



(51) МПК
C07D 498/18 (2006.01)
A61K 31/439 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2018101363, 27.07.2016

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
 31.07.2015 US 62/199,418;
 20.06.2016 US 62/352,349

(43) Дата публикации заявки: 29.08.2019 Бюл. № 25

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
 национальной фазе: 28.02.2018

(86) Заявка РСТ:
 IB 2016/054483 (27.07.2016)

(87) Публикация заявки РСТ:
 WO 2017/021823 (09.02.2017)

Адрес для переписки:
 191036, Санкт-Петербург, а/я 24,
 "НЕВИНПАТ"

(71) Заявитель(и):

ПФАЙЗЕР ИНК. (US)

(72) Автор(ы):

**БЁРЧ Мелисса Дж. (GB),
 ПЕНЧЕВА Климента Димитрова (GB)**

(54) Кристаллическая форма свободного основания лорлатиниба

(57) Формула изобретения

1. Кристаллическая форма свободного основания (10R)-7-амино-12-фтор-2,10,16-триметил-15-оксо-10,15,16,17-тетрагидро-2H-8,4-(метено)пиразоло[4,3-h][2,5,11]бензокса-диазациклотетрадецин-3-карбонитрила (лорлатиниба), имеющая картину дифракции рентгеновских лучей на порошке (PXRD), содержащую два или более пиков при значениях 2θ , выбранных из группы, состоящей из 9,6, 10,1, 14,3, 16,2 и 17,3 $^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$.

2. Кристаллическая форма по п. 1, имеющая картину PXRD, содержащую пики при значениях 2θ : 9,6, 10,1 и 16,2 $^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$.

3. Кристаллическая форма по п. 2, имеющая картину PXRD, дополнительно содержащую пик при значении 2θ 17,3 $^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$.

4. Кристаллическая форма по п. 2 или 3, имеющая картину PXRD, дополнительно содержащую пик при значении 2θ 14,3 $^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$.

5. Кристаллическая форма по любому из пп. 1-4, имеющая рамановский спектр, содержащий значения волнового числа (см^{-1}): 2229 и 2240 $\text{см}^{-1} \pm 2 \text{ см}^{-1}$.

6. Кристаллическая форма по любому из пп. 1-5, имеющая спектр твердотельного ^{13}C ЯМР, содержащий значения резонанса (млн^{-1}): 39,1 и 142,1 $\text{млн}^{-1} \pm 0,2 \text{ млн}^{-1}$.

7. Кристаллическая форма по любому из пп. 1-6, имеющая спектр твердотельного ^{19}F ЯМР, содержащий значения резонанса (млн^{-1}): -108,2 и -115,2 $\text{млн}^{-1} \pm 0,2 \text{ млн}^{-1}$.

8. Кристаллическая форма свободного основания лорлатиниба, имеющая

рамановский спектр, содержащий два или более значений волнового числа (см^{-1}), выбранных из группы, состоящей из 774, 1553, 1619, 2229 и $2240 \text{ см}^{-1} \pm 2 \text{ см}^{-1}$.

9. Кристаллическая форма по п. 8, имеющая рамановский спектр, содержащий значения волнового числа (см^{-1}): 2229 и $2240 \text{ см}^{-1} \pm 2 \text{ см}^{-1}$.

10. Кристаллическая форма по п. 9, имеющая рамановский спектр, дополнительно содержащий значение волнового числа (см^{-1}): $1619 \text{ см}^{-1} \pm 2 \text{ см}^{-1}$.

11. Кристаллическая форма по п. 9 или 10, имеющая рамановский спектр, дополнительно содержащий значение волнового числа (см^{-1}): $1553 \text{ см}^{-1} \pm 2 \text{ см}^{-1}$.

12. Кристаллическая форма по п. 9, 10 или 11, имеющая рамановский спектр, дополнительно содержащий значение волнового числа (см^{-1}): $774 \text{ см}^{-1} \pm 2 \text{ см}^{-1}$.

13. Кристаллическая форма по любому из пп. 8-12, имеющая спектр твердотельного ^{13}C ЯМР, содержащий значения резонанса (млн^{-1}): 39,1 и $142,1 \text{ млн}^{-1} \pm 0,2 \text{ млн}^{-1}$.

14. Кристаллическая форма по любому из пп. 8-13, имеющая спектр твердотельного ^{19}F ЯМР, содержащий значения резонанса (млн^{-1}): $-108,2$ и $-115,2 \text{ млн}^{-1} \pm 0,2 \text{ млн}^{-1}$.

15. Кристаллическая форма свободного основания лорлатиниба, имеющая спектр твердотельного ^{13}C ЯМР, содержащий два или более значений резонанса (млн^{-1}), выбранных из группы, состоящей из 25,8, 39,1, 112,3, 117,7 и $142,1 \text{ млн}^{-1} \pm 0,2 \text{ млн}^{-1}$.

16. Кристаллическая форма по п. 15, имеющая спектр твердотельного ^{13}C ЯМР, содержащий значения резонанса (млн^{-1}): 39,1 и $142,1 \text{ млн}^{-1} \pm 0,2 \text{ млн}^{-1}$.

17. Кристаллическая форма по п. 16, имеющая спектр твердотельного ^{13}C ЯМР, дополнительно содержащий значение резонанса (млн^{-1}): $112,3 \text{ млн}^{-1} \pm 0,2 \text{ млн}^{-1}$.

18. Кристаллическая форма по п. 16 или 17, имеющая спектр твердотельного ^{13}C ЯМР, дополнительно содержащий значение резонанса (млн^{-1}): $25,8 \text{ млн}^{-1} \pm 0,2 \text{ млн}^{-1}$.

19. Кристаллическая форма по п. 16, 17 или 18, имеющая спектр твердотельного ^{13}C ЯМР, дополнительно содержащий значение резонанса (млн^{-1}): $117,7 \text{ млн}^{-1} \pm 0,2 \text{ млн}^{-1}$.

20. Кристаллическая форма свободного основания лорлатиниба, имеющая спектр твердотельного ^{19}F ЯМР, содержащий значение резонанса (млн^{-1}), выбранное из группы, состоящей из: $-108,2$ и $-115,2 \text{ млн}^{-1} \pm 0,2 \text{ млн}^{-1}$.

21. Кристаллическая форма по п. 20, имеющая спектр твердотельного ^{19}F ЯМР, содержащий значение резонанса (млн^{-1}): $-115,2 \text{ млн}^{-1} \pm 0,2 \text{ млн}^{-1}$.

22. Кристаллическая форма по п. 20 или 21, имеющая спектр твердотельного ^{19}F ЯМР, содержащий значение резонанса (млн^{-1}): $-108,2 \text{ млн}^{-1} \pm 0,2 \text{ млн}^{-1}$.

23. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму свободного основания лорлатиниба по любому из пп. 1-22 и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

24. Способ лечения аномального роста клеток у млекопитающего, включающий введение млекопитающему терапевтически эффективного количества кристаллической формы свободного основания лорлатиниба по любому из пп. 1-22.

25. Способ по п. 24, где аномальный рост клеток представляет собой рак.

26. Способ по п. 25, где рак опосредован киназой анапластической лимфомы (ALK) или онкогенной рецепторной тирозинкиназой c-ros 1 (ROS1).

27. Способ по п. 25 или 26, где рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого

(NSCLC).

28. Применение кристаллической формы свободного основания лорлатиниба по любому из пп. 1-22 в способе лечения аномального роста клеток у млекопитающего.

29. Применение по п. 28, где аномальный рост клеток представляет собой рак.

30. Применение по п. 29, где рак опосредован ALK или ROS1.

31. Применение по п. 29 или 30, где рак представляет собой NSCLC.

R U 2 0 1 8 1 0 1 3 6 3 A

R U 2 0 1 8 1 0 1 3 6 3 A