирующего супрануклеарного паралича, глаукомы, мезотелиомы, опухолей слюнных желез, мукоэпидермоидной карциномы слюнных желез, ацинозноклеточной карциномы слюнных желез и других), стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта (GIST - причем указанное лечение включает, но не ограничивается указанными, терапией первой линии, второй линии и неоадьювантную
45 терапией GIST), опухолей, вызывающих эффилюзию в различных органах организма, плевральной эффилюзии, перикардиальной эффилюзии, перитонеальной эффилюзии или асцита, гигантоклеточной опухоли (ГКО), ГКО кости, пигментного виллонодулярного синовита (PVNS), теносиновиальной гигантоклеточной опухоли (ТГКО), ТГКО сухожильного

влагалища (ТГКО-СВ), других сарком; ангиогенеза опухоли и роста опухоли по паракринному механизму, а также опухолей с нарушенной или иной экспрессией Fms, CSF1R, CSF1 или IL-34 или активирующими мутациями или транслокациями любого из указанных выше белков, где соединение является ингибитором Kit.

- 5 [00181] Согласно аспектам и вариантам реализации, включающим лечение заболевания или состояния с применением одной или более твердых, кристаллических или полиморфных форм Соединения I или твердых или кристаллических форм Соединения II, описанных в настоящей заявке, указанные способы включают введение эффективного количества одной или более твердых, кристаллических или полиморфных 10 форм Соединения I или твердых или кристаллических форм Соединения II, описанных в настоящей заявке, или их композиции, описанной в настоящей заявке, и, необязательно в комбинации с другим терапевтическим агентом или терапией, описанными в настоящей заявке, субъекту, нуждающемуся в этом, страдающему от или предрасположенному к развитию заболевания или состояния, выбранного из группы, состоящей из алопеции, 15 облысения, заживления ран, андрогенной алопеции (AGA), эпилепсии, черепно-мозговой травмы, таупатии, болезни Эрдгейма-Честера, гистоцитоза клеток Лангерганса, волосатоклеточного лейкоза, немелкоклеточного рака легких, склеродермии, заболевания передней камеры глаза, заболевания задней камеры глаза, лизосомной болезни накопления, абляции стволовых клеток и подготовки миелоидных клеток для 20 трансплантации стволовых клеток, первично-прогрессирующего рассеянного склероза, комплексного регионального болевого синдрома, рефлекторной симпатической дистрофии, мышечной дистрофии, мышечной дистрофии Дюшенна, каузальгии, нейровоспаления, нейровоспалительных нарушений, доброкачественной забывчивости, ВИЧ, слабоумия типа Бинсвангера, слабоумия с образованием телец Леви, 25 прозэнцефалии, микроэнцефалии, церебрального паралича, врожденной гидроцефалии, водялки живота, прогрессирующего супрануклеарного паралича, глаукомы, аддиктивных расстройств, зависимостей, алкоголизма, tremора, болезни Вильсона, сосудистого слабоумия, мультиинфарктного слабоумия, лобно-височного слабоумия, псевдослабоумия, рака мочевого пузыря, рака мочеточника, рака уретры, рака урахуса, 30 базальноклеточной карциномы, холангiocарциномы, рака толстой кишки, рака эндометрия, рака пищевода, саркомы Юинга, рака желудка, глиомы, печеночноклеточной карциномы, лимфомы Ходжкина, карциномы гортани, лейкоза, рака печени, рака легких, меланомы, мезотелиомы, рака поджелудочной железы, рака прямой кишки, рака почек, плоскоклеточной карциномы, Т-клеточной лимфомы, рака 35 щитовидной железы, моноцитарной лейкоза, феохромоцитомы, злокачественных опухолей периферических нервных клеток, злокачественных опухолей оболочек периферических нервов (MPNST), кожной и плексiformной нейрофибром, лейомиоаденоматоидной опухоли, фиброзных опухолей, фиброзных опухолей матки, лейомиосаркомы, папиллярной карциномы щитовидной железы, анапластического 40 рака щитовидной железы, медуллярного рака щитовидной железы, фолликулярного рака щитовидной железы, карциномы из клеток Гюртле, рака щитовидной железы, асцитов, злокачественных асцитов, мезотелиомы, опухолей слюнных желез, мукоэпидермоидной карциномы слюнных желез, ацинозноклеточной карциномы слюнных желез, стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта (GIST - причем 45 указанное лечение включает, но не ограничивается указанными, терапией первой линии, второй линии и неоадьювантную терапию GIST), опухолей, вызывающих эфузию в различных органах организма, плевральной эфузии, перикардиальной эфузии, перitoneальной эфузии или асцита, гигантоклеточных опухолей (ГКО), ГКО кости,

пигментного виллонодулярного синовита (PVNS), теносиновиальной гигантоклеточной опухоли (ТГКО), ТГКО сухожильного влагалища (ТГКО-СВ) и других сарком; ангиогенеза опухоли и роста опухоли по паракринному механизму, а также опухолей с нарушенной или иной экспрессией Fms, CSF1R, CSF1 или IL-34 или активирующими мутациями или транслокациями любого из указанных выше белков.

- [00182] Согласно аспектам и вариантам реализации, включающим лечение заболевания или состояния с применением одной или более твердых, кристаллических или полиморфных форм Соединения I или твердых или кристаллических форм Соединения II, описанных в настоящей заявке, указанные способы включают введение эффективного количества одной или более твердых, кристаллических или полиморфных форм Соединения I или твердых или кристаллических форм Соединения II, описанных в настоящей заявке, или их композиции, описанной в настоящей заявке, и, необязательно в комбинации с другим терапевтическим агентом или терапией, описанными в настоящей заявке, субъекту, нуждающемуся в этом, страдающему от или предрасположенному к развитию заболевания или состояния, выбранного из группы, состоящей из алопеции, облысения, заживления ран, андрогенной алопеции (AGA), эпилепсии, черепно-мозговой травмы, таупатии, болезни Эрдгейма-Честера, гистоцитоза клеток Лангерганса, волосатоклеточного лейкоза, немелкоклеточного рака легких, склеродермии, заболевания передней камеры глаза, заболевания задней камеры глаза, лизосомной болезни накопления, абляции стволовых клеток и подготовки миелоидных клеток для трансплантации стволовых клеток, первичного прогрессирующего рассеянного склероза, комплексного регионального болевого синдрома, рефлекторной симпатической дистрофии, мышечной дистрофии, мышечной дистрофии Дюшенна, каузальгии, нейровоспаления, нейровоспалительных нарушений, доброкачественной забывчивости, ВИЧ, слабоумия типа Бинсангера, слабоумия с образованием телец Леви, прозэнцефалии, микроэнцефалии, церебрального паралича, врожденной гидроцефалии, водялки живота, прогрессирующего супрануклеарного паралича, глаукомы, аддиктивных расстройств, зависимостей, алкоголизма, tremора, болезни Вильсона, сосудистого слабоумия, мультиинфарктного слабоумия, лобно-височного слабоумия, псевдослабоумия, рака мочевого пузыря, рака мочеточника, рака уретры, рака урахуса, базальноклеточной карциномы, холангикарциномы, рака толстой кишки, рака эндометрия, рака пищевода, саркомы Юинга, рака желудка, глиомы, печеночноклеточной карциномы, лимфомы Ходжкина, карциномы гортани, лейкоза, рака печени, рака легких, меланомы, мезотелиомы, рака поджелудочной железы, рака прямой кишки, рака почек, плоскоклеточной карциномы, Т-клеточной лимфомы, рака щитовидной железы, моноцитарной лейкоза, феохромоцитомы, злокачественных опухолей периферических нервных клеток, злокачественных опухолей оболочек периферических нервов (MPNST), кожной и плексiformной нейрофибром, лейомиоаденоматоидной опухоли, фиброзных опухолей, фиброзных опухолей матки, лейомиосаркомы, папиллярного рака щитовидной железы, анапластического рака щитовидной железы, медуллярного рака щитовидной железы, фолликулярного рака щитовидной железы, карциномы из клеток Гюртле, рака щитовидной железы, асцитов, злокачественных асцитов, мезотелиомы, опухолей слюнных желез, мукоэпидермоидной карциномы слюнных желез, ацинозноклеточной карциномы слюнных желез, стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта (GIST - причем указанное лечение включает, но не ограничивается указанными, терапию первой линии, второй линии и неоадьювантную терапию GIST), опухолей, вызывающих эфузию в различных органах организма, плевральной эфузии, перикардиальной эфузии, перитонеальной эфузии

или асцита, гигантоклеточных опухолей (ГКО), ГКО кости, пигментного виллонодулярного синовита (PVNS), теносиновиальной гигантоклеточной опухоли (ТГКО), ТГКО сухожильного влагалища (ТГКО-СВ) и других сарком; ангиогенеза опухоли и роста опухоли по паракринному механизму, а также опухолей с нарушенной или иной экспрессией Fms, CSF1R, CSF1 или IL-34 или активирующими мутациями или транслокациями любого из указанных выше белков, где соединение представляет собой двойной ингибитор Fms/Kit.

[00183] Согласно аспектам и вариантам реализации, включающим лечение заболевания или состояния с применением одной или более твердых, кристаллических или полиморфных форм Соединения I или твердых или кристаллических форм Соединения II, описанных в настоящей заявке, указанные способы включают введение эффективного количества одной или более твердых, кристаллических или полиморфных форм Соединения I или твердых или кристаллических форм Соединения II, описанных в настоящей заявке, или их композиции, описанной в настоящей заявке, и, необязательно в комбинации с другим терапевтическим агентом или терапией, описанными в настоящей заявке, субъекту, нуждающемуся в этом, страдающему от или предрасположенному к развитию острой миелоидной лейкоза, где соединение представляет собой двойной ингибитор Fms/Flt-3.

[00184] Согласно другому аспекту в настоящем изобретении предложены наборы, включающие одну или более твердых, кристаллических или полиморфных форм Соединения I или твердых или кристаллических форм Соединения II или их композиции, описанных в настоящей заявке. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения указанное соединение или композиция находится в упаковке, например, в ампуле, бутыли, колбе, которая в свою очередь также может находиться в упаковке, например, в коробке, конверте или пакете; соединение или композиция одобрены Управлением США по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств или схожим регулирующим органом для введения млекопитающему, например, человеку; соединение или композиция одобрены для введения млекопитающему, например, человеку, для лечения заболевания или состояния, опосредованного Fms и/или Kit протеинкиназой; набор согласно настоящему изобретению содержит письменные инструкции по применению и/или другую информацию о том, что соединение или композиция подходит или одобрено для введения млекопитающему, например, человеку, для лечения заболевания или состояния, опосредованного Fms и/или Kit протеинкиназой; и соединение или композиция упакованы в стандартную лекарственную или одноразовую лекарственную форму, например, в виде одноразовых пилюль, капсул и тому подобных.

[00185] Согласно еще одному другому аспекту одна или более твердых, кристаллических или полиморфных форм Соединения I или твердых или кристаллических форм Соединения II, описанных в настоящей заявке, или их композиции, описанной в настоящей заявке, и, необязательно, в комбинации с другим терапевтическим агентом или терапией, описанными в настоящей заявке, могут применяться для приготовления лекарственного средства для лечения заболевания или состояния, опосредованного Kit, такого как описано в настоящей заявке, или заболевания или состояния, опосредованного Fms, такого как описано в настоящей заявке, заболевания или состояния, опосредованного Fms и опосредованного Kit, такого как описано в настоящей заявке, заболевания или состояния, опосредованного Flt-3, такого как описано в настоящей заявке, или заболевания или состояния, опосредованного Fms и опосредованного Flt-3, такого как описано в настоящей заявке, причем киназы Kit, Fms или Flt3 могут включать любые мутации. Согласно другим вариантам реализации в

изобретении предложены одно или более соединений или композиций, описанных в настоящей заявке, для применения для лечения заболевания или состояния, опосредованного Fms и опосредованного Kit, такого как описано в настоящей заявке. Согласно другим вариантам реализации в изобретении предложены одно или более

5 соединений или композиций, описанных в настоящей заявке, для применения для лечения заболевания или состояния, опосредованного Kit, такого как описано в настоящей заявке. Согласно другим вариантам реализации в изобретении предложены одно или более соединений или композиций, описанных в настоящей заявке, для применения для лечения заболевания или состояния, опосредованного Fms, такого как описано в

10 настоящей заявке.

[00186] Согласно некоторым вариантам реализации изобретения одна или более твердых, кристаллических или полиморфных форм Соединения I или твердых или кристаллических форм Соединения II, описанных в настоящей заявке, или их композиция, описанная в настоящей заявке, и, необязательно, в комбинации с другим терапевтическим

15 агентом или терапией, описанными в настоящей заявке, могут применяться для приготовления лекарственного средства для лечения заболевания или состояния, выбранного из группы, состоящей из алопеции, облысения, заживления ран, андрогенной алопеции (AGA), эпилепсии, черепно-мозговой травмы, таупатии, болезни Эрдгейма-Честера, гистоцитоза клеток Лангерганса, волосатоклеточного лейкоза,

20 немелкоклеточного рака легких, склеродермии, заболевания передней камеры глаза, заболевания задней камеры глаза, лизосомной болезни накопления, абляции стволовых клеток и подготовки миелоидных клеток для трансплантации стволовых клеток, первичного прогрессирующего рассеянного склероза, комплексного регионального болевого синдрома, рефлекторной симпатической дистрофии, мышечной дистрофии,

25 мышечной дистрофии Дюшенна, каузальгии, нейровоспалительных нарушений, доброкачественной забывчивости, ВИЧ, слабоумия типа Бинсвангера, слабоумия с образованием телец Леви, прозэнцефалии, микроэнцефалии, церебрального паралича, врожденной гидроцефалии, водялки живота, прогрессирующего супрануклеарного паралича, глаукомы, аддиктивных расстройств, зависимостей,

30 алкоголизма, трепора, болезни Вильсона, сосудистого слабоумия, мультиинфарктного слабоумия, лобно-височного слабоумия, псевдослабоумия, рака мочевого пузыря, рака мочеточника, рака уретры, рака урахуса, базальноклеточной карциномы, холангикарциномы, рака толстой кишки, рака эндометрия, рака пищевода, саркомы Юинга, рака желудка, глиомы, печеночноклеточной карциномы, лимфомы Ходжкина,

35 карциномы гортани, лейкоза, рака печени, рака легких, меланомы, мезотелиомы, рака поджелудочной железы, рака прямой кишки, рака почек, плоскоклеточной карциномы, Т-клеточной лимфомы, рака щитовидной железы, моноцитарной лейкоза, феохромоцитомы, злокачественных опухолей периферических нервных клеток, злокачественных опухолей оболочек периферических нервов (MPNST), кожной и

40 плексiformной нейрофибром, лейомиоаденоматоидной опухоли, фиброзных опухолей, фиброзных опухолей матки, лейомиосаркомы, папиллярного рака щитовидной железы, анапластического рака щитовидной железы, медуллярного рака щитовидной железы, фолликулярного рака щитовидной железы, карциномы из клеток Гюртле, рака щитовидной железы, асцитов, злокачественных асцитов, мезотелиомы, опухолей

45 слюнных желез, мукоэпидермоидной карциномы слюнных желез, ацинозноклеточной карциномы слюнных желез, стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта (GIST - причем указанное лечение включает, но не ограничивается указанными, терапию первой линии, второй линии и неоадьювантную терапию CIST), опухолей, вызывающих

эфузию в различных органах организма, плевральной эфузии, перикардиальной эфузии, перitoneальной эфузии или асцита, гигантоклеточной опухоли (ГКО), ГКО кости, пигментного виллонодулярного синовита (PVNS), теносиновиальной гигантоклеточной опухоли (ТГКО), ТГКО сухожильного влагалища (ТГКО-СВ) и

5 других сарком; ангиогенеза опухоли и роста опухоли по паракринному механизму, а также опухолей с нарушенной или иной экспрессией Fms, CSF1R, CSF1 или IL-34 или активирующими мутациями или транслокациями любого из указанных выше белков.

[00187] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения одна или более твердых, кристаллических или полиморфных форм Соединения I или твердых 10 или кристаллических форм Соединения II, описанных в настоящей заявке, или их композиция, описанная в настоящей заявке, которые являются ингибиторами Kit, могут применяться, необязательно в комбинации с другим терапевтическим агентом или терапией, описанными в настоящей заявке, для приготовления лекарственного средства 15 для лечения нейровоспалений, легкой забывчивости, ВИЧ, слабоумия типа Бинсвангера, слабоумия с образованием телец Леви, прозэнцефалии, микроэнцефалии, церебрального паралича, врожденной гидроцефалии, tremора, болезни Вильсона, сосудистого слабоумия/мультиинфарктного слабоумия, лобно-височного слабоумия, псевдослабоумия, папиллярного рака щитовидной железы, анапластического рака щитовидной железы, медуллярного рака щитовидной железы, фолликулярного рака 20 щитовидной железы, карциномы из клеток Гюртле, рака щитовидной железы, асцитов и злокачественных асцитов.

[00188] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения одна или более твердых, кристаллических или полиморфных форм Соединения I или твердых или кристаллических форм Соединения II, описанных в настоящей заявке, или их 25 композиция, описанная в настоящей заявке, которые являются ингибиторами Fms, могут применяться, необязательно в комбинации с другим терапевтическим агентом или терапией, описанными в настоящей заявке, для приготовления лекарственного средства для лечения нейровоспалений, легкой забывчивости, ВИЧ, слабоумия типа Бинсвангера, слабоумия с образованием телец Леви, прозэнцефалии, микроэнцефалии, 30 церебрального паралича, врожденной гидроцефалии, tremора, болезни Вильсона, сосудистого слабоумия/мультиинфарктного слабоумия, лобно-височного слабоумия, псевдослабоумия, папиллярного рака щитовидной железы, анапластического рака щитовидной железы, медуллярного рака щитовидной железы, фолликулярного рака щитовидной железы, карциномы из клеток Гюртле, рака щитовидной железы, асцитов 35 и злокачественных асцитов.

[00189] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения одна или более твердых, кристаллических или полиморфных форм Соединения I или твердых или кристаллических форм Соединения II, описанных в настоящей заявке, или их композиция, описанная в настоящей заявке, которые являются ингибиторами Fms и 40 эффективно проникают через гематоэнцефалический барьер, могут применяться, необязательно в комбинации с другим терапевтическим агентом или терапией, описанными в настоящей заявке, для приготовления лекарственного средства для лечения рассеянного склероза, глиобластомы, болезни Альцгеймера или болезни Паркинсона.

45 [00190] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения одна или более твердых, кристаллических или полиморфных форм Соединения I или твердых или кристаллических форм Соединения II, описанных в настоящей заявке, или их композиция, описанная в настоящей заявке, которые являются ингибиторами Fms и не

проникают эффективным образом через гематоэнцефалический барьер, могут применяться, необязательно в комбинации с другим терапевтическим агентом или терапией, описанными в настоящей заявке, для получения лекарственного средства для лечения ревматоидного артрита, остеоартрита, атеросклероза, системной красной 5 волчанки, гломерулонефрита, интерстициального нефрита, волчаночного нефрита, некроза канальцев, диабетической нефропатии или гипертрофии почек.

[00191] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения одна или более твердых, кристаллических или полиморфных форм Соединения I или твердых или кристаллических форм Соединения II, описанных в настоящей заявке, или их 10 композиция, описанная в настоящей заявке, которые являются двойными ингибиторами Fms/Kit, могут применяться, необязательно в комбинации с другим терапевтическим агентом или терапией, описанными в настоящей заявке, для получения лекарственного средства для лечения метастатического рака молочной железы, рака простаты, множественной миеломы, меланомы, острой миелоидной лейкоза, метастазов в мозге, 15 нейрофиброматоза, стромальных опухолей в желудочно-кишечном тракте, ревматоидного артрита или рассеянного склероза.

[00192] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения одна или более твердых, кристаллических или полиморфных форм Соединения I или твердых или кристаллических форм Соединения II, описанных в настоящей заявке, или их 20 композиция, описанная в настоящей заявке, которые являются двойными ингибиторами Fms/Kit, могут применяться, необязательно в комбинации с другим терапевтическим агентом или терапией, описанными в настоящей заявке, для получения лекарственного средства для лечения нейровоспалений, легкой забывчивости, ВИЧ, слабоумия типа Бинсвангера, слабоумия с образованием телец Леви, прозэнцефалии, микроэнцефалии, 25 церебрального паралича, врожденной гидроцефалии, первичного прогрессирующего рассеянного склероза, комплексного регионального болевого синдрома, рефлекторной симпатической дистрофии, мышечной дистрофии, мышечной дистрофии Дюшенна, каузальгии, трепора, болезни Вильсона, сосудистого слабоумия/мультинфарктного слабоумия, лобно-височного слабоумия, псевдослабоумия, папиллярного рака 30 щитовидной железы, анапластического рака щитовидной железы, медуллярного рака щитовидной железы, фолликулярного рака щитовидной железы, карциномы из клеток Гюртле, рака щитовидной железы, асцитов и злокачественных асцитов.

[00193] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения одна или более твердых, кристаллических или полиморфных форм Соединения I или твердых 35 или кристаллических форм Соединения II, описанных в настоящей заявке, или их композиция, описанная в настоящей заявке, которые являются двойными ингибиторами Fms/Flt-3, могут применяться, необязательно в комбинации с другим терапевтическим агентом или терапией, описанными в настоящей заявке, для получения лекарственного средства для лечения острой миелоидной лейкоза. Согласно некоторым вариантам 40 реализации в настоящем изобретении предложен способ лечения субъекта, страдающего от или имеющего риск острой миелоидной лейкоза, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества Формы А Соединения I, Формы В Соединения I, Формы С Соединения I, Формы D Соединения I или кристаллического Соединения II, или композиции, содержащей Форму А Соединения I, Форму В 45 Соединения I, Форму С Соединения I, Форму D Соединения I или кристаллическое Соединение II и фармацевтически приемлемый носитель.

[00194] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения одна или более твердых, кристаллических или полиморфных форм Соединения I или твердых

или кристаллических форм Соединения II, описанных в настоящей заявке, или их композиция, описанная в настоящей заявке, и, необязательно в комбинации с другим терапевтическим агентом или терапией, описанными в настоящей заявке, могут применяться для лечения заболевания или состояния, опосредованного Kit, такого как 5 описано в настоящей заявке, заболевания или состояния, опосредованного Fms, такого как описано в настоящей заявке, заболевания или состояния, опосредованного Fms и опосредованного Kit, такого как описано в настоящей заявке, заболевания или состояния, опосредованного Flt-3, такого как описано в настоящей заявке, или заболевания или состояния, опосредованного Fms и опосредованного Flt-3, такого как 10 описано в настоящей заявке, где Kit, Fms или Flt3 киназы могут включать любые мутации. Согласно одному варианту реализации в изобретении предложены одно или более соединений или композиций, описанных в настоящей заявке, и, необязательно в комбинации с другим терапевтическим агентом или терапией, описанными в настоящей заявке, для применения для лечения заболевания или состояния, опосредованного Fms 15 и опосредованного Kit, такого как описано в настоящей заявке. Согласно другим вариантам реализации в настоящем изобретении предложены одно или более соединений или композиций, описанных в настоящей заявке, и, необязательно, в комбинации с другим терапевтическим агентом или терапией, описанными в настоящей заявке, для применения для лечения заболевания или состояния, опосредованного Kit, такого как 20 описано в настоящей заявке. В других вариантах реализации в настоящем изобретении предложены одно или более соединений или композиций, описанных в настоящей заявке, и, необязательно, в комбинации с другим терапевтическим агентом или терапией, описанными в настоящей заявке, для применения для лечения заболевания или состояния, опосредованного Fms, такого как описано в настоящей заявке.

25 [00195] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения одна или более твердых, кристаллических или полиморфных форм Соединения I или твердых или кристаллических форм Соединения II, описанных в настоящей заявке, или их композиция, описанная в настоящей заявке, и, необязательно в комбинации с другим терапевтическим агентом или терапией, описанными в настоящей заявке, могут применяться для лечения заболевания или состояния, выбранного из группы, состоящей из алопеции, облысения, заживления ран, андрогенной алопеции (AGA), эпилепсии, черепно-мозговой травмы, таупатии, болезни Эрдгейма-Честера, гистоцитоза клеток Лангерганса, волосатоклеточного лейкоза, немелкоклеточного рака легких, склеродермии, заболевания передней камеры глаза, заболевания задней камеры глаза, 30 лизосомной болезни накопления, абляции стволовых клеток и подготовки миелоидных клеток для трансплантации стволовых клеток, первичного прогрессирующего рассеянного склероза, комплексного регионального болевого синдрома, рефлекторной симпатической дистрофии, мышечной дистрофии, мышечной дистрофии Дюшенна, каузальгии, нейровоспалительных нарушений, доброкачественной 35 забывчивости, ВИЧ, слабоумия типа Бинсвангера, слабоумия с образованием телец Леви, прозэнцефалии, микроэнцефалии, церебрального паралича, врожденной гидроцефалии, водялки живота, прогрессирующего супрануклеарного паралича, глаукомы, аддиктивных расстройств, зависимостей, алкоголизма, tremора, болезни Вильсона, сосудистого слабоумия, мультиинфарктного слабоумия, лобно-височного 40 слабоумия, псевдослабоумия, рака мочевого пузыря, рака мочеточника, рака уретры, рака урахуса, базальноклеточной карциномы, холангикарциномы, рака толстой кишки, рака эндометрия, рака пищевода, саркомы Юинга, рака желудка, глиомы, 45 печеночноклеточной карциномы, лимфомы Ходжкина, карциномы гортани, лейкоза,

рака печени, рака легких, меланомы, мезотелиомы, рака поджелудочной железы, рака прямой кишки, рака почек, плоскоклеточной карциномы, Т-клеточной лимфомы, рака щитовидной железы, моноцитарной лейкоза, феохромоцитомы, злокачественных опухолей периферических нервных клеток, злокачественных опухолей оболочек 5 периферических нервов (MPNST), кожной и плексиформной нейрофибром, лейомиоаденоматоидной опухоли, фиброзных опухолей, фиброзных опухолей матки, лейомиосаркомы, папиллярного рака щитовидной железы, анапластического рака щитовидной железы, медуллярного рака щитовидной железы, фолликулярного рака щитовидной железы, карциномы из клеток Гюrtle, рака щитовидной железы,

10 ангиосарком, липосарком, асцитов, злокачественных асцитов, мезотелиомы, опухолей слюнных желез, мукоэпидермоидной карциномы слюнных желез, ацинозноклеточной карциномы слюнных желез, стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта (GIST - причем указанное лечение включает, но не ограничивается указанными, терапию первой линии, второй линии и неоадьювантную терапию CIST), опухолей, вызывающих 15 эффузию в различных органах организма, плевральной эffузии, перикардиальной эffузии, перitoneальной эffузии или асцита, гигантоклеточной опухоли (ГКО), ГКО кости, пигментного виллонодулярного синовита (PVNS), теносиновиальной гигантоклеточной опухоли (ТГКО), ТГКО сухожильного влагалища (ТГКО-СВ) и других сарком; ангиогенеза опухоли и роста опухоли по паракринному механизму.

20 Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения одна или более твердых, кристаллических или полиморфных форм Соединения I или твердых или кристаллических форм Соединения II, описанных в настоящей заявке, или их композиция, описанная в настоящей заявке, и, необязательно в комбинации с другим терапевтическим агентом или терапией, описанными в настоящей заявке, могут применяться для лечения 25 опухолей с нарушенной или иной экспрессией Fms, CSF1R, CSF1 или IL-34, или активирующими мутациями или транслокациями любого из указанных выше белков. Согласно другим вариантам реализации настоящего изобретения одна или более твердых, кристаллических или полиморфных форм Соединения I или твердых или кристаллических форм Соединения II, описанных в настоящей заявке, или их композиция, 30 описанная в настоящей заявке, и, необязательно в комбинации с другим терапевтическим агентом или терапией, описанными в настоящей заявке, могут применяться для лечения опухолей с нарушенной или иной экспрессией Kit, SCFR, SCF, или активирующими мутациями или транслокациями любого из вышеуказанных белков. Согласно другим вариантам реализации настоящего изобретения одна или более твердых, кристаллических 35 или полиморфных форм Соединения I или твердых или кристаллических форм Соединения II, описанных в настоящей заявке, или их композиция, описанная в настоящей заявке, и, необязательно в комбинации с другим терапевтическим агентом или терапией, описанными в настоящей заявке, могут применяться для лечения опухолей с нарушенной или иной экспрессией Flt3, лиганда Flt3 или активирующими мутациями 40 или транслокациями любого из вышеуказанных белков.

[00196] Согласно некоторым вариантам реализации в настоящем изобретении предложен способ регуляции/модуляции макрофагов, ассоциированных с опухолями (МАО), например, путем истощения, ингибирования или уменьшения уровня МАО или предотвращения пролиферации, миграции или активации МАО у субъекта. Указанный 45 способ включает введение указанному субъекту эффективного количества одной или более твердых, кристаллических или полиморфных форм Соединения I или твердых или кристаллических форм Соединения II, описанных в настоящей заявке, или их композиции, описанной в настоящей заявке, и, необязательно, в комбинации с другим

терапевтическим агентом или терапией, описанными в настоящей заявке. Согласно определенным вариантам реализации в настоящем изобретении предложен способ лечения рака, опосредованного или модулируемого МАО. Указанный способ включает введение указанному субъекту эффективного количества одной или более твердых,

- 5 кристаллических или полиморфных форм Соединения I или твердых или кристаллических форм Соединения II, описанных в настоящей заявке, или их композиции, описанной в настоящей заявке, и, необязательно, в комбинации с другим терапевтическим агентом или терапией, описанными в настоящей заявке. Согласно другим вариантам реализации в настоящем изобретении предложен способ ингибиования инфильтрирующих
- 10 макрофагов. Указанный способ включает введение указанному субъекту эффективного количества одной или более твердых, кристаллических или полиморфных форм Соединения I или твердых или кристаллических форм Соединения II, описанных в настоящей заявке, или их композиции, описанной в настоящей заявке, и, необязательно, в комбинации с другим терапевтическим агентом или терапией, описанными в настоящей
- 15 заявке.

[00197] Согласно некоторым вариантам реализации в изобретении предложен способ ингибиования, уменьшения или предотвращения пролиферации, миграции или активации клеток микроглии у субъекта. Указанный способ включает введение субъекту эффективного количества одной или более твердых, кристаллических или полиморфных

- 20 форм Соединения I или твердых или кристаллических форм Соединения II, описанных в настоящей заявке, или их композиции, описанной в настоящей заявке. Согласно одному из вариантов реализации в изобретении предложен способ истощения или уничтожения клеток микроглии у субъекта. Указанный способ включает введение субъекту эффективного количества одной или более твердых, кристаллических или
- 25 полиморфных форм Соединения I или твердых или кристаллических форм Соединения II, описанных в настоящей заявке, или их композиции, описанной в настоящей заявке, и, необязательно, в комбинации с другим терапевтическим агентом или терапией, описанными в настоящей заявке.

[00198] Согласно некоторым вариантам реализации в изобретении предложен способ ингибиования, уменьшения или предотвращения пролиферации, миграции или активации моноцитов у субъекта. В определенных случаях моноциты представляют собой моноциты CD14+CD16++. В другом случае моноциты представляют собой моноциты CD11b+. Указанный способ включает введение субъекту эффективного количества одной или более твердых, кристаллических или полиморфных форм

- 30 Соединения I или твердых или кристаллических форм Соединения II, описанных в настоящей заявке, или композиции, описанной в настоящей заявке, и, необязательно, в комбинации с другим терапевтическим агентом или терапией, описанными в настоящей заявке.
- 35

[00199] Согласно некоторым вариантам реализации в настоящем изобретении предложен способ ингибиования, снижения или блокирования пролиферации, миграции или активации тучных клеток у субъекта. Указанный способ включает введение указанному субъекту эффективного количества одной или более твердых, кристаллических или полиморфных форм Соединения I или твердых или кристаллических форм Соединения II, описанных в настоящей заявке, или содержащей их композиции, описанной в настоящей заявке, и необязательно в комбинации с другим терапевтическим агентом или терапией, описанными в настоящей заявке.

[00200] Согласно некоторым вариантам реализации в настоящем изобретении предложен способ ингибиования, снижения или блокирования пролиферации, миграции

или активации остеокластов у субъекта. Указанный способ включает введение указанному субъекту эффективного количества одной или более твердых, кристаллических или полиморфных форм Соединения I или твердых или кристаллических форм Соединения II, описанных в настоящей заявке, или содержащей их композиции, 5 описанной в настоящей заявке, и необязательно, в комбинации с другим терапевтическим агентом или терапией, описанными в настоящей заявке.

[00201] Согласно определенным вариантам реализации в настоящем изобретении предложен способ лечения остеолиза кости и/или боли в кости. Указанный способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества 10 соединения или композиции, описанной в настоящей заявке, и, необязательно, в комбинации с другим терапевтическим агентом или терапией, описанными в настоящей заявке.

[00202] Согласно определенным вариантам реализации в настоящем изобретении предложен способ предотвращения разрушения кости и суставов и/или защиты 15 повреждений кости опухолевыми клетками. Указанный способ включает введение указанному субъекту эффективного количества одной или более твердых, кристаллических или полиморфных форм Соединения I или твердых или кристаллических форм Соединения II, описанных в настоящей заявке, или содержащей их композиции, описанной в настоящей заявке, и необязательно, в комбинации с другим терапевтическим 20 агентом или терапией, описанными в настоящей заявке.

[00203] Согласно определенным аспектам настоящего изобретения одна или более твердых, кристаллических или полиморфных форм Соединения I или твердых или кристаллических форм Соединения II, описанных в настоящей заявке, или их композиция, 25 описанная в настоящей заявке, и, необязательно, в комбинации с другим терапевтическим агентом или терапией, описанными в настоящей заявке, могут применяться для лечения аблляции стволовых клеток и подготовки миелоидных клеток для трансплантации стволовых клеток.

[00204] Согласно определенным аспектам настоящего изобретения одна или более твердых, кристаллических или полиморфных форм Соединения I или твердых или 30 кристаллических форм Соединения II, описанных в настоящей заявке, или их композиция, описанная в настоящей заявке, и, необязательно, в комбинации с другим терапевтическим агентом или терапией, описанными в настоящей заявке, могут применяться для лечения моноцитарного лейкоза.

[00205] Согласно определенным аспектам настоящего изобретения одна или более 35 твердых, кристаллических или полиморфных форм Соединения I или твердых или кристаллических форм Соединения II, описанных в настоящей заявке, или их композиция, описанная в настоящей заявке, и, необязательно, в комбинации с другим терапевтическим агентом или терапией, описанными в настоящей заявке, могут применяться для лечения острого миелоидного лейкоза.

[00206] Согласно определенным аспектам настоящего изобретения одна или более твердых, кристаллических или полиморфных форм Соединения I или твердых или кристаллических форм Соединения II, описанных в настоящей заявке, или их композиция, 40 описанная в настоящей заявке, и, необязательно, в комбинации с другим терапевтическим агентом или терапией, описанными в настоящей заявке, могут применяться для лечения меланомы.

[00207] Согласно определенным аспектам настоящего изобретения одна или более твердых, кристаллических или полиморфных форм Соединения I или твердых или кристаллических форм Соединения II, описанных в настоящей заявке, или их композиция,

описанная в настоящей заявке, и, необязательно, в комбинации с другим терапевтическим агентом или терапией, описанными в настоящей заявке, могут применяться для лечения злокачественных опухолей периферических нервных клеток.

[00208] Согласно другому аспекту настоящего изобретения одна или более твердых,

5 кристаллических или полиморфных форм Соединения I или твердых или кристаллических форм Соединения II, описанных в настоящей заявке, или их композиция, описанная в настоящей заявке, и, необязательно, в комбинации с другим терапевтическим агентом или терапией, описанными в настоящей заявке, могут применяться для лечения злокачественных опухолей оболочек периферических нервов (MPNST).

10 [00209] Согласно определенным аспектам настоящего изобретения одна или более твердых, кристаллических или полиморфных форм Соединения I или твердых или кристаллических форм Соединения II, описанных в настоящей заявке, или их композиция, описанная в настоящей заявке, и, необязательно, в комбинации с другим терапевтическим агентом или терапией, описанными в настоящей заявке, могут применяться для лечения

15 феохромацитом, кожных и плексиформных нейрофибром. Согласно определенным аспектам настоящего изобретения одна или более твердых, кристаллических или полиморфных форм Соединения I или твердых или кристаллических форм Соединения II, описанных в настоящей заявке, могут применяться для лечения плексиформных нейрофибром.

20 [00210] Согласно определенным аспектам настоящего изобретения одна или более твердых, кристаллических или полиморфных форм Соединения I или твердых или кристаллических форм Соединения II, описанных в настоящей заявке, или их композиция, описанная в настоящей заявке, и, необязательно, в комбинации с другим терапевтическим агентом или терапией, описанными в настоящей заявке, могут применяться для лечения 25 нейровоспаления.

[00211] Согласно определенным аспектам настоящего изобретения одна или более твердых, кристаллических или полиморфных форм Соединения I или твердых или кристаллических форм Соединения II, описанных в настоящей заявке, или их композиция, описанная в настоящей заявке, и, необязательно, в комбинации с другим терапевтическим 30 агентом или терапией, описанными в настоящей заявке, могут применяться для лечения доброкачественной забывчивости.

[00212] Согласно определенным аспектам настоящего изобретения одна или более твердых, кристаллических или полиморфных форм Соединения I или твердых или кристаллических форм Соединения II, описанных в настоящей заявке, или их композиция, 35 описанная в настоящей заявке, и, необязательно, в комбинации с другим терапевтическим агентом или терапией, описанными в настоящей заявке, могут применяться для лечения слабоумия типа Бинсвангера.

[00213] Согласно определенным аспектам настоящего изобретения одна или более твердых, кристаллических или полиморфных форм Соединения I или твердых или 40 кристаллических форм Соединения II, описанных в настоящей заявке, или их композиция, описанная в настоящей заявке, и, необязательно, в комбинации с другим терапевтическим агентом или терапией, описанными в настоящей заявке, могут применяться для лечения деменции с образованием телец Леви.

[00214] Согласно определенным аспектам настоящего изобретения одна или более 45 твердых, кристаллических или полиморфных форм Соединения I или твердых или кристаллических форм Соединения II, описанных в настоящей заявке, или их композиция, описанная в настоящей заявке, и, необязательно, в комбинации с другим терапевтическим агентом или терапией, описанными в настоящей заявке, могут применяться для лечения,

водялки живота.

[00231] Согласно определенным аспектам настоящего изобретения одна или более твердых, кристаллических или полиморфных форм Соединения I или твердых или кристаллических форм Соединения II, описанных в настоящей заявке, или их композиция, 5 описанная в настоящей заявке, и, необязательно, в комбинации с другим терапевтическим агентом или терапией, описанными в настоящей заявке, могут применяться для лечения прогрессирующего супрануклеарного паралича.

[00232] Согласно определенным аспектам настоящего изобретения одна или более твердых, кристаллических или полиморфных форм Соединения I или твердых или 10 кристаллических форм Соединения II, описанных в настоящей заявке, или их композиция, описанная в настоящей заявке, и, необязательно, в комбинации с другим терапевтическим агентом или терапией, описанными в настоящей заявке, могут применяться для лечения глаукомы.

[00233] Согласно определенным аспектам настоящего изобретения одна или более 15 твердых, кристаллических или полиморфных форм Соединения I или твердых или кристаллических форм Соединения II, описанных в настоящей заявке, или их композиция, описанная в настоящей заявке, и, необязательно, в комбинации с другим терапевтическим агентом или терапией, описанными в настоящей заявке, могут применяться для лечения мезотелиомы.

20 [00234] Согласно определенным аспектам настоящего изобретения одна или более твердых, кристаллических или полиморфных форм Соединения I или твердых или кристаллических форм Соединения II, описанных в настоящей заявке, или их композиция, описанная в настоящей заявке, и, необязательно, в комбинации с другим терапевтическим агентом или терапией, описанными в настоящей заявке, могут применяться для лечения 25 опухолей слюнных желез.

[00235] Согласно определенным аспектам настоящего изобретения одна или более твердых, кристаллических или полиморфных форм Соединения I или твердых или кристаллических форм Соединения II, описанных в настоящей заявке, или их композиция, 30 описанная в настоящей заявке, и, необязательно, в комбинации с другим терапевтическим агентом или терапией, описанными в настоящей заявке, могут применяться для лечения мукоэпидермоидной карциномы слюнных желез.

[00236] Согласно определенным аспектам настоящего изобретения одна или более твердых, кристаллических или полиморфных форм Соединения I или твердых или кристаллических форм Соединения II, описанных в настоящей заявке, или их композиция, 35 описанная в настоящей заявке, и, необязательно, в комбинации с другим терапевтическим агентом или терапией, описанными в настоящей заявке, могут применяться для лечения ацинозноклеточной карциномы слюнных желез и других.

[00237] Согласно определенным аспектам настоящего изобретения одна или более твердых, кристаллических или полиморфных форм Соединения I или твердых или 40 кристаллических форм Соединения II, описанных в настоящей заявке, или их композиция, описанная в настоящей заявке, и, необязательно, в комбинации с другим терапевтическим агентом или терапией, описанными в настоящей заявке, могут применяться для лечения стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта (GIST - которое включает, но не ограничивается указанными, терапию первой линии, второй линии и неоадьювантную 45 терапию GIST).

[00238] Согласно определенным аспектам настоящего изобретения одна или более твердых, кристаллических или полиморфных форм Соединения I или твердых или кристаллических форм Соединения II, описанных в настоящей заявке, или их композиция,

описанная в настоящей заявке, и, необязательно, в комбинации с другим терапевтическим агентом или терапией, описанными в настоящей заявке, могут применяться для лечения опухолей, вызывающих эфузию в различных органах организма.

[00239] Согласно определенным аспектам настоящего изобретения одна или более

5 твердых, кристаллических или полиморфных форм Соединения I или твердых или кристаллических форм Соединения II, описанных в настоящей заявке, или их композиция, описанная в настоящей заявке, и, необязательно, в комбинации с другим терапевтическим агентом или терапией, описанными в настоящей заявке, могут применяться для лечения плевральной эфузии.

10 [00240] Согласно определенным аспектам настоящего изобретения одна или более твердых, кристаллических или полиморфных форм Соединения I или твердых или кристаллических форм Соединения II, описанных в настоящей заявке, или их композиция, описанная в настоящей заявке, и, необязательно, в комбинации с другим терапевтическим агентом или терапией, описанными в настоящей заявке, могут применяться для лечения 15 перикардиальной эфузии.

[00241] Согласно определенным аспектам настоящего изобретения одна или более твердых, кристаллических или полиморфных форм Соединения I или твердых или кристаллических форм Соединения II, описанных в настоящей заявке, или их композиция, описанная в настоящей заявке, и, необязательно, в комбинации с другим терапевтическим 20 агентом или терапией, описанными в настоящей заявке, могут применяться для лечения перитонеальной эфузии или асцита.

[00242] Согласно определенным аспектам настоящего изобретения одна или более твердых, кристаллических или полиморфных форм Соединения I или твердых или кристаллических форм Соединения II, описанных в настоящей заявке, или их композиция, 25 описанная в настоящей заявке, и, необязательно, в комбинации с другим терапевтическим агентом или терапией, описанными в настоящей заявке, могут применяться для лечения гигантоклеточных опухолей (ГКО).

[00243] Согласно определенным аспектам настоящего изобретения одна или более твердых, кристаллических или полиморфных форм Соединения I или твердых или 30 кристаллических форм Соединения II, описанных в настоящей заявке, и, необязательно, в комбинации с другим терапевтическим агентом или терапией, описанными в настоящей заявке, могут применяться для лечения ГКО кости.

[00244] Согласно определенным аспектам настоящего изобретения одно или более соединений или композиция, описанные в настоящей заявке, необязательно, в 35 комбинации с другим терапевтическим агентом или терапией, описанными в настоящей заявке, могут применяться для лечения пигментного виллонодулярного синовита (PVNS).

[00245] Согласно определенным аспектам настоящего изобретения одна или более твердых, кристаллических или полиморфных форм Соединения I или твердых или 40 кристаллических форм Соединения II, описанных в настоящей заявке, и, необязательно, в комбинации с другим терапевтическим агентом или терапией, описанными в настоящей заявке, могут применяться для лечения теносиновиальной гигантоклеточной опухоли (ТГКО).

[00246] Согласно определенным аспектам настоящего изобретения одна или более 45 твердых, кристаллических или полиморфных форм Соединения I или твердых или кристаллических форм Соединения II, описанных в настоящей заявке, и, необязательно, в комбинации с другим терапевтическим агентом или терапией, описанными в настоящей заявке, могут применяться для лечения ТГКО сухожильного влагалища (ТГКО-СВ).

[00247] Согласно определенным аспектам настоящего изобретения одна или более твердых, кристаллических или полиморфных форм Соединения I или твердых или кристаллических форм Соединения II, описанных в настоящей заявке, и, необязательно, в комбинации с другим терапевтическим агентом или терапией, описанными в настоящей заявке, могут применяться для лечения сарком.

[00248] Согласно определенным аспектам настоящего изобретения одна или более твердых, кристаллических или полиморфных форм Соединения I или твердых или кристаллических форм Соединения II, описанных в настоящей заявке, и, необязательно, в комбинации с другим терапевтическим агентом или терапией, описанными в настоящей заявке, могут применяться для лечения глиобластомы.

[00249] Согласно определенным аспектам настоящего изобретения одна или более твердых, кристаллических или полиморфных форм Соединения I или твердых или кристаллических форм Соединения II, описанных в настоящей заявке, и, необязательно, в комбинации с другим терапевтическим агентом или терапией, описанными в настоящей заявке, могут применяться для лечения рака молочной железы. Согласно определенным аспектам настоящего изобретения одна или более твердых, кристаллических или полиморфных форм Соединения I или твердых или кристаллических форм Соединения II, описанных в настоящей заявке, и, необязательно, в комбинации с другим терапевтическим агентом или терапией, описанными в настоящей заявке, могут применяться для лечения метастатического рака молочной железы.

[00250] Согласно определенным аспектам настоящего изобретения одна или более твердых, кристаллических или полиморфных форм Соединения I или твердых или кристаллических форм Соединения II, описанных в настоящей заявке, и, необязательно, в комбинации с другим терапевтическим агентом или терапией, описанными в настоящей заявке, могут применяться для лечения рака яичников. Согласно определенному варианту реализации настоящего изобретения Форма С Соединения I может применяться для лечения рака яичников.

[00251] Согласно определенным аспектам настоящего изобретения одна или более твердых, кристаллических или полиморфных форм Соединения I или твердых или кристаллических форм Соединения II, описанных в настоящей заявке, и, необязательно, в комбинации с другим терапевтическим агентом или терапией, описанными в настоящей заявке, могут применяться для лечения прионных заболеваний. Неограничивающие примеры прионных заболеваний включают нарушения фолдинга (сворачивания) и агрегации белка и нарушения накопления/обмена белков. Нарушения фолдинга белка относят к амилоидозам, также как и другие нарушения, связанные с нарушением фолдинга белка. Нарушения накопления/обмена белков включают болезнь Гоше, Ниманна-Пика и лизосомальные болезни накопления. Согласно определенному варианту реализации одна или более твердых, кристаллических или полиморфных форм Соединения I или твердых или кристаллических форм Соединения II, описанных в настоящей заявке, или их композиция, описанная в настоящей заявке, и, необязательно, в комбинации с другим терапевтическим агентом или терапией, описанными в настоящей заявке, могут применяться для лечения прионных заболеваний. Согласно определенному варианту реализации Форма С Соединения I или его композиция, описанные в настоящей заявке, и, необязательно, в комбинации с другим терапевтическим агентом или терапией, описанными в настоящей заявке, могут применяться для лечения прионных заболеваний.

[00252] Согласно определенным аспектам настоящего изобретения одна или более твердых, кристаллических или полиморфных форм Соединения I или твердых или кристаллических форм Соединения II, описанных в настоящей заявке, и, необязательно,

в комбинации с другим терапевтическим агентом или терапией, описанными в настоящей заявке, могут применяться для лечения лизосомальных болезней накопления.

Неограничивающие примеры лизосомальных болезней накопления включают муколиподоз, альфа-маннозидоз, аспартилглюкозаминурию, болезнь Баттена, бета-

5 маннозидоз, цистиноз, болезнь Данона, Болезнь Фабри, болезнь Фарбера, фукозидоз, галактозиалидоз, болезнь Гоше, ганглиозидоз (например, ганглиозидоз GM1 и вариант АВ-гангиозидоза GM2), болезнь Краббе, метахроматическую лейкодистрофию, мукополисахаридозные нарушения (например, МПС I - синдром Гурлера, МПС II - синдром

10 Моркио, МПС IX - дефицит гиалуронидазы, МПС VI - синдром Марото-Лами или синдром МПС VII - Сляя), муколипидоз типа I (сиалидоз), муколипидоз типа II (болезнь I - клеток); муколипидоз типа III (полидистрофия псевдо-Гурлера), муколипидоз типа IV, множественная недостаточность сульфатазы, болезнь Ниманна-Пика типа A, B, C, болезнь Помпе (нарушение отложения гликогена), пикнодизоз, болезнь Сандоффа,

15 болезнь Шиндлера, болезнь Салла/болезнь накопления сиаловой кислоты, болезнь Тэя-Сакса и болезнь Вольмана. Согласно определенным вариантам реализации изобретения Форма С Соединения I или его композиция, описанная в настоящем изобретении, и, необязательно, в комбинации с другим терапевтическим агентом или терапией, описанными в настоящей заявке, могут применяться для лечения

20 лизосомальных болезней накопления.

Комбинации

[00253] Согласно одному аспекту в настоящем изобретении предложены способы 25 лечения заболевания или состояния, опосредованного протеинкиназой Fms, у субъекта, представляющего собой животное, нуждающееся в таком лечении, причем указанный способ включает введение указанному субъекту эффективного количества одного или более соединений, описанных в настоящей заявке. Согласно некоторым вариантам реализации изобретения указанный способ включает введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества Формы А Соединения I, Формы В Соединения I, Формы С Соединения I, Формы D Соединения I или кристаллического Соединения II. Согласно одному варианту реализации изобретения указанный способ включает введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества Формы А Соединения I, Формы В Соединения I, Формы С Соединения I, Формы D Соединения I или кристаллического Соединения II, описанных в настоящей заявке, в комбинации с одним или более другими способами лечения указанного заболевания или состояния.

35 [00254] Согласно другому аспекту в настоящем изобретении предложены способы лечения заболевания или состояния, опосредованного протеинкиназой Kit у субъекта, нуждающегося в таком лечении, представляющего собой животное, причем указанный способ включает введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества любого одного или более соединений, описанных в настоящей заявке.

40 Согласно некоторым вариантам реализации изобретения указанный способ включает введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества Формы А Соединения I, Формы В Соединения I, Формы С Соединения I, Формы D Соединения I или кристаллического Соединения II. Согласно одному варианту реализации изобретения указанный способ включает введение указанному субъекту терапевтически

45 эффективного количества Формы А Соединения I, Формы В Соединения I, Формы С Соединения I, Формы D Соединения I или кристаллического Соединения II, описанных в настоящей заявке, в комбинации с одним или более другими способами лечения указанного заболевания или состояния.

[00255] Согласно другому аспекту в настоящем изобретении предложены композиции, содержащие терапевтически эффективное количество любых одного или более соединений, описанных в настоящей заявке, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество и/или разбавитель, включая

5 комбинации любых двух или более соединений, описанных в настоящей заявке.

Композиция может дополнительно содержать несколько различных фармакологически активных соединений, которые могут включать несколько соединений, описанных в настоящей заявке. Согласно конкретным вариантам реализации изобретения композиция может содержать любые одно или более соединений, описанных в настоящей заявке,

10 совместно с одним или более соединениями, которые обладают терапевтической эффективностью в отношении того же болезненного показания. Согласно одному из аспектов композиция содержит любые одно или более соединений, описанных в настоящей заявке, совместно с одним или более соединениями, обладающими терапевтической эффективностью в отношении того же болезненного показания, где

15 соединения обладают синергическим действием в отношении указанного болезненного показания. В одном из вариантов реализации композиция содержит любые одно или более соединений, описанных в настоящей заявке, эффективных для лечения рака, и одно или более соединений, эффективных для лечения того же ракового заболевания, причем дополнительно указанные соединения обладают синергическим действием для

20 лечения рака. Соединения можно вводить одновременно или последовательно.

[00256] Согласно другому аспекту предложены способы модуляции активности Fms и/или Kit и/или Flt-3 протеинкиназы, включая любые их мутантные варианты, путем приведения протеинкиназы в контакт с эффективным количеством любых одного или более соединений, описанных в настоящей заявке.

25 [00257] Согласно другому аспекту в изобретении предложены способы лечения заболевания или состояния, опосредованного Fms и/или Kit и/или Flt-3, включая любые их мутантные варианты, у субъекта, нуждающегося в этом, путем введения субъекту эффективного количества соединения, описанного в настоящей заявке, или композиции, содержащей любые одно или более соединений, описанных в настоящей заявке. Согласно

30 одному из вариантов реализации в изобретении предложены способы лечения заболевания или состояния, опосредованного Fms и/или Kit, включая любые их мутантные варианты, у субъекта, нуждающегося в этом, путем введения субъекту эффективного количества соединения, описанного в настоящей заявке, или композиции, содержащей любые одно или более соединений, описанных в настоящей заявке, в

35 комбинации с одним или более другими подходящими способами лечения заболевания.

[00258] Согласно другому аспекту в изобретении предложены способы лечения заболевания или состояния, опосредованного Fms, включая любые ее мутантные варианты, у субъекта, нуждающегося в этом, путем введения субъекту эффективного количества соединения, описанного в настоящей заявке, или композиции, содержащей

40 любые одно или более соединений, описанных в настоящей заявке. В одном из вариантов реализации в изобретении предложены способы лечения заболевания или состояния, опосредованного Fms, включая любые ее мутантные варианты, у субъекта, нуждающегося в этом, путем введения субъекту эффективного количества соединения, описанного в настоящей заявке, или композиции, содержащей любые одно или более

45 соединений, описанных в настоящей заявке, в комбинации с одним или более другими подходящими способами лечения указанного заболевания.

[00259] Согласно другому аспекту в изобретении предложены способы лечения заболевания или состояния, опосредованного Kit, включая любые ее мутантные

варианты, у субъекта, нуждающегося в этом, путем введения субъекту эффективного количества соединения, описанного в настоящей заявке, или композции, содержащей любые одно или более соединений, описанных в настоящей заявке. В одном из вариантов реализации в изобретении предложены способы лечения заболевания или состояния, опосредованного Kit, включая любые ее мутантные варианты, у субъекта, нуждающегося в этом, путем введения субъекту эффективного количества соединения, описанного в настоящей заявке, или композции, содержащей любые одно или более соединений, описанных в настоящей заявке, в комбинации с одним или более другими подходящими способами лечения указанного заболевания.

[00260] Согласно другому аспекту в изобретении предложены способы лечения заболевания или состояния, опосредованного Flt-3, включая любые ее мутантные варианты, у субъекта, нуждающегося в этом, путем введения субъекту эффективного количества соединения, описанного в настоящей заявке, или композции, содержащей любые одно или более соединений, описанных в настоящей заявке. В одном из вариантов реализации в изобретении предложены способы лечения заболевания или состояния, опосредованного Flt-3, включая любые ее мутантные варианты, такие как внутренняя тандемная дупликация (ITD), у субъекта, нуждающегося в этом, путем введения субъекту эффективного количества композции, содержащей одно или более соединений, описанных в настоящей заявке, в комбинации с одним или более другими подходящими способами лечения заболевания. В некоторых вариантах реализации мутантная Flt3, кодируемая геном Flt3 с мутациями ITD, имеет одну или более мутаций в остатках F691, D835, Y842 или их комбинации. В некоторых вариантах реализации мутантная Flt3 имеет одну или более мутаций, выбранных из F691K, D835V/Y, Y842C/H или их комбинаций.

[00261] Согласно другому аспекту в изобретении предложены способы лечения заболевания или состояния, опосредованного Fms и Flt-3, включая любые их мутантные варианты, у субъекта, нуждающегося в этом, путем введения субъекту эффективного количества соединения, описанного в настоящей заявке, или композции, содержащей любые одно или более соединений, описанных в настоящей заявке. В одном из вариантов реализации в изобретении предложены способы лечения заболевания или состояния, опосредованного Fms и Flt-3, включая любые их мутантные варианты, у субъекта, нуждающегося в этом, путем введения субъекту эффективного количества композции, содержащей любые одно или более соединений, описанных в настоящей заявке, в комбинации с одним или более другими подходящими способами лечения указанного заболевания.

[00262] Согласно другому аспекту в настоящем изобретении предложены способы лечения заболевания или состояния, опосредованного Fms и Kit, включая любые их мутантные варианты, у субъекта, нуждающегося в таком лечении, путем введения указанному субъекту эффективного количества соединения, описанного в настоящей заявке, или композции, содержащей одно или более соединений, описанных в настоящей заявке. Согласно одному варианту реализации в настоящем изобретении предложены способы лечения заболевания или состояния, опосредованного Fms и Kit, включая любые их мутантные варианты, у субъекта, нуждающегося в таком лечении, путем введения указанному субъекту эффективного количества композции, содержащей одно или более соединений, описанных в настоящей заявке, в сочетании с одним или более другими подходящими лекарственными средствами для лечения указанного заболевания.

[00263] Согласно некоторым вариантам реализации в настоящем изобретении

предложен способ лечения субъекта, страдающего от заболевания или состояния, описанного в настоящей заявке, причем указанный способ включает введение субъекту эффективного количества Формы А Соединения I, Формы В Соединения I, Формы С Соединения I, Формы D Соединения I или кристаллического Соединения II, или

- 5 композиции, содержащей одно или более любых соединений, описанных в настоящей заявке, в сочетании с иммунотерапевтическими средствами, такими как, i) ингибитор PD-L1 (такой как дурвалумаб, ниволумаб, панитумумаб, пертузумаб, ритуксимаб, тозитумомаб, трастузумаб и 90 Y ибритумомаб тиуксетан, ii) ингибитор PD-1 или iii) ингибиторIDO (такой как индоксимод). Согласно некоторым вариантам реализации
- 10 изобретения указанный способ лечения субъекта, страдающего от заболевания или состояния, описанного в настоящей заявке, включает введение субъекту эффективного количества Формы С Соединения I или содержащей его композиции в комбинации с терапевтически эффективным количеством ингибитораIDO (такого как индоксимод) для лечения инфекционного заболевания. Неограничивающие примеры инфекционных
- 15 заболеваний включают вирусные инфекции, такие как грипп, вирус гепатита С(HCV), вирус папилломы человека (ВПЧ), цитомегаловирус (CMV), вирус Эпштейна-Барр (EBV), вирус полиомиелита, вирус ветряной оспы, вирус Коксэки и вирус иммунодефицита человека (ВИЧ). Согласно некоторым вариантам реализации изобретения способ лечения субъекта, страдающего от заболевания или состояния,
- 20 описанного в настоящей заявке, включает введение субъекту эффективного количества Формы С Соединения I или содержащей его композиции в комбинации с терапевтически эффективным количеством ингибитораPD-L1 (такого как дурвалумаб, ниволумаб, панитумумаб, пертузумаб, ритуксимаб, тозитумомаб, трастузумаб и 90 Y ибритумомаб тиуксетан, для лечения заболевания, связанного сс-Kit или c-Fms, как описано в
- 25 настоящей заявке.

[00264] Соединения I и II могут истощать клетки микроглии, которые могут ингибировать репродукцию тау-белка. Ингибиторы экзосомы останавливают репродукцию тау-белка. Согласно некоторым вариантам реализации изобретения указанный способ лечения субъекта, страдающего от заболевания или состояния, описанного в настоящей заявке, включает введение указанному субъекту эффективного количества Формы С Соединения I, или его композиции, в комбинации с терапевтически эффективным количеством ингибитора экзосомы, причем указанное заболевание или состояние модулируется репродукцией Тау-белка. Неограничивающие примеры заболеваний или состояний, которые модулируются репродукцией Тау-белка, включают болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и слабоумие.

- [00265] Согласно некоторым вариантам реализации в настоящем изобретении предложен способ лечения субъекта, страдающего от заболевания или состояния, описанного в настоящей заявке, причем указанный способ включает введение субъекту эффективного количества Формы А Соединения I, Формы В Соединения I, Формы С Соединения I, Формы D Соединения I или кристаллического Соединения II, или композиции, содержащей одно или более любых соединений, описанных в настоящей заявке, в сочетании с ингибитором c-Kit протеинкиназы или ингибитором мутантной c-Kit протеинкиназы. Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения ингибитор мутантной протеинкиназы c-Kit выбран из (2-фенил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)-(3-пиридил)метанола, (2-фенил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)-(3-пиридил)метанона, N-(3-карбамоилфенил)-2-фенил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-карбоксамида, 2-фенил-N-(1Н-пиразол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-карбоксамида, 4-бром-N-(2-фенил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)-1Н-пиразол-5-карбоксамида, этил

3-[(2-фенил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)карбамоиламино]пропаноата, 3,4-диметил-К- (2-фенил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)-1Н-пиразол-5-карбоксамида, 4-метил-3-фенил-N-(2-фенил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)-1Н-пиразол-5-карбоксамида, 3-циклогексил-N-(2-фенил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)-1Н-пиразол-5-карбоксамида,
 5 5-фтор-N-(2-фенил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)-1Н-индазол-3-карбоксамида, N-(2-фенил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)пиrimидин-4-карбоксамида, 3-фтор-N-(2-фенил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)пиридин-2-карбоксамида, 3,5-диметил-N-(2-фенил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)изоксазол-4-карбоксамида, N-(2-фенил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)пиридин-3-карбоксамида, N-(2-фенил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)-2Н-триазол-4-карбоксамида, 3-метил-N-(2-фенил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)пиридин-2-карбоксамида, 4,5-диметил-N-(2-фенил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)изоксазол-3-карбоксамида или N-(2-фенил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)-1Н-пиразол-4-сульфонамида. Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения Форма С Соединения I представлена в комбинации с любым из ингибиторов
 10 мутантной c-Kit, описанных в настоящей заявке для лечения GIST (стромальной опухоли ЖКТ), причем указанное лечение включает, но не ограничивается указанными, терапию первой линии, второй линии и неoadъювантную терапию GIST.

[00266] Согласно некоторым вариантам реализации в изобретении предложен способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, путем введения субъекту эффективного количества соединения или композиции, содержащей одно или более соединений, описанных в настоящей заявке, в комбинации с одним или более другими способами лечения или медицинскими процедурами, эффективными для лечения рака. Другие способы лечения или медицинские процедуры включают подходящую противораковую терапию (например, лекарственную терапию, вакцинирование, генную терапию, фотодинамическую терапию) или медицинскую процедуру (например, хирургию, радиационное лечение, гипертермическую терапию, транспланацию костного мозга или стволовых клеток). В одном из вариантов реализации одна или более подходящих противораковых терапий или медицинских процедур выбраны из способа лечения с использованием химиотерапевтического агента (например, химиотерапевтического лекарственного средства), способа радиационного лечения (например, с использованием рентгеновских, γ -лучей или пучков электронов, протонов, нейtronов или α -частиц), гипертермической терапии (например, микроволновой, ультразвуковой, радиочастотной абляции), вакцинирования (например, вакциной гена АФП печеночноклеточной карциномы, вакциной АФП аденоовирусного вектора, AG-858, вакциной рака груди с секрецией аллогенного ГМ-КСФ, вакциной пептидов дендритных клеток), генной терапии (например, с использованием вектора Ad5CMV-p53, аденоовектора, кодирующего MDA7, аденоовириуса 5 фактора некроза опухоли альфа), фотодинамической терапии (например, с использованием аминолевулиновой кислоты, мотексафина лютеция), онколитической вирусной или бактериальной терапии, хирургии или трансплантации костного мозга и стволовых клеток. В конкретных вариантах реализации в изобретении предложен способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, путем введения субъекту эффективного количества соединения, описанного в настоящей заявке, и проведения по отдельности или одновременно с указанным введением радиационного лечения, описанного в настоящей заявке. В одном из вариантов реализации в изобретении предложен способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, путем введения субъекту эффективного количества соединения, описанного в настоящей заявке, и последующего проведения радиационного лечения (например, с использованием рентгеновских, γ -лучей или пучков электронов, протонов, нейtronов или α -частиц).

[00267] Согласно некоторым вариантам реализации в изобретении предложен способ лечения глиобластомы у субъекта. Согласно некоторым вариантам реализации указанный способ лечения глиобластомы у субъекта включает введение указанному субъекту Формы А Соединения I, Формы В Соединения I, Формы С Соединения I,

5 Формы D Соединения I или кристаллического Соединения II или композиции, содержащей Форму А Соединения I, Форму В Соединения I, Форму С Соединения I, Форму D Соединения I или кристаллическое Соединение II и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Согласно некоторым вариантам реализации указанный способ лечения глиобластомы у субъекта дополнительно включает введение

10 субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора PD-1 или ингибитора PD-L1. Согласно некоторым вариантам реализации указанный способ лечения глиобластомы у субъекта дополнительно включает введение субъекту терапевтически эффективного количества Формы С Соединения I или композиции, содержащей Форму С Соединения I и терапевтически эффективное количество ингибитора PD-1 или

15 ингибитора PD-L1. Согласно некоторым вариантам реализации указанный способ лечения глиобластомы у субъекта дополнительно включает применение у субъекта лучевой терапии, которое может происходить до или после введения субъекту соединения или композиции, описанных в настоящей заявке. В одном случае лечение включает однократную дозу ионизирующего излучения в 12 Гр. В другом случае соединение или

20 композицию, описанные в настоящем изобретении, вводят субъекту в дозе приблизительно от 600 до 1200 мг/день. Согласно некоторым вариантам реализации изобретения указанные способы дополнительно включают введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества темозоломида. В других случаях способ включает лечение субъекта с использованием ионизирующего излучения с

25 последующим введением субъекту темозоломида (коммерчески доступного как Temodar®) и соединения или композиции, описанной в настоящей заявке. В некоторых вариантах реализации способ лечения глиобластомы у субъекта включает введение субъекту терапевтически эффективного количества Формы С Соединения или композиции, включающей Форму С Соединения I, и фармацевтически приемлемое

30 вспомогательное вещество в сочетании с (1) применением излучения, и (2) введение терапевтически эффективного количества темозоламида.

[00268] Согласно другому аспекту в настоящем изобретении предложен способ лечения ракового заболевания у субъекта, нуждающегося в таком лечении, путем введения указанному субъекту эффективного количества соединения или композиции,

35 содержащей одно или более соединений, описанных в настоящей заявке, в комбинации с одним или более подходящими химиотерапевтическими агентами. Указанные соединения могут быть введены одновременно или последовательно. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения раковое заболевание представляет собой любое раковое заболевание, опосредованное протеинкиназами,

40 выбранными из c-Fms, c-Kit, Flt3 или их комбинациями и/или макрофагами или микроглией, или раковое заболевание, описанное в настоящей заявке. Согласно одному варианту реализации изобретения указанные один или более подходящих химиотерапевтических агентов выбраны из алкилирующих агентов, включая, но не ограничиваясь указанными, адозелезин, алтretамин, бендамустин, бизелезин, бусульфан,

45 карбоплатин, карбоквон, кармофур, кармустин, хлорамбуцил, цисплатин, циклофосфамид, дакарбазин, эстрамустин, этоглюцид, фотемустин, гепсульфам, ifosfamide, импросульфан, ирофульвен, ломустин, манносульфан, мехлорэтамин, мелфалан, митбронитол, недаплатин, нимустин, оксалиплатин, пипосульфан,

преднимустин, прокарбазин, ранимустин, сатраплатин, семустин, стрептозоцин, темозоломид, тиотепу, треосульфан, триазиквон, триэтиленмеламин, триплатина тетранитрат, трофосфамид и урамустин; антибиотика, включающего, но не ограничивающегося указанными, акларубицин, амрубицин, блеомицин, дактиномицин, 5 даунорубицин, доксорубицин, элсамитруцин, эпирубицин, идарубицин, меногарил, митомицин, неокарциностатин, пентостатин, пиракубицин, пликамицин, валрубицин, и зорубицин; антиметаболита, включающего, но не ограничивающегося указанными, аминоптерин, азацитидин, азатиоприн, капецитабин, кладрибин, клофарабин, цитарabin, децитабин, флоксуридин, флударабин, 5-фторурацил, гемцитабин, гидроксимочевину, меркаптопурин, метотрексат, неларабин, пеметрексед, ралтитрексед, тегафур-урацил, тиогуанин, триметоприм, триметрексат и видарабин; иммунотерапии, терапии антителами, включающей, но не ограничивающейся указанными, алемтузумаб, бевацизумаб, цетуксимаб, галиксимаб, гемтузумаб, панитумумаб, пертузумаб, ритуксимаб, брентуксимаб, тозитумомаб, трастузумаб, 90 Y и бритумомаба тиуксетан, ипилимумаб, тремелимумаб и анти-CTLA-4 антитела; гормона или антагониста гормонов, включающего, но не ограничивающегося указанными, анастрозол, андрогены, бусерелин, диэтилстилбестрол, эксеместан, флурамид, фулвестрант, гозерелин, идоксилен, летрозол, лейпролид, магестрол, ралоксилен, тамоксилен и торемифен; таксана, включающего, но не ограничивающегося указанными, DJ-927, доцетаксел, TPI 287, ларотаксел, ортатаксел, паклитаксел, DHA-паклитаксел и тесетаксел; ретиноида, включающего, но не ограничивающегося указанными, алитретиноин, бексаротен, фенретинид, изотретиноин и третиноин; алкалоида, включающего, но не ограничивающегося указанными, демеколцин, гомогаррингтонин, винblastин, винкристин, виндезин, винфлунин и винорелбин; антиангигенного агента, включающего, но не ограничивающегося указанными, АЕ-941 (GW786034, Neovastat), энзалутамид, АВТ-510, 2-метоксиэстрадиола, леналидомида и талидомида; ингибитора топоизомеразы, включающего, но не ограничивающегося указанными, амсакрин, белотекан, эдотекарин, этопозид, этопозида фосфат, эксатекан, иринотекан (также активный метаболит SN-38 (7-этил-10-гидроксикамптоцин)), лукантон, митоксанtron, пиксанtron, рубитекан, тенипозид, топотекан и 9-аминокамптоцин; ингибитора киназы, включающего, но не ограничивающегося указанными, акситиниб (AG 013736), дазатиниб (BMS 354825), эрлотиниб, гефитиниб, flavopiridol, иматиниба мезилат, лапатиниб, мотесаниба дифосфат (AMG 706), нилотиниб (AMN107), селиклиниб, сорафениб, сунитиниба малат, АЕЕ-788, BMS-599626, UCN-01 (7-гидроксистаurosпорин), vemurafениб, дабрафениб, селуметиниб и ваталаниб; ингибитора целевой передачи сигнала, включающего, но не ограничивающегося указанными, бортезомиб, гелданамицин и рапамицин; модификатора биологического ответа, включающего, но не ограничивающегося указанными, имиквимод, интерферон- α и интерлейкин-2; и других химиотерапевтических средств, включающих, но не ограничивающихся указанными, 3-АР (3-амино-2-карбоксиальдегид тиосемикарбазона), альтрасентан, аминоглутетимид, анагрелид, аспарагиназу, бриостатин-1-, циленгитид, элескломол, эрибулина мезилат (E7389), иксабепилон, лонидамин, масопрокол, митогуаназон, облимерсен, сулиндак, тестолактон, тиазофурин, ингибиторы mTOR (например, сиролимус, темсиролимус, эверолимус, дефоролимус), ингибиторы PI3K (например, BEZ235, GDC-0941, XL147, XL765), ингибиторы Cdk4 (например, PD-332991), ингибиторы Akt, ингибиторы Hsp90 (например, гелданамицин, радицикол, танеспимицин) и ингибиторы фарнезилтрансферазы (например, типифарниб), и ингибиторы ароматазы (анастрозол, летрозол, эксемистан). Согласно некоторым вариантам реализации

изобретения указанный способ лечения рака включает введение субъекту эффективного количества композиции, содержащей любое соединение, описанное в настоящей заявке, в комбинации с химиотерапевтическим агентом, выбранным из капецитабина, 5-фторурацила, карбоплатина, дакарбазина, гефитиниба, оксалиплатина, паклитаксела,
 5 SN-38, темозоломида, винбластина, бевацизумаба, цетуксимаба, интерферона- α , интерлейкина-2 или эрлотиниба. Согласно другому варианту реализации изобретения указанный химиотерапевтический агент представляет собой ингибитор Mek. Примеры ингибиторов Mek включают, но не ограничиваются указанными, AS703026, AZD6244 (Селуметиниб), AZD8330, BIX 02188, CI-1040 (PD184352), GSK1120212 (JTP-74057),
 10 PD0325901, PD318088, биниметиниб, PD98059, RDEA119 (BAY 869766), TAK-733 и U0126-EtOH. Согласно другому варианту реализации изобретения указанный химиотерапевтический агент представляет собой ингибитор тирозинкиназы. Примеры ингибиторов тирозинкиназы включают, но не ограничиваются указанными, AEE788, AG-1478 (Тирфостин AG-1478), AG-490, Апатиниб (YN968D1), AV-412, AV-951
 15 (Тивозаниб), Акситиниб, AZD8931, BIBF1120 (Варгатеф), BIBW2992 (Афатиниб), BMS794833, BMS-599626, Бриваниб (BMS-540215), аланинат Бриваниба (BMS-582664), Цедираниб (AZD2171), Хризофановую кислоту (Хризофанол), Креноланиб (CP-868569), CUDC-101, CYC116, Довитиниб Лактилмолочную кислоту (TKI258 Лактилмолочную кислоту), E7080, гидрохлорид Эрлотиниба (Тарцева, CP-358774, OSI-774, NSC-718781),
 20 Форетиниб (GSK1363089, XL880), Гефитиниб (ZD-1839 или Иресса), Иматиниб (Гливек), Иматиниба мезилат, Ki8751, KRN 633, Лапатиниб (Тикерб), Линифаниб (ABT-869), Маситиниб (Масивет, AB1010), MGCD-265, Мотесаниб (AMG-706), MP-470, Мубритиниб (TAK 165), Нератиниб (HKI-272), NVP-BHG712, OSI-420 (Дезметил Эрлотиниб, CP-473420), OSI-930, Пазопаниб HCl, PD-153035 HC1, PD173074, Пелитиниб (EKB-569),
 25 PF299804, Понатиниб (AP24534), PP121, RAF265 (CHIR-265), производное Raf265, Регорафениб (BAY 73-4506), Сорафениб Тозилат (Нексавар), Сунитиниб Малат (Сутент), Телатиниб (BAY 57-9352), TSU-68 (SU6668), Вандетаниб (Зактима), Ваталанибадигидрохлорид (PTK787), WZ3146, WZ4002, WZ8040, XL-184 (Каозантиниб), XL647, миPHK EGFR, миPHK FLT4, миPHK KDR, антидиабетические агенты, такие
 30 как метформин, агонисты PPAR (розиглитазон, пиоглитазон, безафибрят, ципрофибрят, клофибрят, гемифиброзил, фенофибрят, индеглитазар), и ингибиторы DPP4 (ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, дутоглиптин, гемиглиптин, алоглиптин). Согласно другому варианту реализации изобретения указанный агент представляет собой ингибитор EGFR. Примеры ингибиторов EGFR включают, но не ограничиваются указанными, AEE-788, AP-26113, BIBW-2992 (Товок), CI-1033, GW-572016, Пресса, LY2874455, RO-5323441, Тарцева (Эрлотиниб, OSI-774), CUDC-101 и WZ4002.

[00269] Согласно некоторым вариантам реализации в настоящем изобретении предложен способ лечения субъекта, страдающего от заболевания ли состояния, описанного в настоящей заявке, указанный способ включает введение субъекту эффективного количества Формы А Соединения I, Формы В Соединения I, Формы С Соединения I, Формы D Соединения I или кристаллического Соединения II, или композиции, содержащей любое одно или более соединений, описанных в настоящей заявке, в комбинации с терапевтически эффективным количеством другого агента, причем указанный другой терапевтический агент представляет собой: i) алкилирующий агент (такой как адозелезин, алтретамин, бизелезин, бусульфан, карбоплатин, карбоквон, карmustин, хлорамбуцил, цисплатин, циклофосфамид, дакарбазин, эстрамустин, фотемустин, гепсульфам, ифосфамид, импросульфан, ирофульвен, ломустин, мехлорэтамин, мелфалан, оксалиптилатин, пипосульфан, семустин, стрептозоцин,

темозоламид, тиотепа или треосульфан); ii) антибиотик (такой как блеомицин, дактиномицин, даунорубицин, доксорубицин, эпирубицин, идарубицин, меногарил, митомицин, митоксанtron, неокарциностатин, пентостатин или пликамицин); iii) антиметаболит (такой как азаситидин, капецитабин, кладрибин, клофарабин, цитарабин, 5-децитабин, флоксуридин, флударабин, 5-флорурацил, фторафур, гемцитабин, гидроксимочевина, меркаптопурин, метотрексат, неларабин, пеметрексед, ралтитрексед, тиогуанин или триметрексат); iv) агент для терапии с использованием антитела, выбранный из алемтузумаба, бевацизумаба, цетуксимаба, галиксимаба, гемитузумаба, пембролизумаба, ниволумаба, дурвалумаба, панитумумаба, пертузумаба, ритуксимаба, тозитумомаба, трастузумаба и 90 Y ибритумомаба тиуксетана; v) гормон или антагонист гормона (такой как анастразол, андрогены, бусерелин, диэтилстилбестрол, эксеместан, флуотамид, фулвестрант, гозерелин, идоксилен, летрозол, лейпролид, магестрол, ралоксилен, тамоксилен и торемифен); vi) таксан (такой как DJ-927, доцетаксел, TPI 287, паклитаксел или DNA-паклитаксел); vii) ретиноид (алитретинонин, бексаротен, фенретинид, изотретиноин или третиноин); viii) алкалоид (такой как этопозид, гомогаррингтонин, тенипозид, винбластин, винкристин, виндезин или винорелбин); ix) антиангиогенный агент (такой как AE-941 (GW786034, Neovastat), ABT-510, 2-метоксиэстрадиол, леналдомид или талидомид); x) ингибитор топоизомеразы (такой как амсакрин, эдотекарин, экзатекан, иринотекан (также активный метаболит SN-38 (7-этил-10-гидрокси-камптотецин)), рубитекан, топотекан или 9-аминокамптотецин; xi) ингибитор киназы [такой как ингибиторы PI3K (например, BEZ235, GDC-0941, XL147, XL765), ингибиторы Cdk4 (например, PD-332991), ингибиторы Akt, ингибитор Mek (такой как AS703026, AZD6244 (Селуметиниб), AZD8330, BIX 02188, CI-1040 (PD184352), GSK1120212 (JTP-74057), PD0325901, PD318088, биниметиниб, PD98059, RDEA119(BAY 869766), TAK-733 или U0126-EtOH), ингибиторы EGFR, эрлотиниб, гефитиниб, флавопиридол, иматиниба мезилат, лапатиниб, сорафениб, сунитиниба малат, AEE-788, AG-013736, AMG706, AMN107, BMS-354825, BMS-599626, UCN-01 (7-гидроксистаurosпорин), vemuraфениб, дабрафениб, траметиниб, кобиметиниб, кабозантиниб, селуметиниб, довитиниб или ваталаниб]; xii) ингибитор направленной сигнальной трансдукции (такой как бортезомиб, гелдинимицин или рапамицин); xiii) модifikатор биологического ответа (такой как имиквимод, интерферон-альфа, или интерлейкин-2); xiv) химиотерапевтический агент (такой как 3-амино-2-карбоксиальдегид тиосемикарбазон, ингибиторы mTOR (такие как сиролимус, темсиролимус, эверолимус, дефоролимус), альтрасентан, аминоглутетимид, анагрелид, аспарагиназа, бриостатин-1, киленгитид, элескломол, эрибулин мезилат (E7389), иксабепилон, лонидамин, масопрокол, митогуаназон, облимерсен, сулиндак, тестолактон или тиазофурин); xv) ингибитор Hsp90 (например, гелданамицин, радицикол, танеспимицин); xvi) ингибиторы фарнезилтрансферазы (например, типифармид); xvii) ингибитор ароматазы (такой как анастразол, летрозол или эхземестан); xviii) ингибитор IDO; xix) ингибитор гистонацетил трансферазы (HAT); xx) ингибитор гистон деацетилазы (HDAC); xxii) ингибитор сиртуина (SIRT); xxii) ингибитор BET (такой как BRD2, BPvD3, BRD4 и/или BRDT); или xxiii) антиангиогенный (такой как AE-941 (GW786034, Неовастат), энзалутамид, ABT-510, 2-метоксиэстрадиол, леналидомид или талидомид).

[00270] Бромдомены (например, белки BET, такие как BRD2, BRD3, BRD4, и/или BRDT), и, например, заболевания, связанные с нарушенной экспрессией бромдоменов, включают среди прочих клеточные пролиферативные расстройства, раковые заболевания, хронические аутоиммунные, воспалительные состояния. Неограничивающие примеры ингибиторов BET включают GSK1210151A и GSK525762.

[00271] Ингибиторы гистондеацетилазы (ингибиторы HDAC) представляют собой цитостатические агенты, ингибирующие пролиферацию опухолевых кеток в культуре и в условиях *in vivo*, индуцируя остановку клеточного цикла, дифференцировку и/или апоптоз. Ингибиторы гистондеацетилазы реализуют свои противоопухолевые эффекты 5 путем индукции изменений экспрессии онкогенов или супрессоров опухолей, посредством за счет модулирования ацетилирования/деацетилирования гистонов и/или негистоновых белков, таких как факторы транскрипции. Ацетилирование и дезацетилирование гистонов играет важные роли в модулировании топологии хроматина и регуляции транскрипции 10 генов. Неограничивающие примеры ингибиторов HDAC включают вориностат, ромидепсин, хидамид, панобиностат, белиностат, вальпроевую кислоту, моцитиностат, 15 абексиностат, энтиностат, реминостат, гивиностат и квизиностат. Ингибиторы HDAC широко используются в психиатрии и неврологии в качестве стабилизаторов состояния и противоэpileптических средств. Одним из примеров такого ингибитора является вальпроевая кислота, распространяемая под торговыми наименованиями Депакин, 20 Депакот и Дивалпроекс. Ингибиторы HDAC также используются в качестве средств, смягчающих нейродегенеративные заболевания, такие как болезнь Альцгеймера и болезнь Хантингтона.

[00272] Согласно некоторым вариантам реализации в настоящем изобретении предложена композиция, содержащая (i) соединение, описанное в настоящей заявке, и 20 (ii) химиотерапевтический агент, описанный в настоящей заявке. Композицию можно применять для лечения заболевания или состояния, опосредованного протеинкиназами, выбранными из c-fms, c-kit, Flt3 или их комбинаций, и/или макрофагами или клетками микроглии. Типовые заболевания или состояния включают, но не ограничиваются 25 указанными, алопецию, облысение, заживление ран, андрогенную алопецию (AGA), эпилепсию, черепно-мозговую травмы, таупатию, болезнь Эрдгейма-Честера, лангергансоклеточный гистиоцитоз, волосатоклеточный лейкоз, немелкоклеточный рак легких, склеродерию, заболевания передней камеры глаза, заболевания задней камеры глаза, лизосомную болезнь накопления, удаление стволовых клеток и подготовку миелоидных клеток для трансплантации стволовых клеток, первичный 30 прогрессирующий рассеянный склероз, комплексный региональный болевой синдром, рефлекторную симпатическую дистрофию, мышечную дистрофию, мышечную дистрофию Дюшенна, каузальгию, нейровоспаление, нейровоспалительные нарушения, легкое беспамятство, ВИЧ, слабоумие типа Бинсангера, слабоумие с образованием телец Леви, прозэнцефалию, микроэнцефалию, церебральный паралич, врожденную 35 гидроцефалию, брюшную водянку, прогрессирующий супрануклеарный паралич, глаукому, аддиктивные расстройства, зависимости, алкоголизм, трепор, болезнь Вильсона, сосудистое слабоумие, мультиинфарктное слабоумие, лобно-височное слабоумие, псевдослабоумие, рак мочевого пузыря, рак мочеточника, рак уретры, рак 40 уракуса, базальноклеточную карциному, холангiocарциному, рак толстой кишки, рак эндометрия, рак пищевода, саркому Юинга, рак желудка, глиому, печеночноклеточную карциному, лимфому Ходжкина, карциному гортани, лейкемию, рак печени, рак легких, меланому, мезотелиому, рак поджелудочной железы, рак прямой кишки, рак почек, плоскоклеточную карциному, Т-клеточную лимфому, рак щитовидной железы, 45monoцитарную лейкемию, феохромоцитому, злокачественные опухоли периферических нервных клеток, злокачественные опухоли оболочек периферических нервов (MPNST), кожную и плексiformную нейрофиброму, лейомиоаденоматоидную опухоль, фиброзные опухоли, фиброзные опухоли матки, лейомиосаркому, папиллярный рак щитовидной железы, анапластический рак щитовидной железы, медуллярный рак

щитовидной железы, фолликулярный рак щитовидной железы, карциному из клеток Гюртле, рак щитовидной железы, асцит, злокачественный асцит, мезотелиому, опухоли слюнных желез, мукоэпидермоидную карциному слюнных желез, ацинозноклеточную карциному слюнных желез, стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST, 5 причем указанное лечение включает, но не ограничивается указанными, терапию первой линии, второй линии и неоадьювантную терапию GIST), опухоли, вызывающие эфузию в различных органах организма, плевральную эфузию, перикардиальную эфузию, перitoneальную эфузию или асцит, гигантоклеточные опухоли (ГКО), ГКО кости, пигментный виллонодулярный синовит (PVNS), теносиновиальную гигантоклеточную 10 опухоль (ТГКО), ТГКО сухожильного влагалища (ТГКО-СВ), другие саркомы; ангиогенез опухоли и рост опухоли по паракринному механизму. В некоторых вариантах реализации композиции можно применять для лечения опухолей с нарушенной или иной экспрессией Fms, CSF1R, CSF1 или IL-34 или активирующими мутациями или транслокациями любого из указанных выше белков; или опухолей с нарушенной или 15 иной экспрессией Kit, SCFR, SCF или активирующими мутациями или транслокациями любого из вышеуказанных белков; и/или опухолей с нарушенной или иной экспрессией Flt3, лиганда Flt3 или активирующими мутациями или транслокациями любого из вышеуказанных белков.

[00273] Согласно некоторым вариантам реализации в настоящем изобретении 20 предложена композиция, содержащая ингибитор Raf и соединение, описанное в настоящей заявке. Согласно определенным вариантам реализации в настоящем изобретении предложена композиция, содержащая вемурафениб и соединение или композицию, описанные в настоящей заявке. Согласно определенным вариантам реализации в настоящем изобретении предложена композиция, содержащая дабрафениб 25 и соединение, описанное в настоящей заявке. Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения ингибитор Raf представляет собой ингибитор Braf, описанный в Патенте США №. 7,863,288, полностью включенном в настоящую заявку посредством ссылки.

[00274] Согласно некоторым вариантам реализации в настоящем изобретении 30 предложена композиция, содержащая таксол и соединение, описанное в настоящей заявке.

[00275] Согласно некоторым вариантам реализации в настоящем изобретении предложен способ лечения мезотелиомы у субъекта. Указанный способ включает введение композиции, содержащей таксол и соединение, описанное в настоящей заявке. 35 Согласно некоторым вариантам реализации изобретения указанный способ включает введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества Формы А Соединения I, Формы В Соединения I, Формы С Соединения I, Формы D Соединения I или кристаллического Соединения II или композиции, содержащей Форму А Соединения I, Форму В Соединения I, Форму С Соединения I, Форму D Соединения I 40 или кристаллическое Соединение II и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Согласно таким вариантам реализации указанный способ дополнительно включает введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества таксола. Согласно определенным вариантам реализации изобретения указанный способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества 45 композиции, содержащей таксол и терапевтически эффективное количество Формы А Соединения I, Формы В Соединения I, Формы С Соединения I, Формы D Соединения I или кристаллического Соединения I, или композиции, содержащей Форму А Соединения I, Форму В Соединения I, Форму С Соединения I, Форму D Соединения I

или кристаллическое Соединение II и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Согласно определенным вариантам реализации изобретения указанный способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества композиции, содержащей таксол и соединение или композицию, описанную в настоящей заявке. Согласно некоторым вариантам реализации изобретения таксол и соединение, описанное в настоящей заявке, могут быть введены совместно или по отдельности. Согласно определенным вариантам реализации в изобретении предложен способ лечения у субъекта мезотелиомы. Указанный способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, таксола, а затем введение указанному субъекту соединения или композиции, описанной в настоящей заявке. Согласно определенным вариантам реализации в изобретении предложен способ лечения у субъекта мезотелиомы, причем указанный способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения или композиции, описанных в настоящей заявке, а затем введение указанному субъекту таксола.

[00276] Согласно некоторым вариантам реализации в настоящем изобретении

предложен способ лечения у субъекта меланомы или метастатической меланомы.

Согласно некоторым вариантам реализации в изобретении предложен способ лечения меланомы с мутацией KIT у субъекта. Согласно определенным вариантам реализации в изобретении предложен способ лечения меланомы с мутацией BRAF у субъекта.

Согласно некоторым вариантам реализации указанный способ лечения неоперабельной

или метастатической меланомы с мутацией KIT у субъекта или неоперабельной или метастатической меланомы с мутацией BRAF у субъекта включает введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества Формы А Соединения I, Формы В Соединения I, Формы С Соединения I, Формы D Соединения I или кристаллического Соединения II, или композиции, содержащей Форму А Соединения I, Форму В

Соединения I, Форму С Соединения I, Форму D Соединения I или кристаллическое Соединение II и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Согласно некоторым вариантам реализации указанный способ лечения неоперабельной или метастатической меланомы с мутацией KIT у субъекта включает введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества Формы С Соединения I или

композиции, содержащей Форму С Соединения I и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Указанный способ лечения неоперабельной или метастатической меланомы с мутацией BRAF может дополнительно включать введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества вемурафениба. Согласно некоторым вариантам реализации изобретения вемурафениб и соединение, описанное

в настоящей заявке, могут быть введены одновременно или по отдельности. В некоторых случаях указанная меланома опосредована мутантной протеинкиназой B-raf. В других случаях указанная меланома опосредована мутантной протеинкиназой B-raf V600. В других случаях указанная меланома опосредована мутантной протеинкиназой B-raf V600A, V600M, V600R, V600E, V600K или V600G. В других случаях указанная меланома опосредована мутантной протеинкиназой B-raf V600E.

[00277] Согласно некоторым вариантам реализации в настоящем изобретении предложен способ лечения субъекта, страдающего от или имеющего риск злокачественных опухолей оболочек периферических нервов (MPNST). Согласно некоторым вариантам реализации изобретения указанный способ лечения субъекта, страдающего от или имеющего риск MPNST включает введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества Формы А Соединения I, Формы В Соединения I, Формы С Соединения I, Формы D Соединения I или кристаллического Соединения II, или композиции, содержащей Форму А Соединения I, Форму В Соединения I, Форму

С Соединения I, Форму D Соединения I или кристаллическое Соединение II и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Согласно таким вариантам реализации указанный способ лечения субъекта, страдающего от или имеющего риск MPNST дополнительно включает введение указанному субъекту терапевтически

- 5 эффективного количества сиролимуса. Согласно определенным вариантам реализации изобретения указанный способ лечения субъекта, страдающего от или имеющего риск MPNST включает введение указанному субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества композиции, содержащей сиролимус и соединение или композицию, описанные в настоящей заявке. Согласно определенным вариантам реализации
- 10 изобретения указанный способ лечения субъекта, страдающего от или имеющего риск MPNST включает введение указанному субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества композиции, содержащей сиролимус и Форму C Соединения I, или его композицию, описанную в настоящей заявке. Согласно некоторым вариантам реализации изобретения сиролимус и соединение или композиция, описанные в настоящем
- 15 изобретении, могут быть введены совместно или по отдельности.

[00278] Согласно некоторым вариантам реализации в настоящем изобретении предложен способ лечения субъекта, страдающего от или имеющего риск рака молочной железы. Согласно некоторым вариантам реализации изобретения указанный рак молочной железы представляет собой метастатический рак молочной железы. Согласно некоторым вариантам реализации изобретения указанный способ лечения субъекта, страдающего от или имеющего риск рака молочной железы включает введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества Формы A Соединения I, Формы B Соединения I, Формы C Соединения I, Формы D Соединения I или кристаллического Соединения II, или композиции, содержащей Форму A Соединения I, Форму B Соединения I, Форму C Соединения I, Форму D Соединения I или кристаллическое Соединение II и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Согласно некоторым вариантам реализации изобретения указанный способ лечения субъекта, страдающего от или имеющего риск рака молочной железы дополнительно включает введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества эрибулина. Согласно некоторым вариантам реализации изобретения указанный способ лечения субъекта, страдающего от или имеющего риск рака молочной железы дополнительно включает введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества паклитаксела. Согласно определенным вариантам реализации изобретения указанный способ лечения субъекта, страдающего от или имеющего риск рака молочной железы включает введение указанному субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества композиции, содержащей эрибулин и соединение или композицию, описанные в настоящей заявке. Согласно определенным вариантам реализации изобретения указанный способ лечения субъекта, страдающего от или имеющего риск рака молочной железы включает введение указанному субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества композиции, содержащей паклитаксел и соединение или композицию, описанные в настоящей заявке. Согласно определенным вариантам реализации изобретения указанный способ лечения субъекта, страдающего от или имеющего риск рака молочной железы включает введение указанному субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества композиции, содержащей эрибулин и Форму C Соединения I, или его композицию, описанную в настоящей заявке. Согласно определенным вариантам реализации изобретения указанный способ лечения субъекта, страдающего от или имеющего риск метастатического рака молочной железы включает введение указанному субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества

композиции, содержащей эрибулин и Форму С Соединения I, или его композицию, описанную в настоящей заявке. Согласно определенным вариантам реализации изобретения указанный способ лечения субъекта, страдающего от или имеющего риск метастатического рака молочной железы включает введение указанному субъекту,

5 нуждающемуся в этом, эффективного количества композиции, содержащей паклитаксел и Форму С Соединения I, или его композицию, описанную в настоящей заявке. Согласно некоторым вариантам реализации изобретения эрибулин и соединение или композиция, описанные в настоящей заявке, могут быть введены совместно или по отдельности.

Согласно некоторым вариантам реализации изобретения указанный способ включает 10 введение указанному субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества композиции, содержащей паклитаксел и соединение или композицию, описанные в настоящей заявке. Согласно некоторым вариантам реализации изобретения паклитаксел и соединение или композиция, описанные в настоящей заявке, могут быть введены совместно или по отдельности.

15 [00279] Согласно некоторым вариантам реализации в настоящем изобретении предложен способ лечения субъекта, страдающего от или имеющего риск рака яичников. Согласно некоторым вариантам реализации изобретения указанный способ лечения субъекта, страдающего от или имеющего риск рака яичников включает введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества Формы А Соединения

20 I, Формы В Соединения I, Формы С Соединения I, Формы D Соединения I или кристаллического Соединения II, или композиции, содержащей Форму А Соединения I, Форму В Соединения I, Форму С Соединения I, Форму D Соединения I или кристаллическое Соединение II и фармацевтически приемлемое вспомогательное 25 вещество. Согласно некоторым вариантам реализации изобретения указанный способ лечения субъекта, страдающего от или имеющего риск рака яичников, дополнительно включает введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества паклитаксела. Согласно определенным вариантам реализации изобретения указанный способ лечения субъекта, страдающего от или имеющего риск рака яичников, включает введение указанному субъекту, нуждающемуся в таком введении, эффективного

30 количества композиции, содержащей паклитаксел и соединение или композицию, описанные в настоящей заявке. Согласно определенным вариантам реализации изобретения указанный способ лечения субъекта, страдающего от или имеющего риск рака яичников, включает введение указанному субъекту, нуждающемуся в таком введении, эффективного количества композиции, содержащей паклитаксел и Форму С

35 Соединения I или содержащей его композиции, как описано в настоящей заявке. Согласно некоторым вариантам реализации изобретения паклитаксел и соединение или композиция, описанные в настоящей заявке, можно вводить субъекту, нуждающемуся в таком введении, одновременно или по отдельности. Согласно некоторым вариантам реализации паклитаксел и Форму С Соединения I можно вводить 40 субъекту, нуждающемуся в таком введении, одновременно или по отдельности.

[00280] Согласно некоторым вариантам реализации в настоящем изобретении предложен способ лечения субъекта, страдающего от или имеющего риск солидных опухолей, включает введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества Формы А Соединения I, Формы В Соединения I, Формы С Соединения I,

45 Формы D Соединения I или кристаллического Соединения II, или композиции, содержащей Форму А Соединения I, Форму В Соединения I, Форму С Соединения I, Форму D Соединения I или кристаллическое Соединение II и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Согласно некоторым вариантам реализации

изобретения указанный способ лечения субъекта, страдающего от или имеющего риск меланомы, дополнительно включает введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества пембролизумаба. Согласно некоторым вариантам реализации изобретения указанный способ лечения субъекта, страдающего от или имеющего риск меланомы, включает введение указанному субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества композиции, содержащей пембролизумаб, и соединения или композиции, описанной в настоящей заявке. Согласно некоторым вариантам реализации изобретения указанный способ лечения субъекта, страдающего от или имеющего риск меланомы, включает введение указанному субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества композиции, содержащей пембролизумаб, и Формы С Соединения I или его композиции, описанной в настоящей заявке. Согласно некоторым вариантам реализации изобретения пембролизумаб и соединение или композицию, описанные в настоящей заявке, вводят одновременно или по отдельности.

Исследования активности киназ

[00281] Для исследования активных модуляторов и/или определения специфичности модулятора к конкретной киназе или группе киназ, таких как описанные в патентной публикации США №2014/0037617, полностью включенной в настоящую заявку посредством ссылки, можно использовать различные исследования киназной активности. Специалист в данной области техники сможет легко предложить другие возможные исследования, а также сможет модифицировать исследование для конкретного применения. Например, в различных работах, относящихся к киназам, описаны исследования, которые можно применять.

[00282] В дополнительных альтернативных исследованиях можно проводить определение связывания. Например, такие исследования можно проводить в формате резонансного переноса энергии флуоресценции (FRET) или в формате AlphaScreen (анализ гомогенной усиленной проксимальной люминесценции, англ. *amplified/uminescentproximityhomogenousassay*), изменяя донорные и акцепторные реагенты, присоединяемые к стрептавидину или фосфор-специфическому антителу.

ПРИМЕРЫ

A. Экспериментальные методы

Приблизительная растворимость - Способ добавления растворителя

[00283] Взвешенный образец обрабатывали аликвотами исследуемого растворителя при комнатной температуре. Для облегчения растворения между добавлениями растворителя смесь обрабатывали ультразвуком. Полное растворение исследуемого вещества определяли визуально. Растворимость определяли на основании общего количества растворителя, используемого для обеспечения полного растворения. Фактическая растворимость может быть больше вычисленного значения из-за использования слишком больших аликвот растворителя или из-за малой скорости растворения. Если полное растворение достигалось уже после добавления только одной аликвоты, растворимость выражалась как «более чем».

Скрининг кристаллизации

[00284] Использовали методики как термодинамической, так и кинетической кристаллизации. Указанные методики более подробно описаны ниже. После кристаллизации полученные твердые образцы собирали и или исследовали под микроскопом для определения двойного лучепреломления и морфологии, или наблюдали невооруженным глазом. Затем твердые образцы анализировали с помощью XRPD, а профили кристаллизации сравнивали друг с другом для выявления новых кристаллических форм.

Растворы в условиях окружающей среды (AS)

[00285] Растворы готовили в различных растворителях при температуре окружающей среды. Раствор фильтровали через фильтр 0,2-мкм. Добавляли антирастворитель до появления помутнения или достижения максимального объема. Растворы закупоривали и оставляли в условиях окружающей среды.

Резкое охлаждение (CC)

[00286] Насыщенные растворы готовили в различных растворителях при повышенной температуре. Указанные растворы фильтровали через предварительно нагретый фильтр 0,2-мкм и затем помещали непосредственно в морозильник.

Быстрое выпаривание (FE)

[00287] Растворы готовили в различных растворителях и обрабатывали ультразвуком между добавлением аликвот для облегчения растворения. После полного растворения смеси, наблюдаемого визуально, указанный раствор фильтровали через фильтр 0,2-мкм. Отфильтрованный раствор оставляли для выпаривания в условиях окружающей среды в незакрытом сосуде.

Измельчение (Мельница для смешения)

[00288] Твердый образец помещали в керамический сосуд для измельчения с мелющим шаром. Также возможно добавляли небольшое количество растворителя. Затем образец измельчали при 30 Гц на мельнице для смешивания типа Retesh MM220 в течение 20 минут. Твердые вещества выделяли и анализировали.

Роторное испарение (RE)

[00289] Растворы, приготовленные в различных растворителях, помещали в роторный испаритель и удаляли после высушивания. Некоторые образцы дополнительно сушили в вакуумном сушильном шкафу при повышенной температуре.

Медленное охлаждение (SC)

[00290] Насыщенные растворы готовили в различных растворителях при повышенных температурах и фильтровали через фильтр 0,2-мкм в отдельный сосуд до их охлаждения. Сосуд герметично закрывали и оставляли для медленного охлаждения до комнатной температуры (для некоторых образцов начальной температурой была температура окружающей среды). Отмечали наличие или отсутствие твердых веществ. Если твердые вещества не обнаруживали или если количество твердых веществ считали слишком малым для анализа с помощью XRPD, сосуд помещали в холодильник. Снова отмечали наличие или отсутствие твердых веществ и, если их не обнаруживали, сосуд помещали в морозилку. Образовавшиеся твердые вещества выделяли путем фильтрования и оставляли для высушивания перед анализом.

Медленное выпаривание (SE)

[00291] Растворы готовили в различных растворителях и обрабатывали ультразвуком между добавлением аликвот для облегчения растворения. После полного растворения смеси, наблюдаемого визуально, указанный раствор фильтровали через фильтр 0,2-мкм. Отфильтрованный раствор оставляли для выпаривания в условиях окружающей среды в сосуде, закрытом алюминиевой фольгой, перфорировано отверстиями, если не указано иное.

Исследования суспензии

[00292] Растворы готовили путем добавления достаточного количества твердых веществ к данному растворителю таким образом, чтобы получить избыток твердых веществ. Затем указанную смесь взбалтывали в герметично закрытом сосуде либо при температуре окружающей среды, либо при заданной температуре.

Стресс твердое вещество - газ (VS)

[00293] Твердый образец помещали в небольшой стеклянный сосуд, а затем помещали в большой закрытый сосуд, содержащий растворитель. Сосуды оставляли в вертикальном положении и в спокойном состоянии в условиях окружающей среды.

Эксперименты по изучения стресса

5 [00294] Твердые вещества подвергали воздействию различных температур и/или относительной влажности (ОВ) в течение замеренного периода времени. Конкретные значения ОВ достигали путем помещения образца в герметично закрытые камеры, содержащие насыщенные растворы солей. Указанные солевые растворы собирали и приготавливали с помощью стандартных процедур ASTM.

10 В. Инструментальные методики

Дифференциальная сканирующая калориметрия (ДСК)

[00295] Параметры сбора данных отображаются на каждой термограмме в разделе «Данные» настоящей заявки. Каждый образец помещали в алюминиевую чашку для ДСК, и в точности регистрировали вес. В качестве калибровочного стандарта использовали металл индий.

15 Динамическая сорбция/десорбция пара (ДСП)

[00296] Данные по сорбции /десорбции влаги получали с помощью анализатора сорбции VTI SGA-100 в условиях продувки азотом. Критерии равновесия и диапазон относительной влажности (RH), используемой для анализа, отображали в каждой записи 20 электронной таблицы в разделе «Данные» настоящей заявки. Данные не подвергались коррекции с учетом начальной относительной влажности указанных образцов. В качестве стандартов для калибровки использовали хлорид натрия и поливинилпирролидин.

Высокотемпературная микроскопия

25 [00297] Высокотемпературную микроскопию осуществлял с использованием горячего столика Linkam (модель FTIR 600), закрепленного на микроскопе Leica DM LP, оснащенном цветной цифровой камерой SPOT Insight™. Калибровки температур осуществляли с использованием стандартов точек плавления USP. Образцы помещали на покровное стекло, а второе покровное стекло размещали поверх образца. По мере 30 нагревания столика каждый образец визуально оценивали с использованием 20× объектива со скрещенными поляризаторами и красным компенсатором первого порядка. Изображения получали с использованием программного обеспечения SPOT (v. 4.5.9).

Кулонометрический анализ Карла-Фишера (KF)

35 [00298] Кулонометрический анализ Карла-Фишера (KF) для определения воды осуществляли с использованием титратора Карла-Фишера Mettler Toledo DL39. Образец помещали в в сосуд для титрования KF, содержащий Hydranal - Coulomat AD и перемешивали в течение 60 секунд для полного растворения. Затем указанный образец титровали посредством электрода генератора, который производит йод с помощью 40 электрохимического окисления: $2 I^- \rightarrow I_2 + 2e^-$. Размер образца оптимизировали для осуществления эксперимента определения масштабов. Для того, чтобы убедиться в воспроизводимости получали данные двух повторов. Примеденные значения соответствуют среднему указанных двух повторов.

Инфракрасная спектроскопия (ИК)

45 [00299] Инфракрасные спектры получали на Magna 860® Fourier трансформированном инфракрасном (FT-IR) спектрофотометре (Thermo Nicolet), оснащенном Ever-Glo mid/far инфракрасным источником, светоделителем с расширенным интервалом из бромида калия (KBr) и детектором из дейтерированного триглицин сульфата (DTGS). Для сбора

данных использовали устройство изучения нарушенного полного внутреннего отражения (ATR) (ThunderdomeTM, Thermo Spectra-Tech) с кристаллом германия (Ge). Параметры сбора данных для каждого спектра указаны поверх изображения в разделе данных настоящего отчета. Набор данных базового уровня получали с использованием чистого кристалла Ge. Спектр Log 1/R (R = отражение) получали посредством расчета соотношения этих двух наборов данных по отношению друг к другу. Длину волны верификации получали с использованием NIST SRM 1921b (полистирол).

Ядерно-магнитный резонанс (ЯМР)

[00300] Спектры ^1H ЯМР в фазе раствора получали с помощью Spectra Data Services, Inc. Параметры получения спектров указаны на каждом спектре в разделе «Данные» настоящей заявки. Спектры получали со ссылкой на внутренний стандарт тетраметилсилана при 0,0 ppm.

Спектроскопия комбинационного рассеяния

[00301] Спектры комбинационного рассеяния получали с использованием вспомогательного модуля комбинационного рассеяния, связанного с инфракрасным спектрофотометром Magna-IR 860® с преобразованием Фурье (FT-IR) (Thermo Nicolet), оснащенным детектором из арсенида индия и галлия (InGaAs). Проверку длины волны осуществляли с помощью серы и циклогексана. Каждый образец подготавливали для анализа путем сжимания в гранулу и помещали в держатель гранулы. Параметры сбора данных для каждого спектра размещены сверху изображения в разделе «Данные» настоящей заявки.

Термогравиметрия (TG)

[00302] Параметры сбора данных приведены на каждой термограмме в разделе «Данные» настоящей заявки. Указанный образец размещали в алюминиевом поддоне для образцов и вносили в TG печь. В качестве стандартов для калибровки использовали Nickel и AlumelTM.

Рентгеновская порошковая дифракция (XRPD)

[00303] Спектры XRPD некоторых форм Соединения I получали с использованием дифрактометра PANalytical X'Pert PRO MPD с использованием следующих экспериментальных установок: 45 кВ, 40 мА, $\text{Ka}1=1,5406 \text{\AA}$, диапазон сканирования 1,01–39,98° 2θ , размер шага 0,017° 2θ , время сбора: 1936 с. Спектры XRPD некоторых других форм Соединения I получали с использованием дифрактометра Intel XRG-3000 с использованием следующих экспериментальных установок: 40 кВ, 30 мА, размер шага 0,03° 2θ , время сбора: 300 с.

[00304] Данные XRPD, показанные на Фиг. 1, 6 и 10, были получены с использованием дифрактометра PANalytical X'Pert Pro, а данные XRPD, показанные на Фиг. 17, были получены с использованием дифрактометра Intel XRG-3000.

[00305] Представленные данные содержат спектры рентгеновской дифракции с таблицами списков пиков. Диапазон полученных данных является зависимым от инструмента. В большинстве случаев записывали пики с диапазоном до примерно 30° 2θ . Использовали алгоритмы округления для округления каждого пика до ближайшего 0,1° или 0,01° 2θ в зависимости от инструмента, использовавшегося для сбора данных и/или разделения характеристических пиков. Положение пиков по оси x (° 2θ) как на Фигурах, так и в таблицах определяли с использованием собственного программного обеспечения (TRIADS, версия 2) и округляли до первого или второго знака после запятой в соответствии с критериями, указанными выше. Вариабельность положения пиков находилась в пределах $\pm 0,2^\circ 2\theta$, на основе рекомендаций, обозначенных в дискуссии USP относительно вариабельности рентгеновской дифракции порошков (Фармакопея

США, USP 37, NF 32, до S2 <941>, 503, 12/1/2014). Аккуратность и точность, связанные с любым из конкретных измерений, приведенных в настоящем описании, не определяли. Кроме того, измерения третьих лиц на независимо приготовленных образцах на различных инструментах может приводить к вариабельности, которая может составлять более $\pm 0,2^\circ 2\theta$. Для получения данных межплоскостного расстояния (d), длина волны, использованная для расчета межплоскостного расстояния была $1,5405929\text{\AA}$, длина волны Cu-K α_1 (Phys. Rev. A56(6) 4554-4568 (1997). Вариабельность, ассоциированную с расчетом межплоскостного расстояния, рассчитывали в соответствии с рекомендациями USP для каждого межплоскостного расстояния и приведены в соответствующих таблицах данных.

[00306] В соответствии с рекомендациями USP, вариабельные гидраты и сольваты могут демонстрировать вариабельность пиков большую $0,2^\circ 2\theta$ и поэтому вариабельность пиков $0,2^\circ 2\theta$ не является применимой для этих материалов.

[00307] Если доступны множественные спектры дифракции, значит возможна оценка статистики частиц (PS) и/или предпочтительной ориентации (PO). Воспроизводимость среди спектров XRPD множества образцов, исследованных на одном дифрактометре, указывает на то, что статистика частиц является адекватной. Стабильность относительной интенсивности среди спектров XRPD с множества дифрактометров говорит о хорошей статистике ориентации. В качестве альтернативы, полученные спектры XRPD могут быть сравнены в расчетными спектрами XRPD на основе структуры единичного кристалла, если возможно. Двумерные диаграммы рассеяния с использованием детекторов площади также могут быть использованы для оценки PS/PO. Если эффекты как PS, так и PO определяются как ничтожно малые, спектр XRPD является репрезентативным для средней интенсивности порошка для образца и выраженные пики могут быть определены как "Репрезентативные Пики". В общем, чем больше собрано данных для получения Репрезентативных Пиков, тем более надежной может быть классификация этих пиков.

[00308] "Характеристические пики", в той степени, в которой они существуют, являются подклассом Репрезентативных Пиков и используются для распознавания одной кристаллической полиморфной формы от другой кристаллической полиморфной формы (полиморфные формы являются кристаллическими формами, имеющими тот же химический состав). Характеристические пики находят путем оценки тех репрезентативных пиков, если они есть, которые присутствуют в одной кристаллической полиморфной форме соединения по сравнению со всеми другими известными полиморфными формами этого соединения с погрешностью $\pm 0,2^\circ 2\theta$. Не все кристаллические полиморфные формы соединения обязательно обладают по меньшей мере одним характеристическим пиком.

Дифрактометр Intel XRG-3000

[00309] Спектры XRPD получали с использованием дифрактометра Inel XRG-3000, оснащенного закругленным чувствительным детектором с 2θ диапазоном в 120° . Перед исследованием анализировали стандарт кремния (NIST SRM 640 c) для проверки положения пика Si 111. Образцы готовили для анализа путем упаковки их в тонкостенные стеклянные капилляры. Каждый капилляр был закреплен на головке гoniометра и вращался в процессе сбора данных.

Дифрактометр PANalytical X'Pert Pro

[00310] Образцы анализировали с использованием излучения Си, полученного с использованием длиннофокусного источника Optix. Использовали эллиптическое многослойное зеркало для фокусировки рентгеновских лучей Си Ка указанного

источника через образец на детектор. Образец располагали между тонкими пленками толщиной 3 микрона, анализировали геометрию пропускания и вращали для оптимизации ориентационной статистики. Использовали поглотитель пучка для минимизации базового фона, образуемого рассеянием на воздухе. Использовали щели

5 Соллера для падающих и рассеянных лучей для минимизации осевой дивергенции.

Спектры дифракции получали с использованием сканирующего положение чувствительного детектора (X'Celerator), расположенного на расстоянии 240 мм от образца. Перед анализом снимали спектр образца кремния (NIST SRM 640 c) для проверки положения пика кремния 111.

10 Световая микроскопия

[00311] Световую микроскопию проводили с использованием микроскопа LeicaDMLP, оснащенного цветной камерой SpotInsight (модель 3.2.0). Использовали объектив с 10x, 20x или 40x-кратным увеличением с поперечными поляризаторами и красным компенсатором первого порядка для просмотра образцов. Образцы помещали на

15 предметное стекло, затем на каждый образец помещали покровное стекло. Образцы анализировали как сухой препарат и суспендировали в минеральном масле. Изображения были получены при температуре окружающей среды с использованием программного обеспечения Spot (v. 4.5.9 для Windows). Микронные стержни были вставлены на изображения в качестве эталона для размера частиц.

20 Пример 1: Получение HCl соли [5-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-илметил)-пиридин-2-ил]-(6-трифторметил-пиридин-3-илметил)-амина (Форма А Соединения I)

[00312] Форму А Соединения I получали путем перекристаллизации Соединения I из метанола и воды. Соединение I (100 г) загружали в колбу и добавляли 800 мл метанола. Реакционную смесь нагревали до 65°C и добавляли 600 мл воды в виде

25 устойчивого пара при поддержании температуры 60°C. Раствор фильтровали горячим (60°C) для удаления нерастворимых веществ. Прекращали нагревание и фильтрат охлаждали до комнатной температуры при перемешивании в течение по меньшей мере четырех часов. Отфильтрованное выпавшее в осадок твердое вещество белого цвета промывали водой (2×200 мл) и сушили в условиях высокого вакуума при 60°C с

30 получением 78 г Формы А Соединения 1 с чистотой 99,8% при помощи ВЭЖХ.

[00313] Форма А Соединения I также была получена десольватацией Формы D в условиях умеренного нагревания.

[00314] Дифрактограмма XRPD для Формы А Соединения I представлена на Фигуре 1. Кривая дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) Формы А

35 представлена на Фигуре 2. Термогравиметрический анализ (ТГА) Формы А, содержащий термограмму, представлен на Фигуре 3. Динамическая сорбция пара (ДСП) для Формы А представлена на Фигуре 4. Рамановский спектр для Формы А представлен на Фигуре 5. Спектр ядерного магнитного резонанса (¹НЯМР) для Формы Ап показан на Фигуре 14. ИК спектр Формы А представлен на Фигуре 15.

40 Пример 2: Получение HCl соли [5-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-илметил)-пиридин-2-ил]-(6-трифторметил-пиридин-3-илметил)-амина (Форма В Соединения I)

[00315] Форму В Соединения I получали путем превращения свободного основания Соединения I в хлористоводородную соль.

[00316] Дифрактограмма XRPD для формы В Соединения I представлена на Фигуре 6. Кривая дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) Формы В представлена

45 на Фигуре 7. Термогравиметрический анализ (ТГА) Формы В, содержащий термограмму, представлен на Фигуре 8. Рамановский спектр для Формы В представлен на Фигуре 9.

Спектр ядерного магнитного резонанса (¹НЯМР) для Формы В показан на Фигуре 14.

ИК спектр Формы В представлен на Фигуре 16.

Пример 3: Получение HCl соли [5-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-илметил)-пиридин-2-ил]-(6-трифторметил-пиридин-3-илметил)-амина (Формы С и D Соединения I)

[00317] Формы С и D Соединения I получали путем перекристаллизации Формы А Соединения I из различных растворителей в различных условиях. В Таблице ниже представлены результаты исследований кристаллизации Формы А Соединения I.

Таблица 1. Исследования кристаллизации Формы А Соединения I

	Растворитель (об./об.)	Условия ¹	Описание ²	Результат XRPD ³
10	Ацетон	VS	твердое вещество белого цвета	C
		Суспензия (55 °C/1д)	твердое вещество белого цвета	Аморф +pk's
15	1,4-диоксан	VS	твердое вещество белого цвета	C
20	EtOH	SE	твердое вещество белого цвета, B, HM	C
		VS	твердое вещество белого цвета	C
		CC (60 °C в мор.)	твердое вещество белого цвета	C
		SC (60 °C до КТ)	твердое вещество белого цвета	C
		Суспензия (КТ/21д)	твердое вещество белого цвета	C
25	MeOH	SE	твердое вещество белого цвета, не B/E, HM	A
30				

35

40

45

Растворитель (об./об.)	Условия ¹	Описание ²	Результат XRPD ³
	VS	твердое вещество белого цвета	D
	Суспензия (КТ/21д)	твердое вещество белого цвета	C
Ацетон/MeOH (88:12)	SC (60 °C в хол.)	твердое вещество белого цвета, В, игольчатые кристаллы	D
	FE	твердое вещество белого цвет	C
IPA/вода (88:12)	SC (60 °C в хол.)	твердое вещество белого цвета, В, игольчатые кристаллы	C
	Суспензия (КТ/21д)	твердое вещество белого цвет	Аморф +pk
MeOH/вода (10:90)	Суспензия (60 °C/1д)	твердое вещество белого цвет	Поврежд.
	VS	твердое вещество белого цвет	A+C
Вода			

¹CC = Резкое охлаждение, SC = Медленное охлаждение, SE = медленное выпаривание, FE = Быстрое выпаривание,

²⁵ VS = Давление пара, д = дни, КТ = комнатная температура, мор. = морозильник, хол. = холодильник, время и температуры имеют приблизительное значение.

²В = двоякопреломляющий, В/Е = двоякопреломляющий с затуханием, НМ = неясная морфология.

³⁰ ³Аморф = рентгено-аморфный.

Таблица 2. Кристаллизация Формы А Соединения I из раствора в условиях окружающей среды

Растворитель	Антирастворитель	Описание	Результат XRPD
EtOH	EtOAc	Твердое вещество белого цвета	A+C
EtOH	EtOAc ¹	Твердое вещество белого цвета, не двоякопреломляющий, игольчатые кристаллы.	C
MeOH	EtOAc	Твердое вещество белого цвета	C

⁴⁰ ⁴⁵ ¹Предварительное охлаждение в морозильнике в течение приблизительно 20 минут.

Таблица 3. Измельчение растворителя Формы А Соединения I

Растворитель	Описание	Результат XRPD
EtOH	Твердое вещество белого цвета	C
MeOH	Твердое вещество белого цвета	A+C+D
IPA	Твердое вещество белого цвета	C
Вода	Твердое вещество белого цвета	A+C

[00318] XRPD дифрактограмма для Формы С Соединения I представлена на Фигуре 10. Кривая дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) для Формы С представлена на Фигуре 11. Термогравиметрический анализ (ТГА) Формы С, содержащий термограмму, представлен на Фигуре 12. Динамическая сорбция пара (ДСП) для Формы С представлена на Фигуре 13. Спектр ядерного магнитного резонанса (¹НЯМР) для Формы С представлен на Фигуре 14.

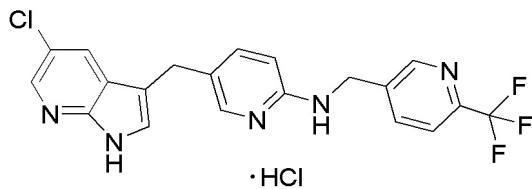
[00319] Дифрактограмма XRPD для Формы D Соединения I представлена на Фигуре 17. Термогравиметрический анализ (ТГА) Формы В, содержащий термограмму, представлен на Фигуре 23.

Пример 4: Получение кристаллического [5-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-илметил)-пиридин-2-ил]-(*6*-трифторметил-пиридин-3-илметил)-амина (свободное основание Соединения I)

[00320] Соединение II получали как описано выше на Схеме I.

(57) Формула изобретения

1. Кристаллическая форма Соединения I:



I,

представляющая собой Форму С Соединения I, характеризующуюся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей пики ($\pm 0,2^\circ$) при 7,3, 16,6, 20,9, 23,3 и 28,2 $^\circ 2\Theta$, определенные на дифрактометре с использованием Cu-К α излучения.

2. Соединение I по п.1, дополнительно содержащее пики при одном или более из 8,5, 13,8, 14,4, 15,2, 20,3, 21,3, 22,4 или 26,7 $^\circ 2\Theta \pm 0,2^\circ$.

3. Соединение I по п. 1, дополнительно содержащее термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), содержащую эндотерму при примерно 234 $^\circ\text{C}$.

4. Способ лечения субъекта, страдающего от или имеющего риск развития заболевания или состояния, опосредованного протеинкиназой, выбранной из c-fms, c-kit, Flt3 или их комбинаций, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества Формы С Соединения I по любому из пп. 1-3.

5. Способ лечения субъекта, страдающего от или имеющего риск развития

заболевания или состояния, опосредованного протеинкиназой, выбранной из с-fms, с-kit, Flt3 или их комбинаций, включающий введение указанному субъекту композиции, содержащей терапевтически эффективное количество Формы С Соединения I по любому из пп. 1-3.

5. Способ по любому из пп. 4 или 5, отличающийся тем, что указанное заболевание или состояние представляет собой теносиновиальную гигантоклеточную опухоль (ТГКО).

6. Способ по любому из пп. 4 или 5, отличающийся тем, что указанное заболевание или состояние представляет собой пигментный виллонодулярный синовит (PVNS).

10. Способ по любому из пп. 4 или 5, отличающийся тем, что указанное заболевание или состояние представляет собой злокачественные опухоли оболочек периферических нервов (MPNST).

11. Способ по любому из пп. 4 или 5, отличающийся тем, что указанное заболевание или состояние представляет собой плексиформные нейрофибромы.

15. Способ по любому из пп. 4 или 5, отличающийся тем, что указанное заболевание или состояние представляет собой рак яичников.

12. Применение Формы С Соединения I по любому из пп. 1-3 для получения лекарственного средства для лечения субъекта, страдающего от или имеющего риск развития заболевания или состояния, опосредованного протеинкиназой, выбранной из с-fms, с-kit, Flt3 или их комбинаций.

13. Применение Формы С Соединения I по любому из пп. 11 или 12 для получения лекарственного средства для лечения субъекта, страдающего от или имеющего риск развития теносиновиальной гигантоклеточной опухоли (ТГКО).

14. Применение Формы С Соединения I по любому из пп. 11 или 12 для получения лекарственного средства для лечения субъекта, страдающего от или имеющего риск развития пигментного виллонодулярного синовита (PVNS).

15. Применение Формы С Соединения I по любому из пп. 11 или 12 для получения лекарственного средства для лечения субъекта, страдающего от или имеющего риск развития злокачественных опухолей оболочек периферических нервов (MPNST).

16. Применение Формы С Соединения I по любому из пп. 11 или 12 для получения лекарственного средства для лечения субъекта, страдающего от или имеющего риск развития плексиформных нейрофибром.

17. Применение Формы С Соединения I по любому из пп. 11 или 12 для получения лекарственного средства для лечения субъекта, страдающего от или имеющего риск развития рака яичников.

18. Способ по любому из пп. 4 или 5, отличающийся тем, что указанное заболевание или состояние представляет собой рак поджелудочной железы.

19. Способ по любому из пп. 4 или 5, отличающийся тем, что указанное заболевание или состояние представляет собой колоректальную карциному.

20. Способ по любому из пп. 4 или 5, отличающийся тем, что указанное заболевание или состояние представляет собой нейрофиброматоз.

21. Способ по любому из пп. 4 или 5, отличающийся тем, что указанное заболевание или состояние представляет собой рак простаты.

22. Применение по любому из пп. 11 или 12, отличающееся тем, что указанное заболевание или состояние представляет собой рак поджелудочной железы.

23. Применение по любому из пп. 11 или 12, отличающееся тем, что указанное заболевание или состояние представляет собой колоректальную карциному.

⁵ 24. Применение по любому из пп. 11 или 12, отличающееся тем, что указанное заболевание или состояние представляет собой нейрофиброматоз.

25. Применение по любому из пп. 11 или 12, отличающееся тем, что указанное заболевание или состояние представляет собой рак простаты.

10

15

20

25

30

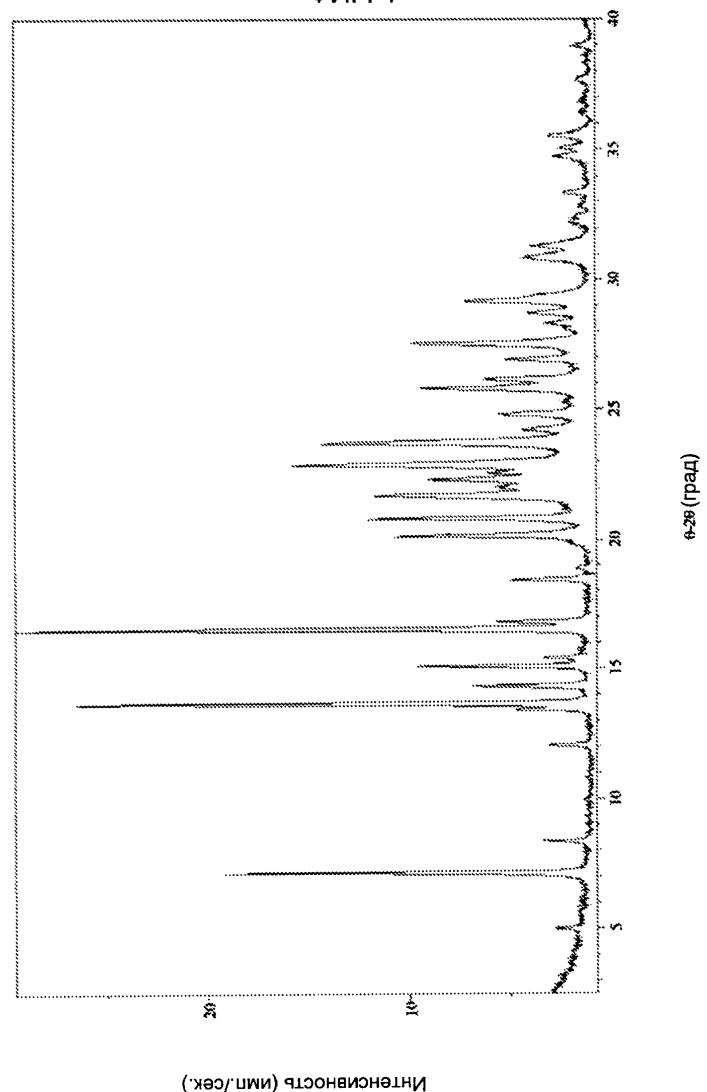
35

40

45

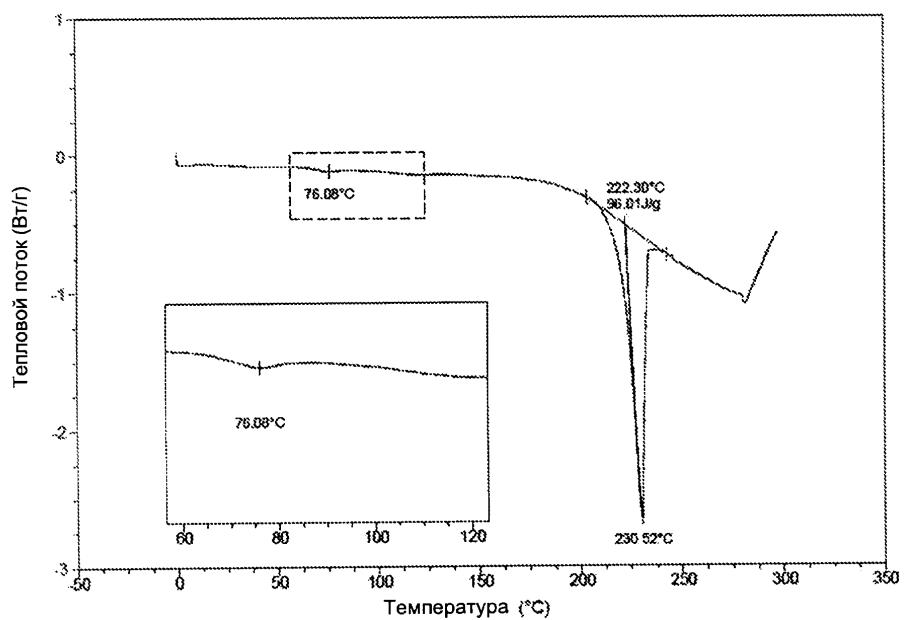
1

ФИГ. 1

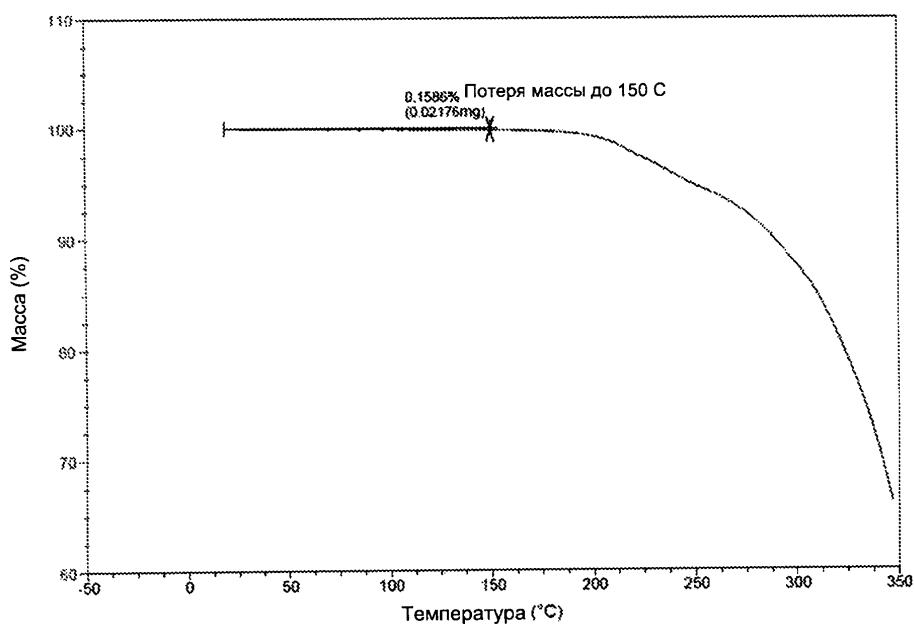


2

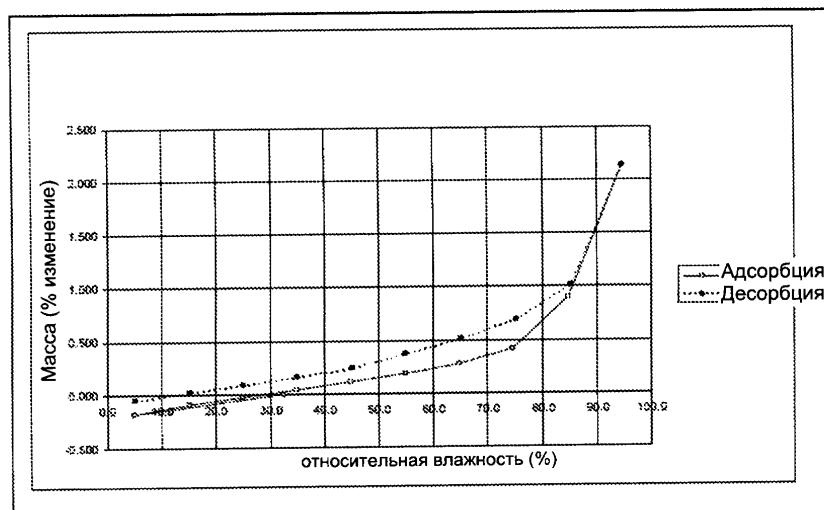
ФИГ. 2



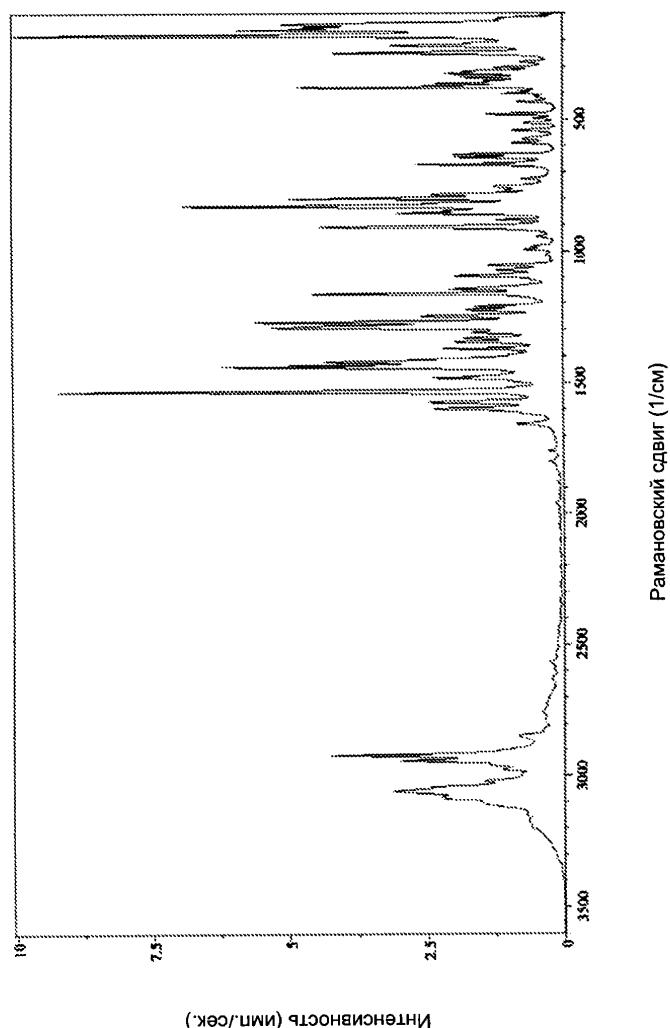
ФИГ. 3



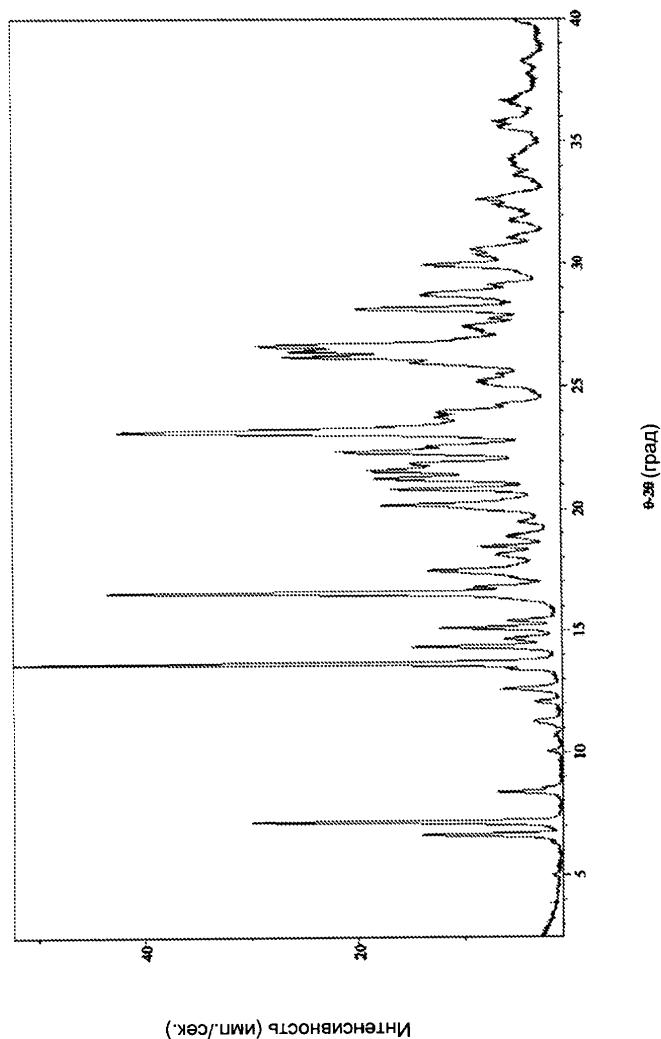
ФИГ. 4



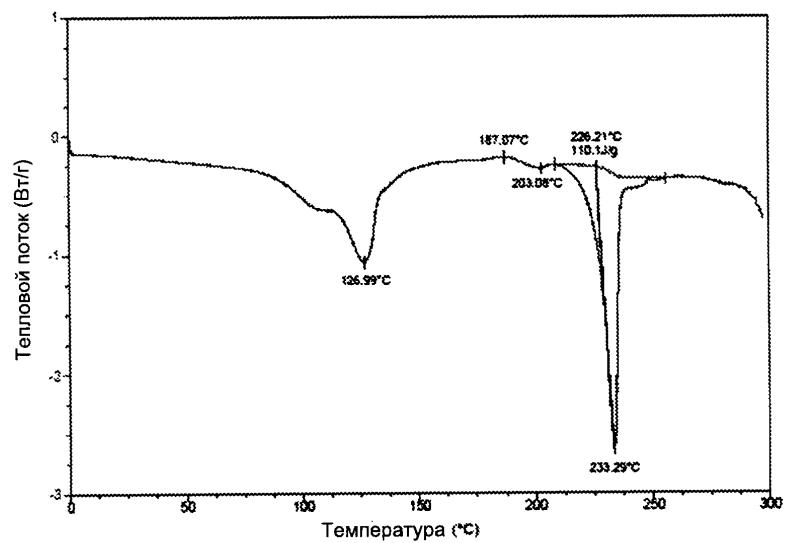
ФИГ. 5



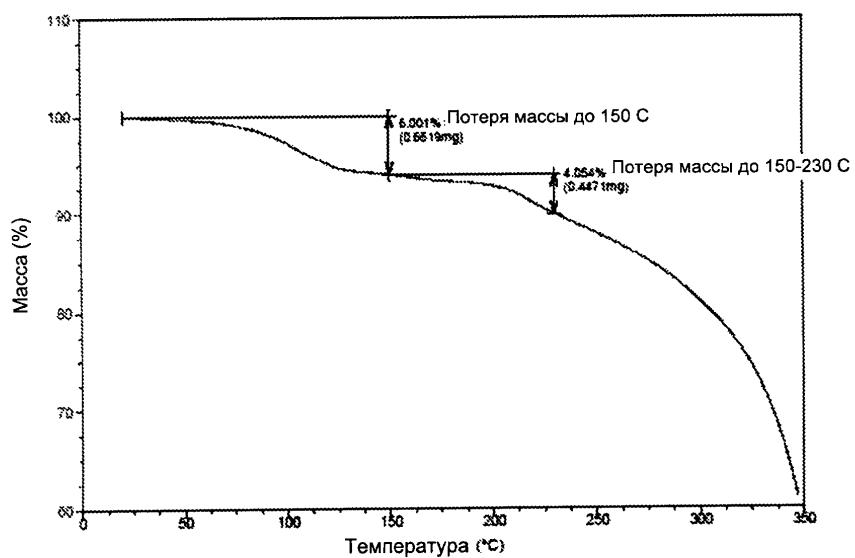
ФИГ. 6



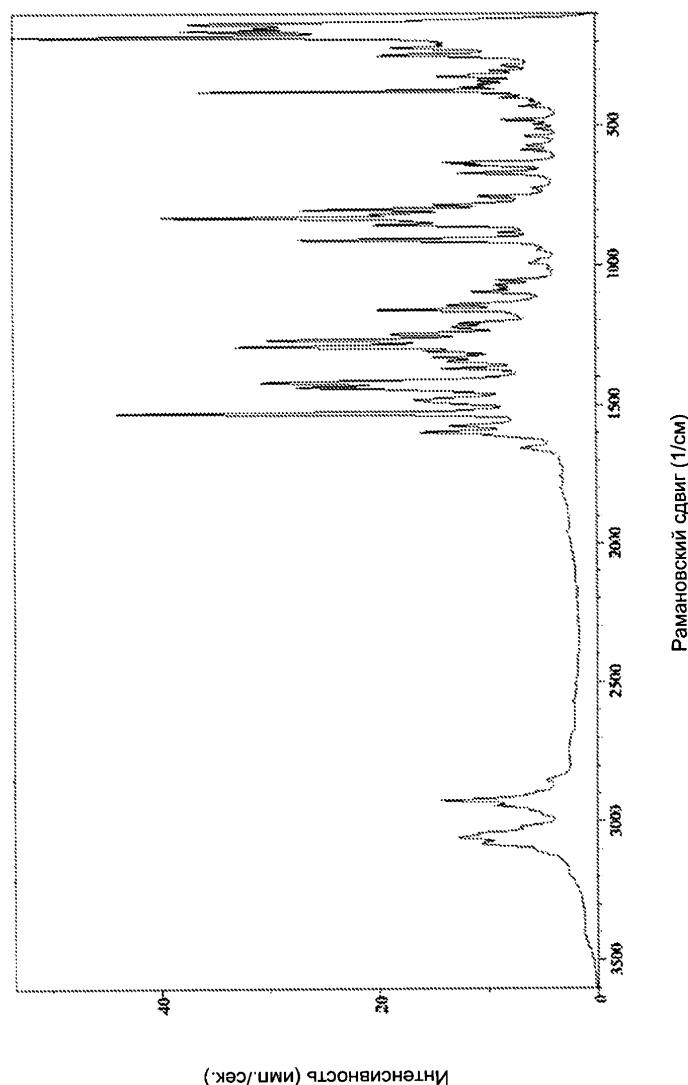
ФИГ. 7



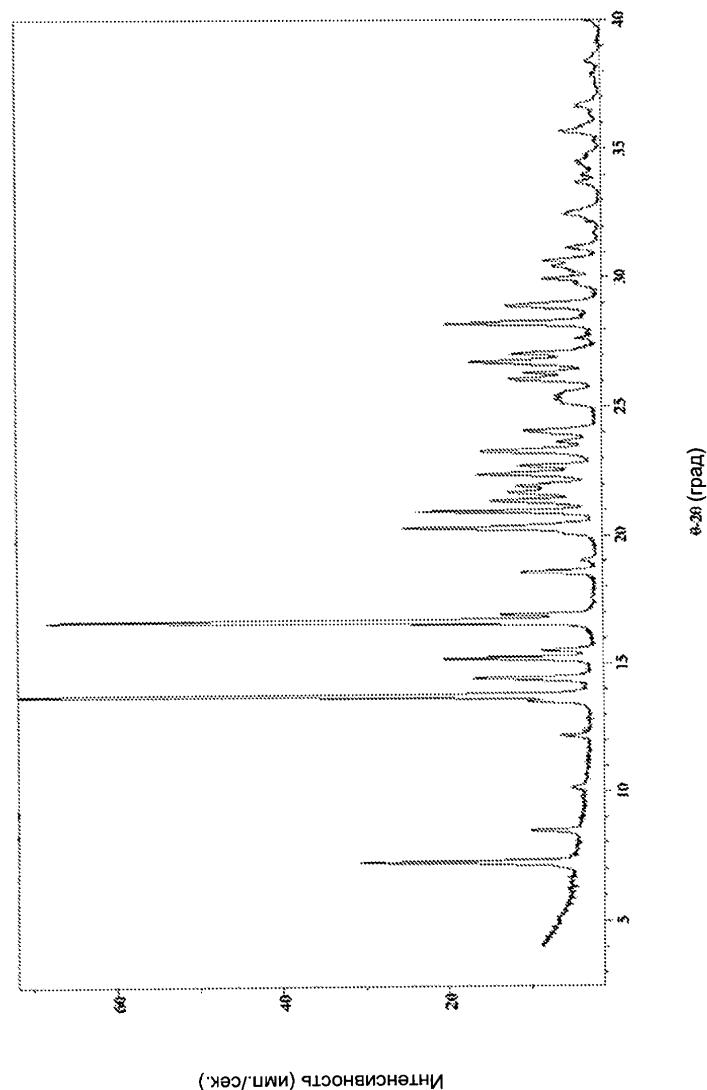
ФИГ. 8



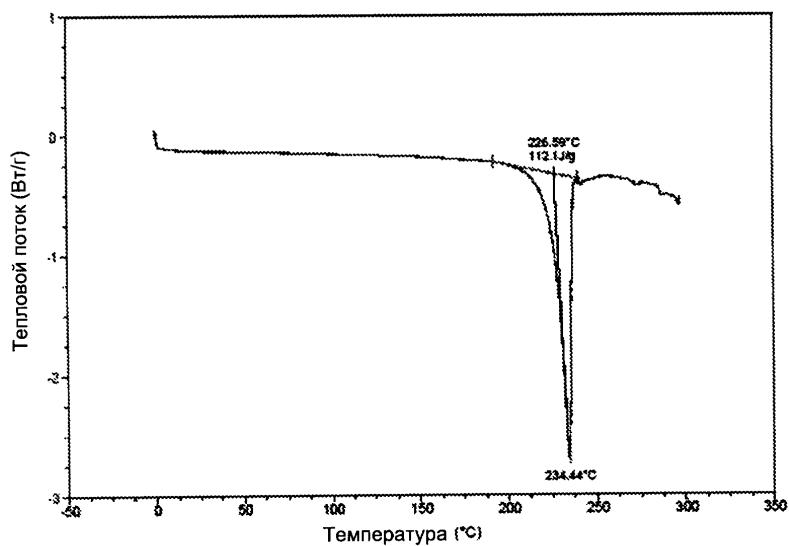
ФИГ. 9



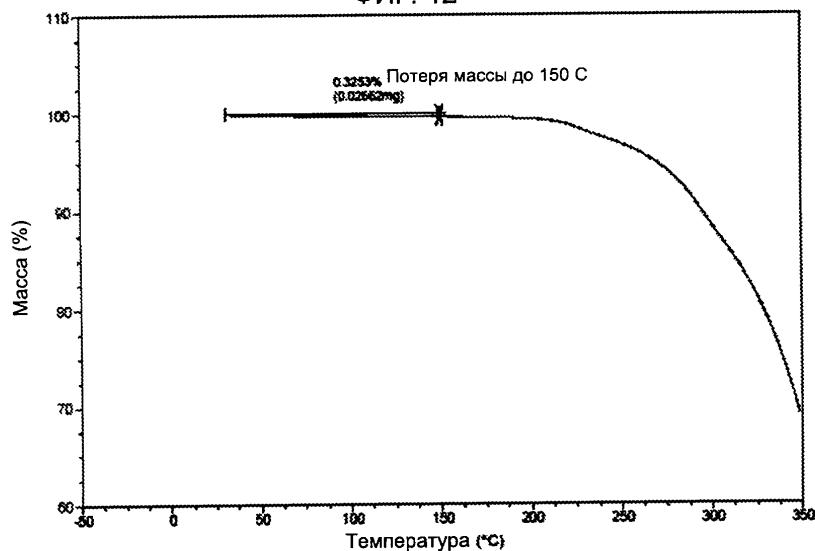
ФИГ. 10



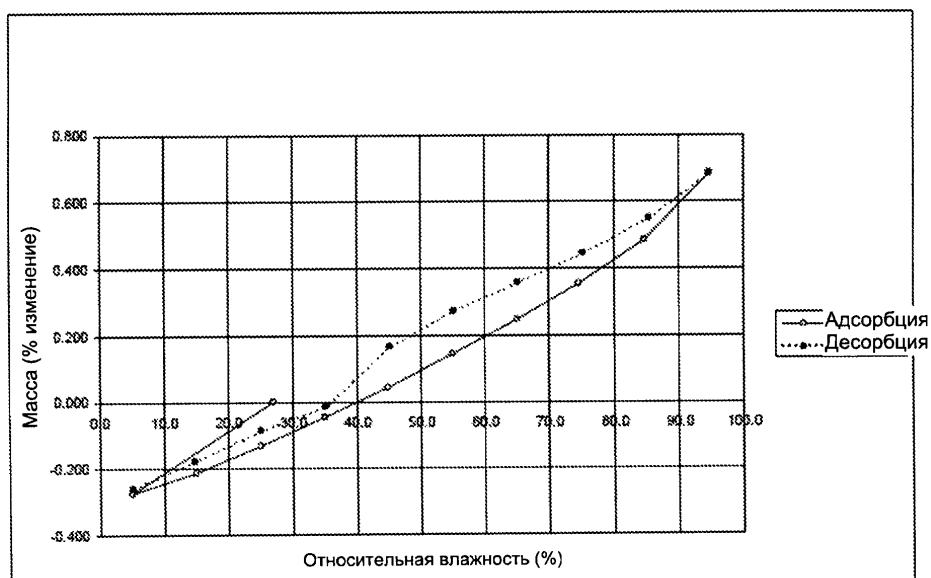
ФИГ. 11



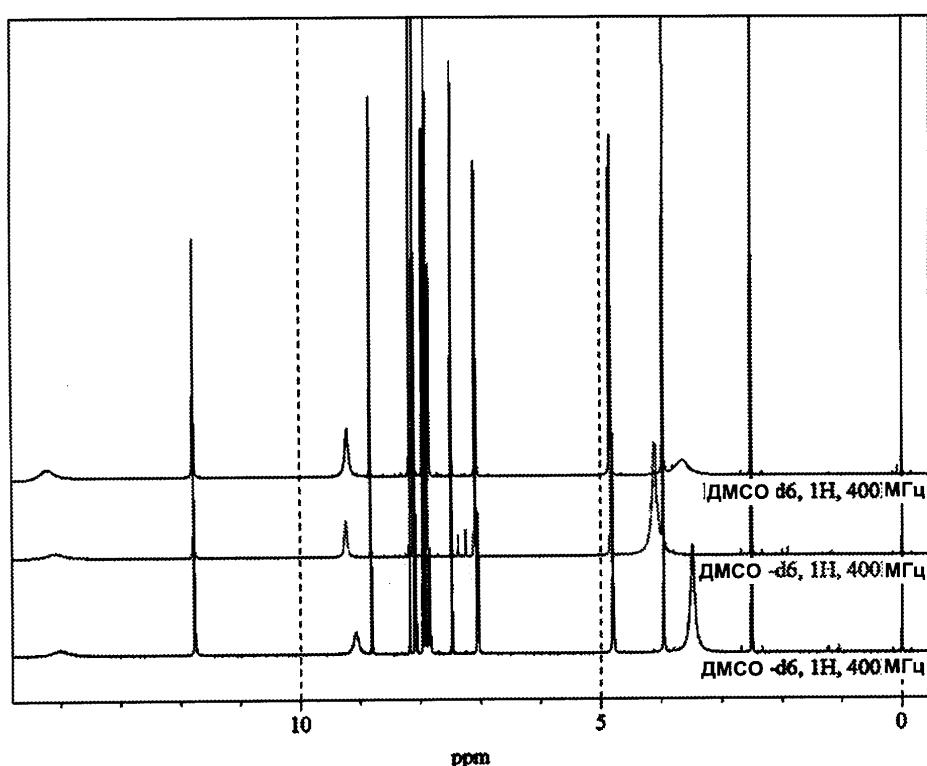
ФИГ. 12



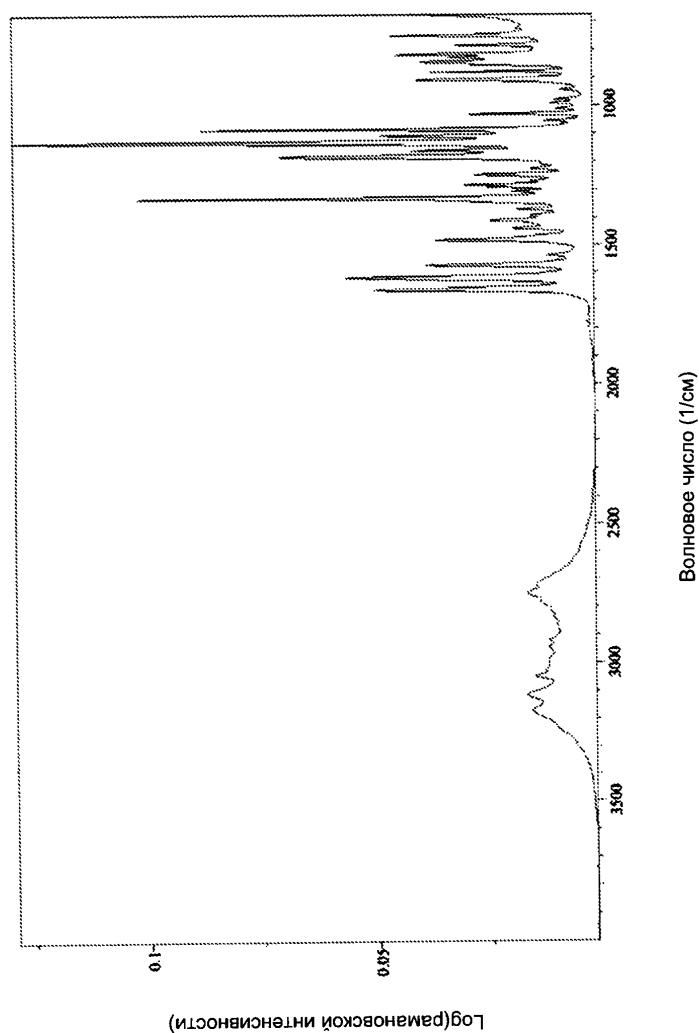
ФИГ. 13



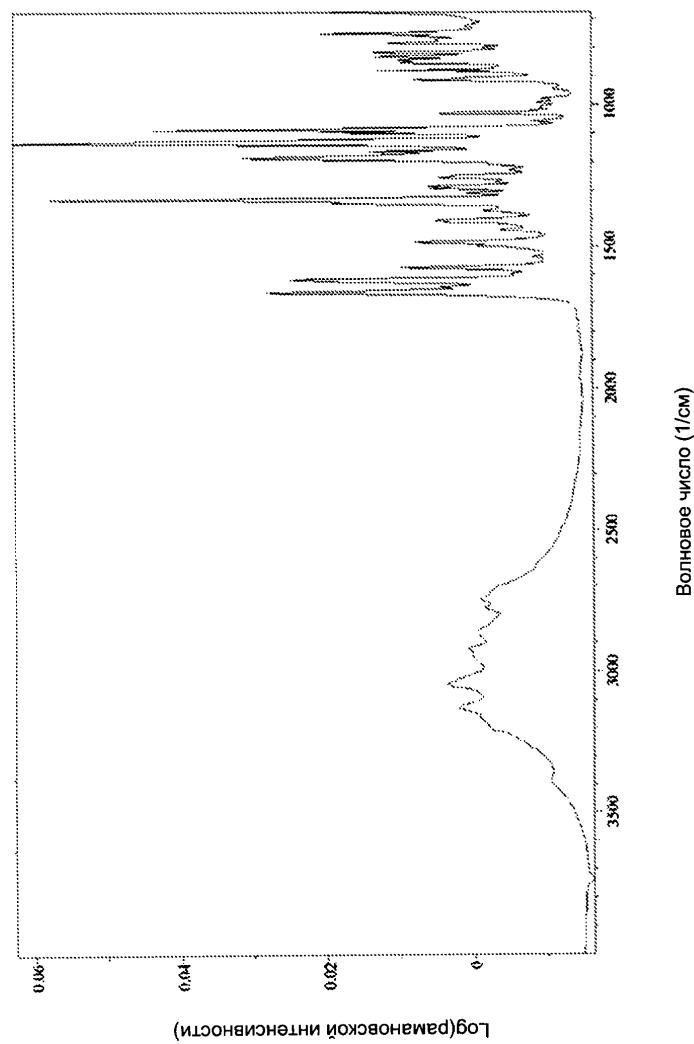
ФИГ. 14



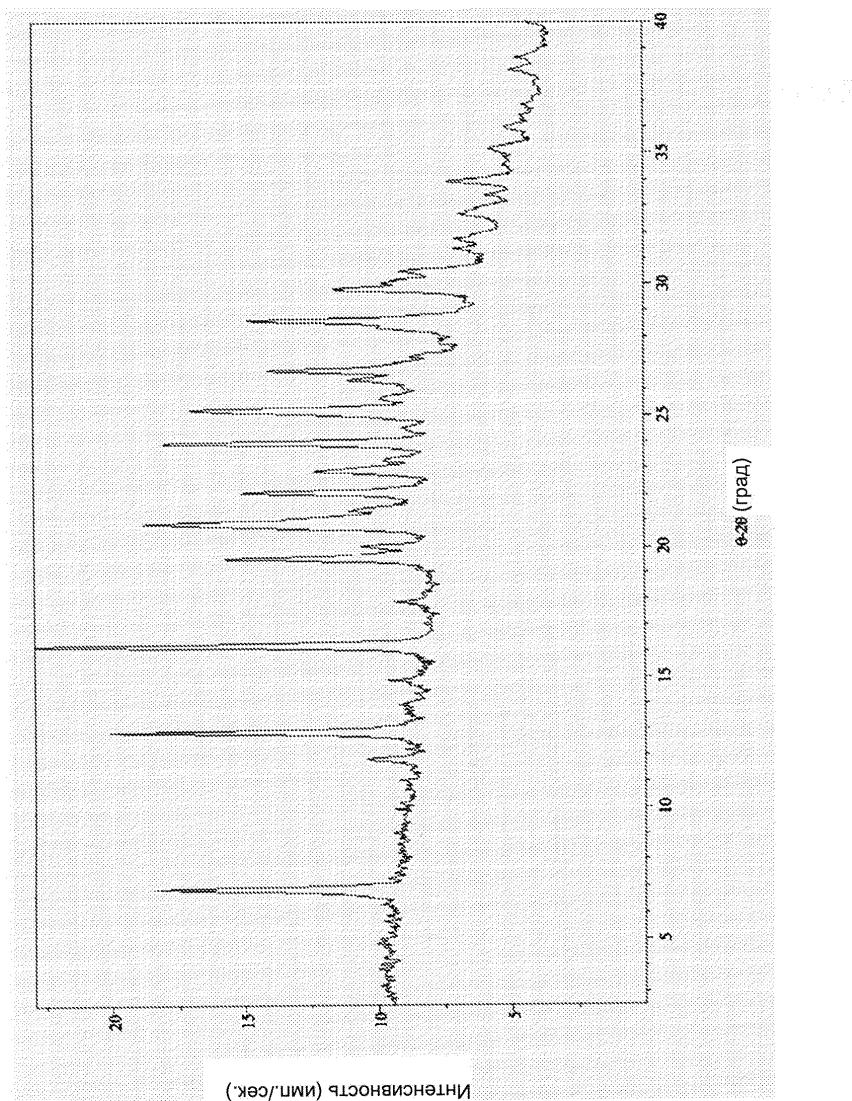
ФИГ. 15



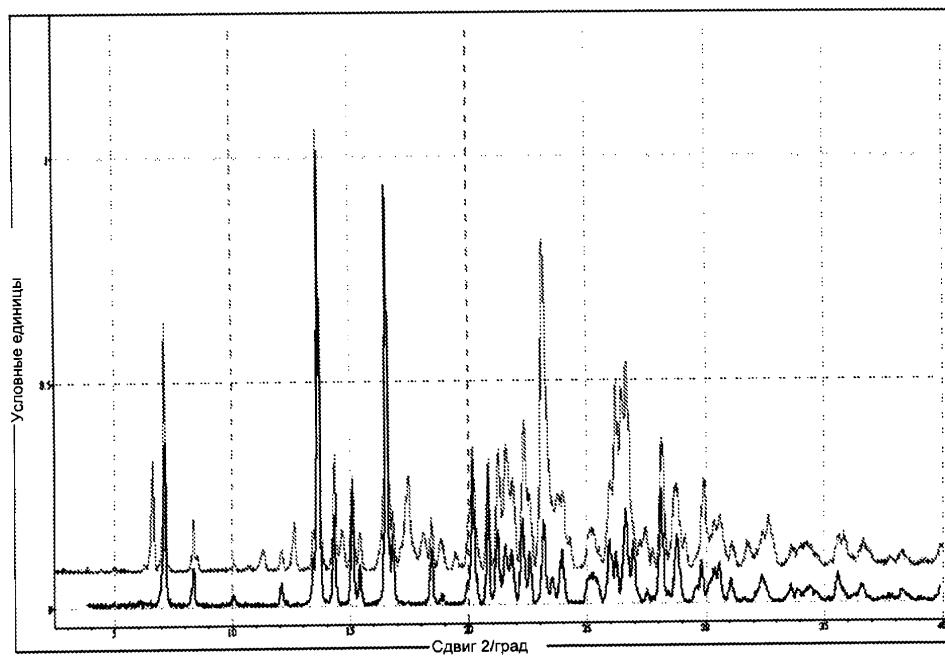
ФИГ. 16



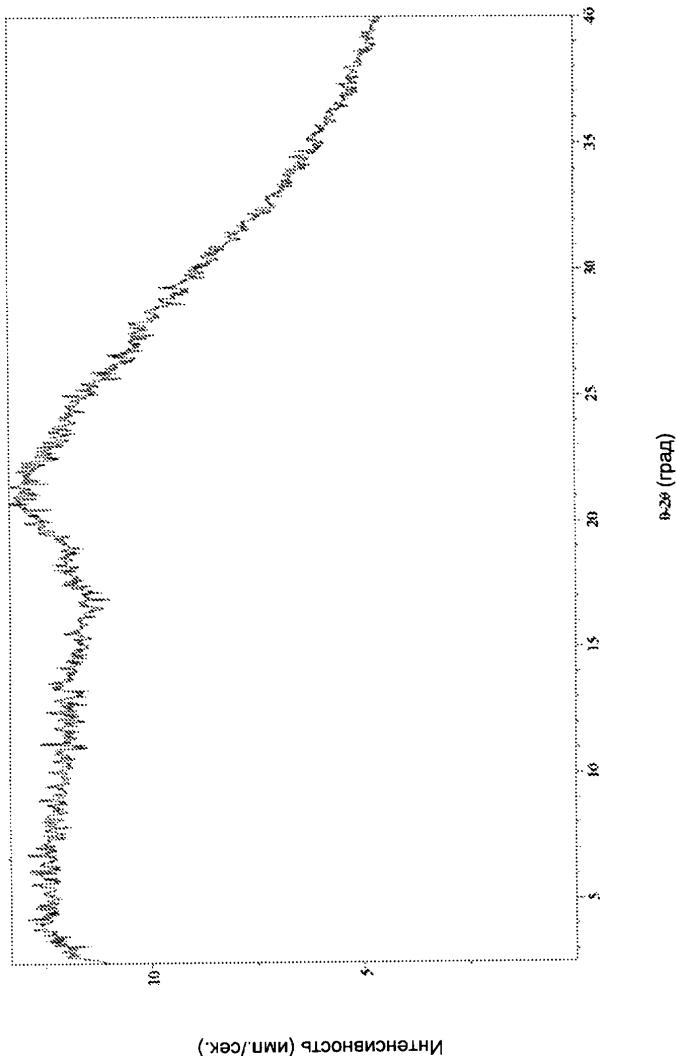
ФИГ. 17



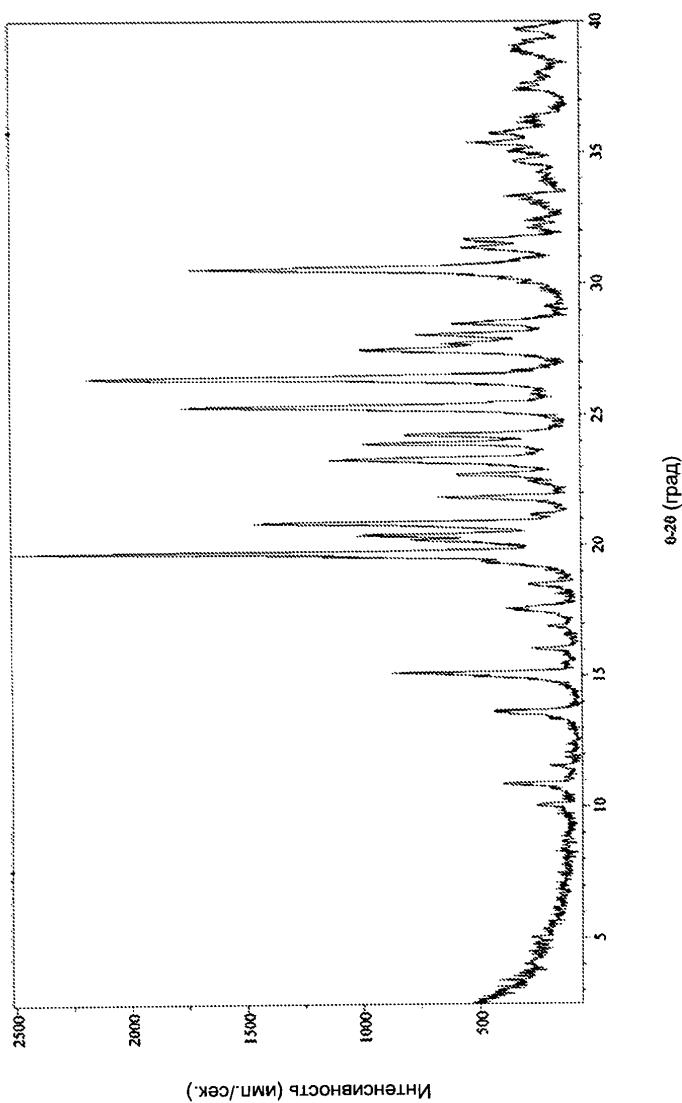
ФИГ. 18



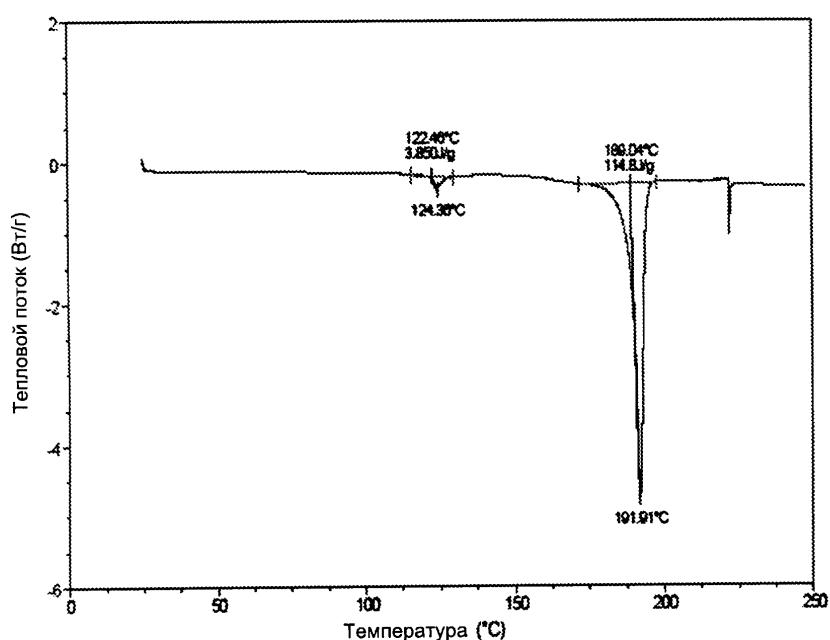
ФИГ. 19



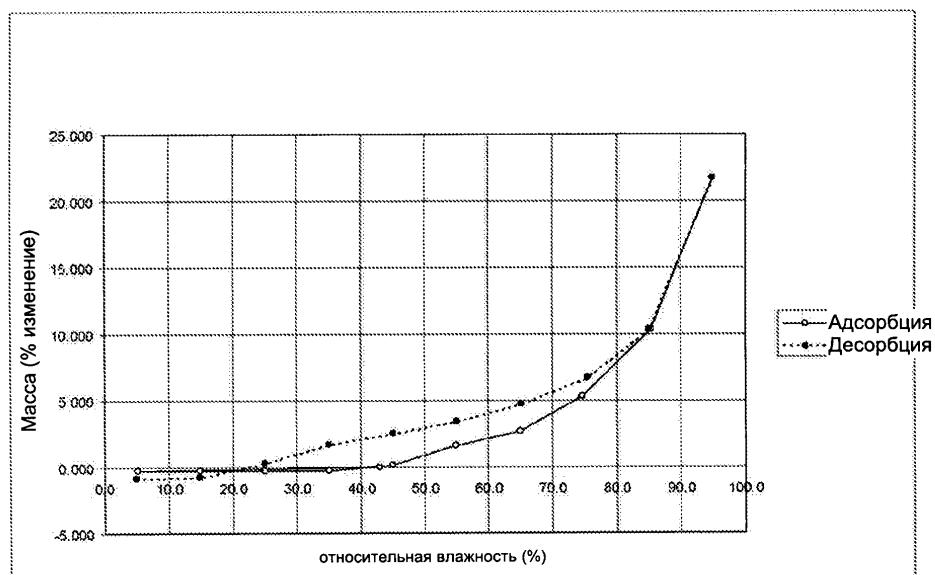
ФИГ. 20



ФИГ. 21



ФИГ. 22



ФИГ. 23

