



MD 4659 B1 2019.11.30

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **4659** (13) **B1**
(51) Int.Cl: *C07D 487/04* (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE

In termen de 6 luni de la data publicării mențiunii privind hotărârea de acordare a brevetului de invenție, orice persoană poate face opoziție la acordarea brevetului

(21) Nr. depozit: a 2016 0017
(22) Data depozit: 2014.07.29

(31) Nr.: 61/860197
(32) Data: 2013.07.30
(33) Țara: US
(41) Data publicării cererii:
2016.08.31, BOPI nr. 8/2016

(45) Data publicării hotărârii de
acordare a brevetului:
2019.11.30, BOPI nr. 11/2019

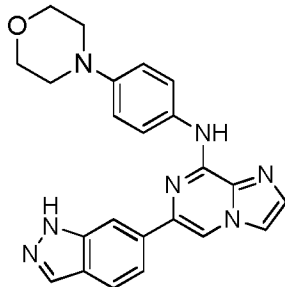
(85) 2016.02.22
(86) PCT/US2014/048733, 2014.07.29
(87) WO 2015/017460 A1, 2015.02.05

(71) Solicitant: GILEAD CONNECTICUT INC., US
(72) Inventatori: FUNG Peter Chee-chu, US; STEFANIDIS Dimitrios, US; VIZITIU Dragos, US;
ELFORD Tim G., US; HURREY Michael Laird, US
(73) Titular: GILEAD CONNECTICUT INC., US
(74) Mandatar autorizat: MARGINE Ion

(54) Polimorf al inhibitorilor SYK

(57) Rezumat:

1
Invenția se referă la un polimorf al unui monohidrat a sării de bis-mesilat a compusului cu formula I:



(I).

Invenția se referă, de asemenea, la procedee de preparare a acestuia, la compoziții

2
farmaceutice și la metode de tratament al cancerului și bolilor autoimune.

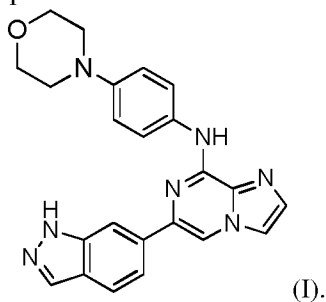
Revendicări: 22
Figuri: 14

MD 4659 B1 2019.11.30

(54) Polymorph of SYK inhibitors**(57) Abstract:**

1

The invention relates to a polymorph of a monohydrate of the bis-mesylate salt of the compound of Formula I:



2

The invention also relates to methods for its preparation, pharmaceutical compositions and methods for treating cancer and autoimmune diseases.

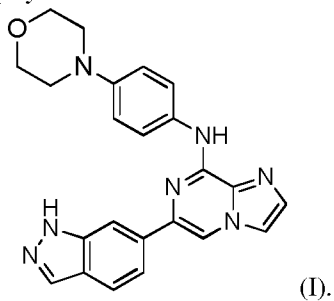
Claims: 22

Fig.: 14

(54) Полиморф ингибиторов SYK**(57) Реферат:**

1

Изобретение относится к полиморфу моногидрата соли бис-мезилата соединения формулы I:



2

Изобретение относится также к способам его получения, к фармацевтическим композициям и к методам лечения рака и аутоиммунных болезней.

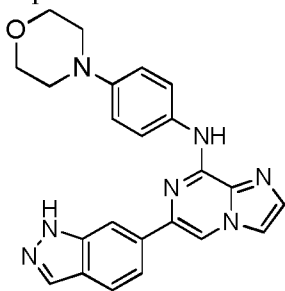
П. формулы: 22

Фиг.: 14

Descriere:**(Descrierea se publică în redacția solicitantului)**

Prezenta invenție se referă la polimorfi și compoziții farmaceutice polimorfe ale compușilor care inhibă activitatea tirozinkinazei splenice (Syk). Invenția se referă de asemenea la procedee de preparare a astfel de polimorfi și compoziții farmaceutice polimorfe, și la utilizarea a astfel de polimorfi și compoziții farmaceutice în tratarea subiecților cu diverse boli, inclusiv cu cancer și stări inflamatorii.

Inhibarea activității tirozinkinazei splenice (Syk) poate fi utilă pentru tratarea anumitor tipuri de cancer și boli autoimune. Un astfel de compus care a fost găsit pentru a inhiba activitatea Syk este reprezentat prin Formula I:



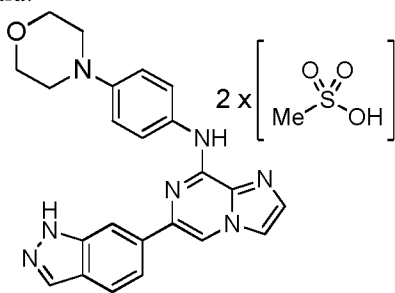
(I),

sau o sare acceptabilă farmaceutic al acestuia. Acest compus și sinteza acestuia au fost descrise în brevetele [1], [2].

Formulările orale clinice timpurii au implicat utilizarea unei sări de mono-mesilat al compusului cu formula I. În studiile clinice inițiale s-au observat, totuși, diferite îndoieli atunci când această formulare orală a fost administrată la subiecți umani. În primul rând, a fost observată o mare variabilitate inter-subiect, ceea ce ar putea duce la răspunsuri farmacodinamice variabile la subiecți. În al doilea rând, au fost observate o interacțiune medicamentoasă semnificativă și efectul pH-ului cu supresanți de acid, și este de dorit ca această interacțiune medicamentoasă observată să fie minimalizată. În al treilea rând, a fost observat un efect al alimentelor dependent de doză, și este, de asemenea, de dorit ca acest efect să fie minimalizat. În al patrulea rând, se dorește îmbunătățirea biodisponibilității orale.

Ceea ce se dorește în domeniu sunt forme stabile fizic ale compusului cu formula I, sau o sare acceptabilă farmaceutic al acestuia, care soluționează fiecare dintre aceste îndoieli și facilitează procesele de fabricație.

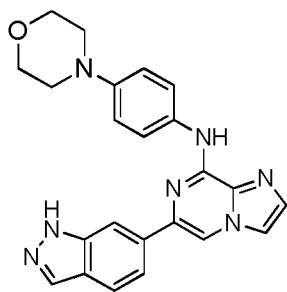
Pentru a depăși biodisponibilitatea orală redusă a sării de mono-mesilat al compusului cu formula I, a fost investigat un nou compus. Pentru dezvoltarea ulterioară a fost aleasă o sare de bis-mesilat al compusului cu formula I. Această sare de bis-mesilat poate fi descrisă în diferite moduri. De exemplu, sarea de bis-mesilat poate fi descrisă ca fiind compusul cu formula IA, având structura moleculară:



(IA).

Un specialist în domeniu va înțelege că, atunci când sarea de bis-mesilat al compusului cu formula I este descrisă ca Formula IA de mai sus, este prevăzută forma ionică (de exemplu, forma cationică al compusului cu formula I și forma anionică al acidului metan sulfonic).

În primul aspect această invenție prevede un polimorf a sării de bis-mesilat al compusului cu formula I:



(I),

caracterizat prin o difractogramă de raze X care conține 2 θ -reflexii ($\pm 0,2$ grade) selectată din grupul constând din A: 13,8, 16,9, 22,9 și 26,1; B : 7,7, 12,9, 17,7 și 18,1; C: 7,7, 12,9, 13,8 , 16,9, 17,7, 18,1, 22,9 și 26,1 (aici menționată ca polimorf Forma 3). Într-un exemplu de realizare polimorful în

primul aspect este caracterizat având o difractogramă de raze X după cum se arată în Fig. 1A. sau 1B. În al doilea aspect această invenție prevede o metodă (UN PROCEDEU) de producere a polimorfului din primul aspect cuprinde: adăugarea unei cantități de germeni de polimorf din primul aspect și al unui solvent la Forma polimorfă 7 al unui hidrat, a sării de bis-mesilat al compusului cu formula I pentru a forma un amestec; și producerea polimorfului din primul aspect în amestec, în care Forma polimorfă 7 are o difractogramă de raze X care conține 2 θ -reflexii ($\pm 0,2$ grade) selectate din grupul constând din A: 4,9, 9,8 și 26,7; B: 15,0 și 18,0; și C: 4,9, 9,8, 15,0, 18,0 și 26,7. Într-un exemplu de realizare al aspectului doi metoda (procedeul) conține suplimentar izolarea polimorfului din primul aspect. În această realizare solventul de preferință conține acetonă și suplimentar poate conține apă. Într-un exemplu de realizare proporția de apă către acetonă este de la 1:15 la 1:40, sau dela 1:18 la 1:22. Într-un exemplu de realizare al aspectului doi metoda (procedeul) conține suplimentar: agitarea amestecului; încălzirea amestecului agitat; și răcirea amestecului încălzit.

În al treilea aspect această invenție prevede o metodă (UN PROCEDEU) de producere a polimorfului din primul aspect cuprinde:

- a) adăugarea unui solvent la un compus cu formula I pentru a forma un amestec;
- b) adăugarea unei cantități de acid metan sulfonic la amestecul format la pasul (a);
- c) încălzirea amestecului din pasul (b);
- d) adăugarea unei cantități de germeni de polimorf din aspectul unu în amestecul din pasul (c); și
- e) răcirea amestecului din pasul (d) pentru producerea polimorfului din primul aspect;

Într-un exemplu de realizare al aspectului trei metoda (procedeul) conține suplimentar izolarea polimorfului din primul aspect. Într-un exemplu de realizare al aspectului trei, cantitatea de acid metan sulfonic adăugat este între 2,0 și 2,4 echivalenți molari în raport cu un echivalent molar al compusului cu formula I.

În aspectul patru această invenție prevede un polimorf din primul aspect preparat prin metoda (procedeul) aspectului doi sau aspectului trei.

În aspectul cinci această invenție prevede o compoziție farmaceutică care conține: un polimorf din aspectul unu sau aspectul patru; și un purtător, excipient, adjuvant sau vehicul farmaceutic

În aspectul șase această invenție prevede un articol de fabricație care conține un polimorf din aspectul unu sau aspectul patru sau o compoziție farmaceutică din aspectul cinci.

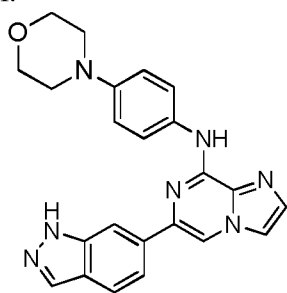
În aspectul patru șapte această invenție prevede conține un polimorf din aspectul unu sau aspectul patru sau o compoziție farmaceutică din aspectul cinci pentru utilizare ca o metodă de tratament al unei stări la un subiect care necesită aceasta, în care starea este selectată din grupul constând din cancer și boală autoimună, opțional în care (a) starea este selectată din grupul constând din leucemie limfocitară acută (LLA), leucemie mieloidă acută (LMA), leucemie limfocitară cronică (LLC), limfom cu limfocite mici (LLM), sindrom mielodisplazic (SMD), boală mieloproliferativă (BMP), leucemie mieloidă cronică (LMC), mielom multiplu (MM), limfom non-Hodgkin (LNH), limfom cu celule de manta (LCM), limfom folicular (LF), macroglobulinemie Waldenstrom (MW), limfom cu celule T, limfom cu celule B, limfom difuz cu celule B mari (LDCBM), limfom limfoplasmocitar (LLP) și limfom de zonă marginală (LZM). de preferință starea este limfom non-Hodgkin, mai preferabil este limfom non-Hodgkin indolent (iLNH), cel mai preferabil iLNH refractar sau iLNH non-FL; sau (b) starea este selectată din grupul constând din astm, artrită reumatoidă, scleroză multiplă și lupus.

În aspectul patru această invenție prevede

Compușii descriși aici se referă la polimorfi ai unei sări de bis-mesilat al compusului cu formula I (de exemplu, un compus cu formula IA), sau al unui hidrat al acestuia. Mai exact, invenția dezvăluie Forme polimorfe 3 și 7 ale sării de bis-mesilat al compusului cu formula I (de exemplu, un compus cu formula IA). Invenția dezvăluie, procedee de obținere și utilizare a acestor forme polimorfe. Invenția dezvăluie, de asemenea, produse polimorfe obținute prin procedeele descrise în prezentul document (de

exemplu, obținute prin procedeele de obținere descrise). Invenția dezvăluie compoziții farmaceutice care conțin una sau mai multe forme polimorfe ale unei sări de bis-mesilat al compusului cu formula I (de exemplu, un compus cu formula IA), sau al unui hidrat al acestuia, și un purtător acceptabil farmaceutic. Invenția dezvăluie articole de fabricație și forme medicamentoase unificate care conțin una sau mai multe forme polimorfe ale unei sări de bis-mesilat al compusului cu formula I (de exemplu, un compus cu formula IA), sau al unui hidrat al acestuia. Invenția dezvăluie, de asemenea, la truse care conțin una sau mai multe forme polimorfe ale unei sări de bis-mesilat al compusului cu formula I (de exemplu, un compus cu formula IA), sau al unui hidrat al acestuia, și instrucțiuni de utilizare (de exemplu, instrucțiuni de utilizare în tulburarea SYK-mediată, cum ar fi cancer sau o boală autoimună). În unele exemple de realizare a procedeele anterioare de obținere și utilizare ale formelor polimorfe, produselor polimorfe, compozițiilor farmaceutice, articolelor de fabricație, formelor medicamentoase unificate și truselor prezentate în prezentul document, sarea de bis-mesilat al compusului cu formula I este un hidrat al acestuia. În anumite exemple de realizare, sarea de bis-mesilat al compusului cu formula I este un monohidrat al acestuia. Într-un exemplu de realizare, sarea de bis-mesilat al compusului cu formula I sau un hidrat al acestuia este Forma polimorfă 3 sau Forma polimorfă 7, sau o combinație ale acestora.

În primul aspect, invenția se referă la o sare monohidrat de bis-mesilat al unui compus cu formula I:



(I),

cum este definită în revendicarea 1 sau 2. În unele exemple de realizare, sarea hidrat de bis-mesilat este cristalină.

În unele exemple de realizare, polimorful din primul aspect este caracterizat prin sau având o difractogramă de raze X care conține 2 θ -reflexii ($\pm 0,2$ grade) la 13,8, 16,9, 22,9 și 26,1. În alte exemple de realizare, polimorful din primul aspect este caracterizat prin sau având o difractogramă de raze X care conține 2 θ -reflexii ($\pm 0,2$ grade) la 7,7, 12,9, 17,7 și 18,1. În alte exemple de realizare, polimorful din primul aspect este caracterizat prin sau având o difractogramă de raze X care conține 2 θ -reflexii ($\pm 0,2$ grade) la 7,7, 12,9, 13,8, 16,9, 17,7, 18,1, 22,9 și 26,1. La descrierea 2 θ -reflexiilor în difractograma de raze X (de exemplu, a Formei polimorfe 3, de asemenea, denumită în prezentul document „Forma 3” sau „Forma III”), trebuie să se înțeleagă că $\pm 0,2$ grade pot fi exprimate ca „plus sau minus 0,2 grade 2 θ ”. În unele exemple de realizare, polimorful din primul aspect este caracterizat prin sau având o difractogramă de raze X după cum se arată în mod substanțial în Fig. 1A. În alte exemple de realizare, polimorful din primul aspect este caracterizat prin sau având o difractogramă de raze X după cum se arată în mod în Fig. 1B.

De altfel următorul descris aici polimorf al unui hidrat a sării de bis-mesilat al unui compus cu formula I (adică Forma polimorfă 7), care este caracterizat prin sau având o difractogramă de raze X care conține 2 θ -reflexii la 4,9 ($\pm 0,2$ grade), 9,8 ($\pm 0,2$ grade) și 26,7 ($\pm 0,2$ grade). Într-un exemplu Forma polimorfă 7, caracterizată prin sau având o difractogramă de raze X care conține 2 θ -reflexii la 4,9 ($\pm 0,2$ grade), 9,8 ($\pm 0,2$ grade) și 26,7 ($\pm 0,2$ grade). În anumite exemple Forma polimorfă 7, este caracterizată prin sau având o difractogramă de raze X care conține 2 θ -reflexii ($\pm 0,2$ grade) la 4,9, 9,8 și 26,7. În alte exemple Forma polimorfă 7, este caracterizată prin sau având o difractogramă de raze X care conține 2 θ -reflexii ($\pm 0,2$ grade) la 15,0 și 18,0.

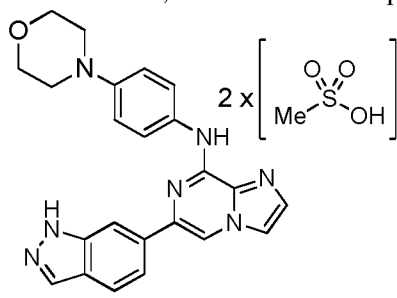
Într-un exemplu de realizare, Forma polimorfă 7, este caracterizată prin sau având o difractogramă de raze X care conține 2 θ -reflexii ($\pm 0,2$ grade) la 4,9, 9,8, 15,0 și 18,0; și 2 θ -reflexii ($\pm 0,4$ grade) la 26,7. Într-un exemplu de realizare, Forma polimorfă 7, este caracterizată prin sau având o difractogramă de raze X care conține 2 θ -reflexii ($\pm 0,2$ grade) la 4,9, 9,8, 15,0 și 18,0; și 2 θ -reflexii ($\pm 0,3$ grade) la 26,7. Într-un alt exemplu de realizare, Forma polimorfă 7, este caracterizată prin sau având o difractogramă de raze X care conține 2 θ -reflexii ($\pm 0,2$ grade) la 4,9, 9,8, 15,0, 18,0 și 26,7. În unele exemple de realizare, Forma polimorfă 7, este caracterizată prin sau având o difractogramă de raze X după cum se arată în mod substanțial în Fig. 2A. În alte exemple de realizare, Forma polimorfă 7, este caracterizată prin sau având o difractogramă de raze X după cum se arată în mod substanțial în Fig. 2B. La descrierea

2 θ -reflexiilor în difractograma de raze X (de exemplu, din Forma Polimorfă 7, de asemenea, denumită în

prezentul document „Forma 7” sau „Forma VII”), trebuie să se înțeleagă că $\pm 0,2$ grade, $\pm 0,3$ grade și $\pm 0,4$ grade pot fi exprimate ca „plus sau minus $0,2$ grade 2Θ ”, „plus sau minus $0,3$ grade 2Θ ” și „plus sau minus $0,4$ grade 2Θ ”, respectiv.

Aici este descris un hidrat a sării de bis-mesilat al compusului cu formula I. În anumite realizări, hidratul sării de bis-mesilat al compusului cu formula I este un polimorf Forma 7; Forma 3 pot fi caracterizate prin sau având un profil al calorimetriei de scanare diferențială după cum se arată în mod substanțial în Fig. 3A, 3B sau 3C, și/sau un profil al analizei termogravimetrice după cum se arată substanțial în Fig. 3B sau 3C. Forma 7 poate fi caracterizată prin sau având un profil al calorimetriei de scanare diferențială prezentat în mod substanțial în Fig. 4A, 4B sau 4C, și/sau un profil al analizei termogravimetrice prezentat în mod substanțial în Fig. 4B sau 4C. Se înțelege că „și/sau”, de exemplu, cu referire la A și/sau B intenționează și descrie: (i) exemple de realizare în care A este prezentă; (ii) exemple de realizare în care B este prezentă; și (iii) exemple de realizare în care ambele A și B sunt prezente. Într-un alt exemplu de realizare suplimentar care poate fi combinat cu oricare dintre exemplele de realizare precedente referitoare la Forma 7, Forma polimorfă 7 este caracterizată prin sau are o difractogramă de raze X după cum se arată în mod substanțial în Fig. 2A sau 2B.

Într-o realizare, sarea bis-mesilat al polimorfului din primul aspect este compus cu formula IA:

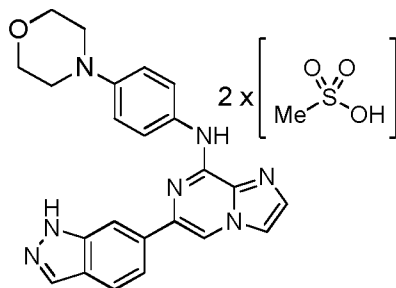


În unele exemple de realizare, compusul cu formula (IA), este cristalin.

Într-al doilea aspect, invenția se referă un procedeu de preparare a Formei polimorfe 3 (care este un polimorf al unui monohidrat a sării de bis-mesilat al compusului cu formula I), care include adăugarea unei cantități de germeni de Forma polimorfă 3 și al unui solvent la Forma polimorfă 7 (care este un polimorf al unui hidrat a sării de bis-mesilat al compusului cu formula I) pentru a forma un amestec; în care procedeul este capabil să producă Forma polimorfă 3 și unde Forma polimorfă 7 are o difractogramă de raze X care conține 2θ -reflexii ($\pm 0,2$ grade) selectate din grupul constând din A: 4,9, 9,8 și 26,7; B: 15,0 și 18,0; și C: 4,9, 9,8, 15,0, 18,0 și 26,7. Într-un alt aspect, invenția se referă un procedeu de preparare a unei cantități la scară industrială de Forma polimorfă 3 (care este un polimorf al unui monohidrat a sării de bis-mesilat al compusului cu formula I), care include adăugarea unei cantități de germeni de Forma polimorfă 3 și al unui solvent la Forma polimorfă 7 (care este un polimorf al unui hidrat a sării de bis-mesilat al compusului cu formula I) pentru a forma un amestec; în care Forma polimorfă 3 are o difractogramă de raze X care conține 2θ -reflexii ($\pm 0,2$ grade) selectate din grupul constând din A: 13,8, 16,9, 22,9 și 26,1; B: 7,7, 12,9, 17,7 și 18,1; și C: 7,7, 12,9, 13,8, 16,9, 17,7, 18,1, 22,9 și 26,1, și în care Forma polimorfă 7 are o difractogramă de raze X care conține 2θ -reflexii ($\pm 0,2$ grade) selectate din grupul constând din A: 4,9, 9,8 și 26,7; B: 15,0 și 18,0; și C: 4,9, 9,8, 15,0, 18,0 și 26,7, și în care procedeul este capabil să producă o cantitate la scară industrială de Forma polimorfă 3. Într-un exemplu de realizare, Forma polimorfă 3 are o difractogramă de raze X care conține 2θ -reflexii ($\pm 0,2$ grade) selectate din grupul constând din A: 13,8, 16,9, 22,9 și 26,1; B: 7,7, 12,9, 17,7 și 18,1; și C: 7,7, 12,9, 13,8, 16,9, 17,7, 18,1, 22,9 și 26,1, și Forma polimorfă 7 are o difractogramă de raze X care conține 2θ -reflexii ($\pm 0,2$ grade) la 4,9, 9,8 și 26,7. Într-un alt exemplu de realizare, Forma polimorfă 3 are o difractogramă de raze X care conține 2θ -reflexii ($\pm 0,2$ grade) selectate din grupul constând din A: 13,8, 16,9, 22,9 și 26,1; B: 7,7, 12,9, 17,7 și 18,1; și C: 7,7, 12,9, 13,8, 16,9, 17,7, 18,1, 22,9 și 26,1, și Forma polimorfă 7 are o difractogramă de raze X care conține 2θ -reflexii ($\pm 0,2$ grade) la 4,9 și 9,8, și 2θ -reflexii ($\pm 0,4$ grade) la 26,7. Într-un alt exemplu de realizare, Forma polimorfă 3 are o difractogramă de raze X care conține 2θ -reflexii ($\pm 0,2$ grade) selectate din grupul constând din A: 13,8, 16,9, 22,9 și 26,1; B: 7,7, 12,9, 17,7 și 18,1; și C: 7,7, 12,9, 13,8, 16,9, 17,7, 18,1, 22,9 și 26,1, și Forma polimorfă 7 are o difractogramă de raze X care conține 2θ -reflexii ($\pm 0,2$ grade) la 4,9 și 9,8, și 2θ -reflexii ($\pm 0,3$ grade) la 26,7. În unele exemple de realizare, procedeul include suplimentar izolarea Formei polimorfe 3. În unele exemple de realizare, solventul conține acetonă. În unele exemple de realizare, solventul conține acetonă și apă. În unele exemple de realizare raportul dintre apă și acetonă este de 1:15 până la 1:40; sau 1:18 până la 1:22. În unele exemple de realizare procedeul mai include agitarea amestecului; încălzirea amestecului; și răcirea amestecului pentru a obține Forma polimorfă 3. Se înțelege că procedeele detaliate

în prezentul document pot fi, de asemenea, realizate la o scară de laborator, cum ar fi un procedeu de preparare a unei cantități la o scară mai mică decât scara industrială de Forma polimorfă 3.

Intr-un alt aspect, invenția se referă la un procedeu de preparare a unei cantități la scară industrială de Forma polimorfă 3, care este un polimorf al unui monohidrat al unui compus cu formula IA:

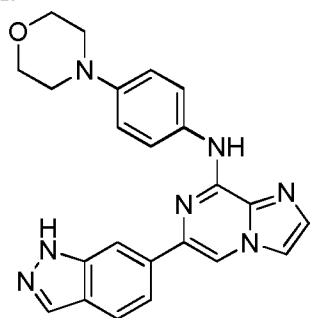


(IA),

care include adăugarea unei cantități de germeni de Forma polimorfă 3 și cel puțin al unui solvent la Forma polimorfă 7, care este un polimorf al unui hidrat al unui compus cu formula IA, pentru a forma un amestec; și izolarea Formei polimorfe 3 obținute. În unele exemple de realizare, cel puțin un solvent este acetonă. În unele exemple de realizare, cel puțin un solvent este acetonă și conține suplimentar apă. În unele exemple de realizare, raportul dintre apă și acetonă este de 1:15 până la 1:40. În alte exemple de realizare, raportul dintre apă și acetonă este de 1:18 până la 1:22. În unele exemple de realizare, procedeul mai include agitarea amestecului; încălzirea amestecului; și răcirea amestecului pentru a obține Forma polimorfă 3.

Intr-un alt aspect, invenția se referă la un procedeu de obținere a Formei polimorfe 3, care este polimorf al unui monohidrat a sării de bis-mesilat al unui compus cu formula I, care include: adăugarea unui solvent la un compus cu formula I pentru a forma un amestec; adăugarea unei cantități de acid metan sulfonic la amestec; încălzirea amestecului; adăugarea unei cantități de germeni de Forma polimorfă 3 în amestec; și răcirea amestecului; în care procedeul este capabil să producă Forma polimorfă 3. Într-un alt aspect, se referă la un procedeu de obținere a unei cantități la scară industrială de Forma polimorfă 3, care este un polimorf al unui monohidrat a sării de bis-mesilat al unui compus cu formula I, care include: adăugarea unui solvent la un compus cu formula I pentru a forma un amestec; adăugarea unei cantități de acid metan sulfonic la amestec; încălzirea amestecului; adăugarea unei cantități de germeni de Forma polimorfă 3 în amestec; și răcirea amestecului. În unele exemple de realizare, amestecul format din adăugarea solventului la compusul cu formula I poate fi un amestec eterogen. Într-un exemplu de realizare, procedeul include suplimentar izolarea Formei polimorfe 3. Într-un alt exemplu de realizare, cantitatea de acid metan sulfonic este între 1,8 și 3,2 echivalenți molari, între 1,8 și 3,0 echivalenți molari, între 1,95 și 3,0 echivalenți molari sau între 2,0 și 2,4 echivalenți molari în raport cu un echivalent molar al compusului cu formula I. Se înțelege că procedeele detaliate în prezentul document pot fi, de asemenea, realizate la o scară de laborator, cum ar fi un procedeu de obținere a unei cantități mai mici decât la scară industrială de Forma polimorfă 3.

Intr-un aspect, invenția se referă la un procedeu de obținere a unei cantități la scară industrială de Forma polimorfă 3, care este un polimorf al unui monohidrat a sării de bis-mesilat al unui compus cu formula I:

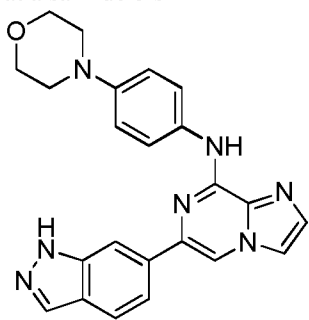


(I),

care include adăugarea cel puțin al unui solvent la compusul cu formula I pentru a forma un amestec; adăugarea unei cantități de acid metan sulfonic la amestec; încălzirea amestecului; adăugarea unei cantități de germeni de Forma polimorfă 3 în amestec; răcirea amestecului; și obținerea Formei polimorfe 3. În unele exemple de realizare, cantitatea de acid metan sulfonic este între 2,0 și 2,4 echivalenți molari în raport cu un echivalent molar al compusului cu formula I. Într-un alt aspect, invenția se referă la Forma polimorfă 3, care este un polimorf al unui monohidrat a sării de bis-mesilat al unui compus cu Formula I, obținută printr-un procedeu conform oricărui din exemplele de realizare prezentate. Într-un alt aspect, invenția se referă la o cantitate la scară industrială de Forma polimorfă 3, care este un polimorf al unui

monohidrat a sării de bis-mesilat al unui compus cu formula I, obținută printr-un procedeu la scară industrială din exemplele de realizare precedente.

În continuare se descrie procedeu de obținere a Formei polimorfe 7, care este un polimorf al unui hidrat a sării de bis-mesilat al unui compus cu formula I:



(I),

care include adăugarea cel puțin al unui solvent la compusul cu formula I pentru a forma un amestec; adăugarea unei cantități de acid metan sulfonic la amestec; încălzirea amestecului; și răcirea amestecului pentru a obține Forma polimorfă 7. În unele exemple de realizare, procedeul include suplimentar izolarea Formei polimorfe 7. În continuare se descrie Forma polimorfă 7, care este un polimorf al unui hidrat a sării de bis-mesilat al unui compus cu formula I, obținută printr-un procedeu conform oricărui din exemplele de realizare prezentate.

În continuare se descrie o compoziție farmaceutică ce conține o sare de bis-mesilat al unui compus cu formula I, un hidrat al acestuia, sau un polimorf conform oricărui din exemplele de realizare prezentate.

La fel, în continuare se descrie un articol de fabricație care conține o sare de bis-mesilat al unui compus cu Formula I, sau un hidrat al acestuia; sau un polimorf sau o compoziție farmaceutică conform oricărui din exemplele de realizare prezentate.

În plus în continuare descriși aici o sare de bis-mesilat al compusului cu formula I sau al unui hidrat al acesteia; sau un polimorf al sării de bis-mesilat al compusului cu formula I sau al unui hidrat al acestuia; o compoziție farmaceutică care conține orice realizări precedente pentru utilizare într-o metodă de tratament al unei stări la un subiect care necesită aceasta, care include administrarea la subiect sării de bis-mesilat al unui compus cu Formula I, sau al unui hidrat al acesteia; sau polimorfului al sării de bis-mesilat al unui compus cu Formula I, sau al unui hidrat al acestuia; sau compoziției farmaceutice ce conține oricare dintre exemplele de realizare prezentate, în care starea este selectată din grupul constând din cancer și boală autoimună. În unele exemple de realizare, starea este selectată din grupul constând din leucemie limfocitară acută (LLA), leucemie mieloidă acută (LMA), leucemie limfocitară cronică (LLC), limfom cu limfocite mici (LLM), sindrom mielodisplazic (SMD), boală mieloproliferativă (BMP), leucemie mieloidă cronică (LMC), mielom multiplu (MM), limfom non-Hodgkin (LNH), limfom cu celule de manta (LCM), limfom folicular (LF), macroglobulinemie Waldenstrom (MW), limfom cu celule T, limfom cu celule B, limfom difuz cu celule B mari (LDCBM), limfom limfoplasmocitar (LLP) și limfom de zonă marginală (LZM). În anumite exemple de realizare, starea este limfom non-Hodgkin. Într-un exemplu de realizare, LNH este limfom non-Hodgkin indolent (iLNH). Într-un alt exemplu de realizare, iLNH este iLNH refractar. Într-un alt exemplu de realizare, iLNH este iLNH non-FL. În alte exemple de realizare, starea este selectată din grupul constând din astm, artrită reumatoidă, scleroză multiplă și lupus. În unele dintre exemplele de realizare prezentate, subiectul este un om.

Fig. 1A și 1B prezintă exemple de difractograme de raze X pe pulbere (XRPD) ale Formei polimorfe 3.

Fig. 2A și 2B prezintă exemple de difractograme XRPD ale Formei polimorfe 7. Difractograma XRPD în Fig. 2B a fost obținută la 25°C și 53% umiditate relativă (UR).

Fig. 3A prezintă o diagramă exemplară a calorimetriei cu scanare diferențială (CSD) a Formei polimorfe 3.

Fig. 3B și 3C prezintă diagrame exemplare ale CSD și diagrame ale analizei termo-gravimetrice (ATG) a Formei polimorfe 3.

Fig. 4A o diagramă exemplară a CSD a Formei polimorfe 7.

Fig. 4B și 4C prezintă diagrame exemplare ale CSD și ATG ale Formei polimorfe 7.

Fig. 5 prezintă rezultatele diagramei sorbtiei dinamice a vaporilor (SDV) a (Fig. 5A) Formei polimorfe 3 și (Fig. 5B) Formei polimorfe 7.

Fig. 5C și 5D prezintă rezultatele unei diagrame SDV a Formei polimorfe 3 și Formei polimorfe 7, respectiv.

Fig. 6 prezintă o difractogramă XRPD a Formei polimorfe 3 înainte și după efectuarea măsurătorilor SDV.

Fig. 7 prezintă o comparație a vitezelor de dizolvare între Forma polimorfă 3 și sarea de mono-mesilat (mono-MSA) al unui compus cu formula I la pH 6,8.

Fig. 8 prezintă o diagramă ce rezumă rezultatele unui studiu FC privind forma sării de mono- și bis-MSA la câini care au fost pretratați fie cu pentagastrină sau famotidină (un acidosupresant).

Fig. 9 prezintă o difractogramă XRPD simulată a Formei polimorfe 3.

Fig. 10A prezintă o vedere a Formei polimorfe 3 din structura cristalină cu prezentarea schemei de numerotare utilizate.

Fig. 10B ilustrează interacțiunile de legare a hidrogenului din Forma polimorfă 3.

Fig. 11 ilustrează lanțurile infinite ale Formei polimorfe 3, mesilatului și moleculelor de apă vizualizate pe axa cristalografică *a*.

Fig. 12 ilustrează ambalarea Formei polimorfe 3 pe axa cristalografică *b*.

Fig. 13 prezintă un spectru RMN protonic exemplar al Formei polimorfe 3.

Fig. 14 prezintă un spectru RMN protonic exemplar al Formei polimorfe 7.

Exemplele care urmează sunt incluse pentru a ilustra exemplele de realizare ale descrierii și nu intenționează să limiteze domeniul de aplicare al invenției. Trebuie apreciat de specialiștii în domeniu că tehnicile descrise în prezentul document reprezintă tehnici care se aplică în practica invenției. Cei cu calificare în domeniu vor aprecia că, în lumina prezentei descrieri, în exemplele din prezentul document pot fi făcute modificări fără a se îndepărta scopul descrierii.

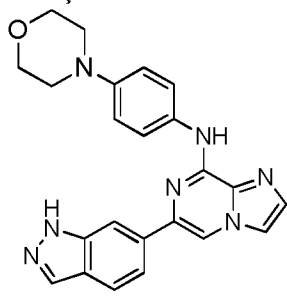
Cuvintele și expresiile care urmează, astfel cum sunt utilizate în prezenta descriere, în general, sunt destinate să aibă semnificațiile prezentate mai jos, cu excepția cazului în care contextul în care acestea sunt utilizate indică altfel.

Termenii utilizați la singular vor include și pluralul. Astfel cum este utilizat în prezentul document, „un” înseamnă unul sau mai mulți dacă nu este indicat altfel.

Utilizarea termenului „aproximativ” include și descrie valoarea sau parametrul per se. De exemplu, „aproximativ X” include și descrie „x” per se. În unele exemple de realizare, termenul „aproximativ”, atunci când este utilizat în asociere cu o măsurare, sau utilizat pentru a modifica o valoare, o unitate, o constantă sau o gamă de valori, se referă la variații de $\pm 10\%$. De exemplu, „aproximativ 2:8” în unele exemple de realizare include 1,8-2,2; 7,2-8,8.

Utilizarea termenului „adăugarea” nu limitează ordinea, procedeul sau modul în care materialele adăugate sunt combinate, dacă nu este indicat altfel. De exemplu, „adăugarea A la B” poate, de asemenea, descrie „adăugarea B la A”. În plus, „adăugarea A și B la C” poate descrie, de asemenea, diverse alte combinații, cum ar fi „adăugarea A la B și C”, „adăugarea A și C la B”, „adăugarea B la A și C”, „adăugarea B și C la A” și „adăugarea C la A și B”.

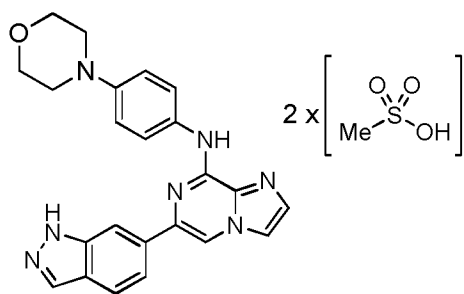
Invenția dezvăluie săruri acceptabile farmaceutic al compusului cu formula I:



sau la un hidrat al acestuia. În unele realizări, sarea acceptabilă farmaceutic al compusului cu formula I este o sare de mesilat, sau un hidrat al acestuia. Într-un exemplu de realizare, sarea acceptabilă farmaceutic al compusului cu formula I este o sare de bis-mesilat, sau un hidrat al acestuia.

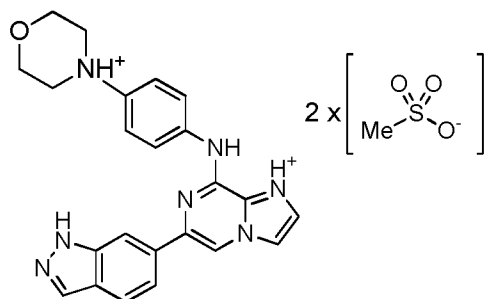
În unele exemple de realizare, invenția dezvăluie o sare bis-mesilat, sau un hidrat al acestuia, al unui compus cu formula I. Trebuie să se înțeleagă că „sarea de bis-mesilat” poate fi, de asemenea, denumită în prezentul document „sare de bis-MSA”. În anumite exemple de realizare, invenția dezvăluie hidrat a sării de bis-mesilat al unui compus cu formula I. Într-un alt exemplu de realizare, invenția dezvăluie un monohidrat a sării de bis-mesilat al unui compus cu formula I. Într-un alt exemplu de realizare, invenția dezvăluie un polimorf al oricărui din cele de mai sus. Într-un aspect de realizare, invenția dezvăluie Forma 3, care este un polimorf al unui monohidrat a sării de bis-mesilat al unui compus cu formula I. Într-un exemplu de realizare, invenția dezvăluie Forma 7, care este un polimorf al unui hidrat a sării de bis-mesilat al unui compus cu formula I.

Sarea de bis-mesilat poate fi prezentată în prezentul document în diverse moduri. De exemplu, într-un exemplu de realizare, o sare de bis-mesilat poate fi reprezentată prin formula IA:



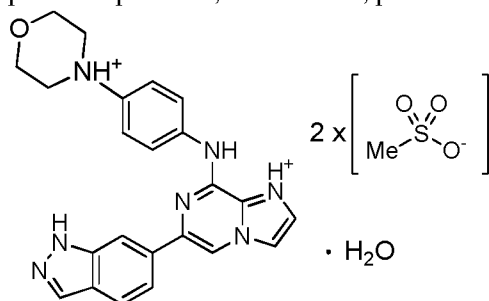
(IA).

Un specialist în domeniu va înțelege că, atunci când sarea de bis-mesilat al unui compus cu formula I este descrisă ca formula IA de mai sus, se are în vedere forma ionică (de exemplu, forma cationică al compusului cu formula I și forma anionică a acidului metan sulfonic). Fără a dori să fim legați de o teorie, într-un alt exemplu de realizare, o sare de bis-mesilat poate fi reprezentată prin formula IB:



(IB).

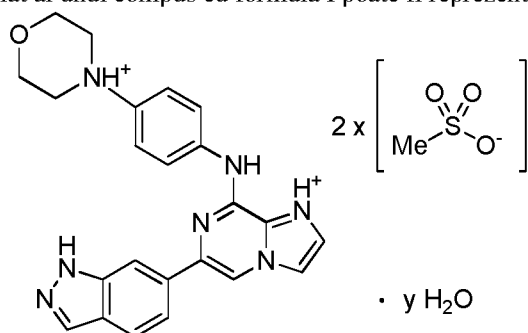
În unele exemple de realizare, sarea de bis-mesilat, astfel cum este ilustrat prin formula IA sau IB, poate fi un hidrat al acesteia. De exemplu, într-un exemplu de realizare, sarea de bis-mesilat, astfel cum este ilustrat prin formula IA sau IB, poate fi un monohidrat a sării de bis-mesilat. Fără a dori să fim legați de o teorie, un monohidrat a sării de bis-mesilat al unui compus cu formula, poate fi reprezentat, de asemenea, prin formula IC:



(IC).

Monohidratul sării de bis-mesilat al unui compus cu formula I are solubilitate sporită la un pH mai mare comparativ cu sarea de mono-mesilat al unui compus cu formula I. Se va înțelege că „sarea de mono-mesilat” poate fi, de asemenea, denumită în prezentul document „sare de mono-MSA”. Sarea de bis-mesilat al unui compus cu formula I în comparație cu sarea de mono-mesilat al unui compus cu formula I oferă biodisponibilitate sporită și capacitatea de a compensa efectul agenților de reducere în mediu acid pe profilul farmacocinetic (FC) al compusului cu formula I.

Fără a dori să fim legați de o teorie, în alte exemple de realizare, un hidrat a sării de bis-mesilat al unui compus cu formula I poate fi reprezentat prin formula ID:

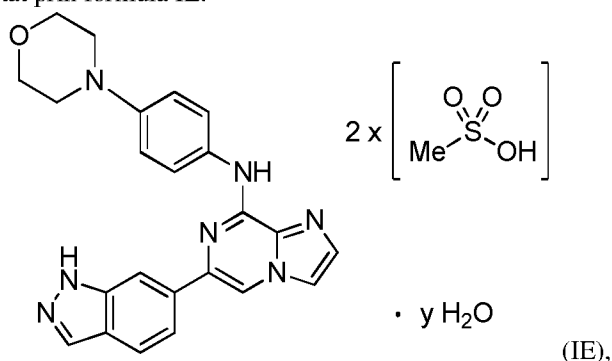


(ID),

în care y este cel puțin 0,5. În unele exemple de realizare, y este cel puțin 1, cel puțin 1,5, cel puțin 2, cel puțin 2,5, cel puțin 3, sau cel puțin 4, sau între 0,5 și 5, între 0,5 și 4, între 0,5 și 2, între 0,5 și 1,5, sau

aproximativ 0,5, aproximativ 1, aproximativ 1,5, aproximativ 2, aproximativ 3 sau aproximativ 4. În unele exemple de realizare, y este un număr întreg. De exemplu, atunci când y este 2, compusul cu formula ID este un bis-hidrat a sării de bis-mesilat. Astfel, variabila „ y ” din formula ID reprezintă variabilitatea conținutului de apă în hidratul sării de bis-mesilat.

- 5 Fără a dori să fim legați de o teorie, într-o altă variație, hidratul sării de bis-mesilat poate fi reprezentat prin formula IE:



- 10 în care y este cel puțin 0.5. În unele exemple de realizare, y este de cel puțin 1, cel puțin 1,5, cel puțin 2, cel puțin 2,5, cel puțin 3, sau cel puțin 4, sau între 0,5 și 5, între 0,5 și 4, între 0,5 și 2, între 0,5 și 1,5, sau aproximativ 0,5, aproximativ 1, aproximativ 1,5, aproximativ 2, aproximativ 3 sau aproximativ 4. În unele exemple de realizare, y este un număr întreg. De exemplu, atunci când y este 2, compusul cu formula IE este un bis-hidrat a sării de bis-mesilat. În alte exemple de realizare, y este un non-întreg.

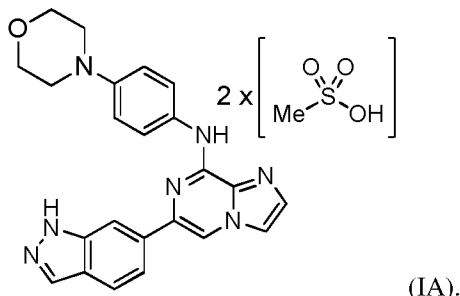
În alte exemple de realizare, un hidrat al unei sări de bis-mesilat al unui compus cu formula I poate avea diferite cantități de apă.

- 15 În prezentul document sunt dezvăluiți polimorfi ai unei sări de mesilat al unui compus cu formula I, sau al unui hidrat al acestuia. În anumite realizări, invenția dezvăluie în continuare polimorfi ai unei sări de bis-mesilat al unui compus cu formula I, sau ai unui hidrat al acestuia. În anumite exemple de realizare, invenția dezvăluie în continuare polimorfi ai unui monohidrat a sării de bis-mesilat al unui compus cu formula I. Într-o realizare, invenția dezvăluie un polimorf al unui compus cu formula IA sau IB, sau un hidrat al acestuia. Într-un alt aspect, invenția dezvăluie un polimorf al unui compus cu formula IC, ID sau IE. Polimorfii descriși în prezentul document pot fi caracterizați printr-o varietate de date ale analizelor în fază solidă, inclusiv, de exemplu, prin difractograma de raze X pe pulberi (XRPD), calorimetria cu scanare diferențială (CSD) și analiza termo-gravimetrică (ATG).

Forma Polimorfă 3

- 25 Utilizarea terapeutică și comercializarea unei sări de bis-mesilat al unui compus cu formula I, sau al unui hidrat al acestuia (de exemplu, un compus cu formula IA sau IB, sau un hidrat al acestuia, sau un compus cu formula IC sau ID) implică dezvoltarea unui compus biodisponibil și stabil. După cum un specialist în domeniu va aprecia, variațiile în structura cristalină a unei substanțe medicamentoase farmaceutice pot afecta viteza de dizolvare (ceea ce poate afecta biodisponibilitatea etc.), gradul de tehnicitate (de exemplu, ușurința manipulării, capacitatea de a prepara în mod constant doze de rezistență cunoscută) și stabilitatea (de exemplu, stabilitatea termică, durata valabilității, etc.) unui produs medicamentos farmaceutic, mai ales atunci când este formulat într-o formă medicamentoasă orală solidă.

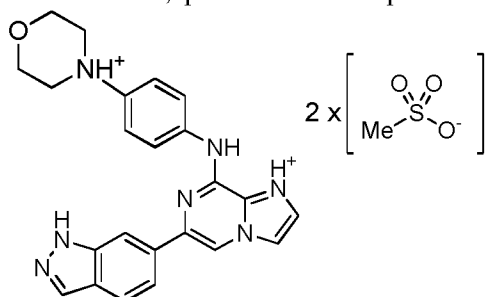
- 30 În primul aspect, invenția se referă la Forma polimorfă 3, care este un polimorf al unui monohidrat a sării de bis-mesilat al unui compus cu formula I și care este caracterizat prin difractograma de raze X care este definită în revendicarea 1. În unele exemple de realizare, Forma 3 este cristalină. Astfel, în anumite realizări, polimorful este un polimorf al unui monohidrat al unui compus cu formula IA:



- 40 În unele exemple de realizare, Forma polimorfă 3 este o formă cristalină al unui monohidrat a sării de bis-mesilat cu formula IA. Un specialist în domeniu va înțelege că, atunci când sarea de bis-

mesilat este descrisă ca formula IA sus, forma ionică (de exemplu, forma cationică al compusului cu formula I și forma anionică a acidului metan sulfonic) se are în vedere.

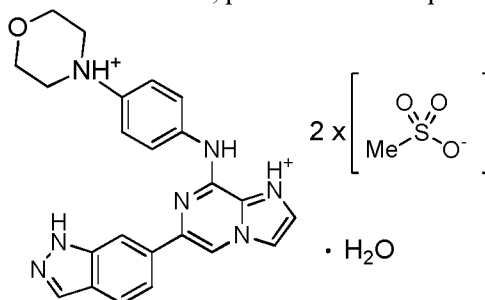
În alte realizări, polimorful este un polimorf al unui monohidrat al unui compus cu formula IB:



(IB).

- 5 În unele exemple de realizare, Forma polimorfă 3 este forma cristalină al unui monohidrat a sării de bis-mesilat cu formula IB.

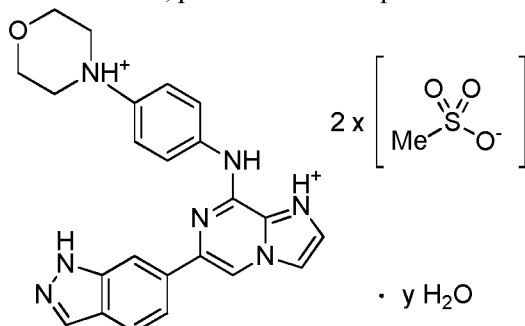
În anumite realizări, polimorful este un polimorf al unui compus cu formula IC:



(IC).

- 10 În unele exemple de realizare, Forma polimorfă 3 este o formă cristalină al unui monohidrat a sării de bis-mesilat al unui compus cu formula I.

În alte realizări, polimorful este un polimorf al unui compus cu formula ID:

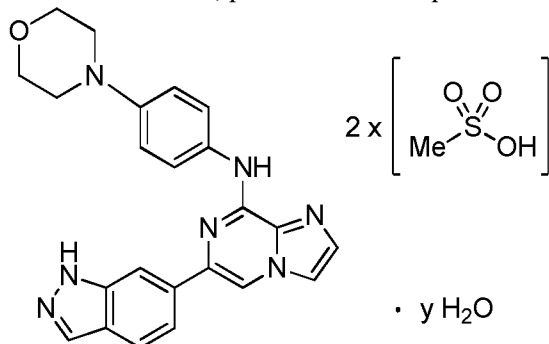


(ID),

în care y este 1 pentru un monohidrat a sării de bis-mesilat.

- 15 În unele exemple de realizare, Forma polimorfă 3 este o formă cristalină al unui monohidrat a sării de bis-mesilat cu formula ID.

În încă alte realizări, polimorful este un polimorf al unui compus cu formula IE



(IE),

în care y este 1 pentru un monohidrat a sării de bis-mesilat.

- 20 În unele exemple de realizare, Forma polimorfă 3 este o formă cristalină al unui monohidrat a sării de bis-mesilat cu formula IE. În prezenta descriere, se înțelege că referirea la „Forma polimorfă 3”, „Forma 3”, „Forma III”, „sare de bis-MSA din Forma polimorfă 3”, sau „sare de bis-MSA din Forma 3” se referă la Forma polimorfă 3, care este un polimorf al unui monohidrat a sării de bis-mesilat al

În unele exemple de realizare, Forma polimorfă 3 este caracterizată prin sau are o difractogramă de raze X (XRPD) după cum se arată în Fig. 1A sau 1B. Trebuie să se înțeleagă, totuși, că intensitățile relative și determinările picurilor formelor polimorfe descrise în figuri pot varia în funcție de un număr de factori, inclusiv pregătirea probei, montarea, precum și instrumentul și procedura de analiză și setările utilizate pentru a obține spectrul. Ca atare, maximul observat în figurile și determinările enumerate în prezentul document (inclusiv în Fig. 1A și 1B pentru Forma polimorfă 3) sunt intenționate să cuprindă variații de plus sau minus 0,2 grade 2Θ .

În unele exemple de realizare, Forma polimorfă 3 este caracterizată prin sau are o diagramă CSD după cum se arată în mod substanțial în Fig. **3A**, **3B** sau **3C**.

În anumite exemple de realizare, Forma polimorfă 3 poate avea, de asemenea, una sau mai multe, două sau mai multe, trei sau mai multe, patru sau mai multe, cinci sau mai multe sau toate dintre următoarele proprietăți: (i) - (vi):

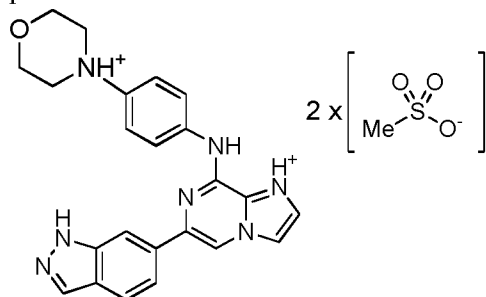
- (i) o celulă unitară astfel cum este determinată prin cristalografia cu raze X cu următoarele dimensiuni: $a = 8,7831$ (6) Å; $b = 11,8484$ (8) Å; $c = 14,2485$ (10) Å; $\alpha = 98,108$ (6)°; $\beta = 100,955$ (6)°; și $\Gamma = 98,861$ (6)°;
- (ii) un sistem de cristal triclinic;
- (iii) o grupare spațială $P-1$;
- (iv) un volum de $1416,05$ (17) Å³;
- (v) o valoare Z de 2; și
- (vi) o densitate de $1,458$ Mg/m³.

De asemenea este dezvăluită în continuare Forma polimorfă 7, care este un polimorf al unui hidrat a sării de bis-mesilat un compus cu formula I. În unele exemple de realizare, invenția se referă la Forma polimorfă 7, care este un polimorf al unui hidrat al unei compus cu formula IA:



Un specialist în domeniu va înțelege că, atunci când sarea de bis-mesilat este descrisă ca formula IA de mai sus, se are în vedere forma ionică (de exemplu, forma cationică al compusului cu formula I și forma anionică a acidului metan sulfonic).

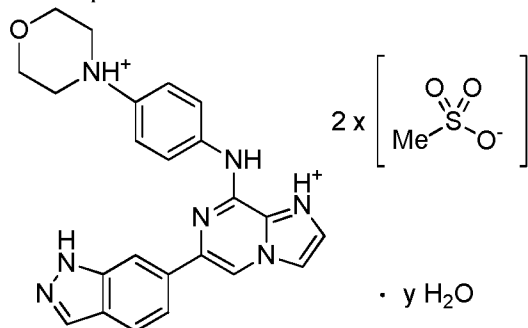
În alte exemple de realizare, idescrie în continuare Forma polimorfă 7, care este un polimorf al unui compus cu formula IB:



(IB).

În unele exemple de realizare, Forma polimorfă 7 este un hidrat variabil al unei sări de bis-mesilat al unui compus cu formula I. Un hidrat variabil poate avea conținut de apă variabil. De exemplu, într-un exemplu de realizare, Forma polimorfă 7 este un polimorf al unei sări de bis-mesilat având între 1,8% și 10% de apă. Diferiți factori pot afecta conținutul de apă al Formei polimorfe 7, inclusiv, de exemplu, condițiile de umiditate relativă cu care Forma polimorfă 7 este caracterizată.

În unele exemple de realizare, Forma polimorfă 7 este un polimorf al unui hidrat a sării de bis-mesilat care conține cel puțin două molecule de apă. Într-un exemplu de realizare, Forma polimorfă 7 poate fi descrisă prin formula ID:

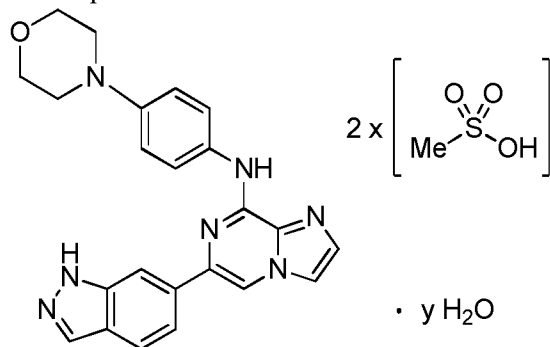


(ID),

în care y este cel puțin 0,5.

În unele exemple de realizare, y este cel puțin 1, cel puțin 1,5, cel puțin 2, cel puțin 2,5, cel puțin 3, sau cel puțin 4, sau între 0,5 și 5, între 0,5 și 4, între 0,5 și 2, între 0,5 și 1,5, sau aproximativ 0,5, aproximativ 1, aproximativ 1,5, aproximativ 2, aproximativ 3 sau aproximativ 4. În unele exemple de realizare, y este un număr întreg. De exemplu, atunci când y este 2, compusul cu formula ID este un bis-hidrat a sării de bis-mesilat. În alte exemple de realizare, y este un non-întreg.

În unele exemple de realizare, Forma polimorfă 7 este un polimorf al unui hidrat a sării de bis-mesilat care conține cel puțin două molecule de apă. Într-un exemplu de realizare, Forma polimorfă 7 poate fi descrisă prin formula IE:



(IE),

în care y este cel puțin 0,5.

În unele exemple de realizare, y este de cel puțin 1, cel puțin 1,5, cel puțin 2, cel puțin 2,5, cel puțin 3, sau cel puțin 4, sau între 0,5 și 5, între 0,5 și 4, între 0,5 și 2, între 0,5 și 1,5, sau aproximativ 0,5, aproximativ 1, aproximativ 1,5, aproximativ 2, aproximativ 3 sau aproximativ 4. În unele exemple de realizare, y este un număr întreg. De exemplu, atunci când y este 2, compusul cu formula IE este un bis-hidrat a sării de bis-mesilat. În alte exemple de realizare, y este un non-întreg.

De-a lungul descrierii se înțelege că referirea la „Forma polimorfă 7”, „Forma 7”, „Forma VII”, „sare de bis-MSA din Forma polimorfă 7”, sau „sare de bis-MSA din Forma 7” se referă la Forma polimorfă 7, care este un polimorf al unui hidrat a sării de bis-mesilat al unui compus cu formula I. Astfel cum s-a discutat mai sus, o sare de bis-mesilat poate fi descrisă în diferite moduri, inclusiv ca un compus cu formula IA sau IB. În plus, o sare de bis-mesilat având un conținut de apă variabil poate fi descrisă prin formula ID.

În unele exemple de realizare, Forma polimorfă 7 este caracterizată prin sau are o difractogramă de raze X (XRD) care conține 2 Θ -reflexii ($\pm 0,2$ grade) la 4,9 și 9,8, și 2 Θ -reflexii ($\pm 0,4$ grade) la 26,7. În anumite exemple de realizare, Forma polimorfă 7 este caracterizată prin sau are o difractogramă de raze X (XRPD) care conține 2 Θ -reflexii ($\pm 0,2$ grade) la 4,9 și 9,8, și 2 Θ -reflexii ($\pm 0,3$ grade) la 26,7. În anumite exemple de realizare, Forma polimorfă 7 este caracterizată prin sau are o difractogramă de raze X (XRPD) care conține 2 Θ -reflexii ($\pm 0,2$ grade): 4,9, 9,8 și 26,7.

În unele exemple de realizare, Forma polimorfă 7 este caracterizată prin sau are o difractogramă de raze X (XRPD) care conține cel puțin una sau mai multe; sau cel puțin două sau mai multe dintre 2 Θ -reflexii la 4,9 ($\pm 0,2$ grade), 9,8 ($\pm 0,2$ grade) și 26,7 ($\pm 0,4$ grade). În unele exemple de realizare, Forma polimorfă 7 este caracterizată prin sau are o difractogramă de raze X (XRPD) care conține cel puțin una sau mai multe; sau cel puțin două sau mai multe dintre 2 Θ -reflexii la 4,9 (0,2 grade), 9,8 (0,2 grade) și 26,7 (0,3 grade). În anumite exemple de realizare, Forma polimorfă 7 este caracterizată prin sau are o difractogramă de raze X (XRPD) care conține cel puțin una sau mai multe; sau cel puțin două sau mai multe dintre 2 Θ -reflexii ($\pm 0,2$ grade): 4,9, 9,8 și 26,7.

În alte exemple de realizare, Forma polimorfă 7 este caracterizată prin sau are o difractogramă de raze X care conține 2 Θ -reflexii ($\pm 0,2$ grade): 15,0 și 18,0. În unele exemple de realizare, Forma polimorfă 7 este caracterizată prin sau are o difractogramă de raze X care conține 2 Θ -reflexii ($\pm 0,2$ grade) la 4,9, 9,8, 15,0 și 18,0, precum și 2 Θ -reflexii ($\pm 0,4$ grade) la 26,7. În unele exemple de realizare, Forma polimorfă 7 este caracterizată prin sau are 2 Θ raze X cuprinzând 2 Θ -reflexii ($\pm 0,2$ grade) la 4,9, 9,8, 15,0 și 18,0, precum și 2 Θ -reflexii ($\pm 0,3$ grade) la 26,7. În unele exemple de realizare, Forma polimorfă 7 este caracterizată prin sau are o difractogramă de raze X care conține 2 Θ -reflexii ($\pm 0,2$ grade) la 4,9, 9,8, 15,0, 18,0 și 26,7.

În alte exemple de realizare, Forma polimorfă 7 este caracterizată prin sau are o difractogramă de raze X (XRPD) care conține cel puțin trei sau mai multe; cel puțin patru sau mai multe; sau fiecare dintre 2 Θ -reflexiile la 4,9 (0,2 grade), 9,8 (0,2 grade), 15,0 (0,2 grade), 18,0 (0,2 grade) și 26,7 ($\pm 0,4$ grade). În unele exemple de realizare, Forma polimorfă 7 este caracterizată prin sau are o difractogramă de raze X (XRPD) care conține cel puțin trei sau mai multe; cel puțin patru sau mai multe; sau fiecare dintre 2 Θ -reflexiile la 4,9 (0,2 grade), 9,8 ($\pm 0,2$ grade), 15,0 ($\pm 0,2$ grade), 18,0 ($\pm 0,2$ grade) și 26,7 ($\pm 0,3$ grade). În unele exemple de realizare, Forma polimorfă 7 este caracterizată prin sau are o difractogramă de raze X (XRPD) care conține cel puțin trei sau mai multe; cel puțin patru sau mai multe; sau fiecare dintre 2 Θ -reflexiile ($\pm 0,2$ grade) la 4,9, 9,8, 15,0, 18,0 și 26,7.

Când se descriu 2 Θ -reflexiile în difractograma de raze X (de exemplu, din Forma 7), trebuie să se înțeleagă că $\pm 0,2$ grade, $\pm 0,3$ grade și $\pm 0,4$ grade pot fi, de asemenea, exprimate ca „plus sau minus 0,2 grade 2 Θ ”, „plus sau minus 0,3 grade 2 Θ ” și „plus sau minus 0,4 grade 2 Θ ”, respectiv.

În unele exemple de realizare, Forma polimorfă 7 este, de asemenea, caracterizată prin sau are o difractogramă XRPD după cum se arată în mod substanțial în Fig. 2C sau 2D. Trebuie să se înțeleagă, totuși, că intensitățile relative și determinările picurilor formelor polimorfe descrise în figuri pot varia în funcție de un număr de factori, inclusiv pregătirea probei, montarea, precum și instrumentul și procedura de analiză și setările utilizate pentru a obține spectrul. Ca atare, picul observat în figurile și determinările listate în prezentul document (inclusiv în Fig. 2A și 2B pentru Forma polimorfă 7) intenționează să cuprindă variații de plus sau minus 0,2 grade 2 Θ . Mai mult, în anumite cazuri, difractograma XRPD a Formei polimorfe 7 poate fi dependentă de umiditate sau varia în funcție de umiditatea relativă la care Formă 7 este caracterizată. De exemplu, XRPD în Fig. 2B a fost obținută la 25°C și 53% umiditate relativă (UR).

În unele exemple de realizare, Forma polimorfă 7 este prezentată ca un compus intermediar în obținerea Formei polimorfe 3. În unele exemple de realizare, Forma polimorfă 7 este prezentată într-un amestec de reacție care conține Forma polimorfă 3. În unele procedee de obținere a Formei polimorfe 3 dintr-un compus cu formula I (care poate fi menționată, de asemenea, ca baza liberă cu formula I), Forma 7 este un intermediar în calea de reacție.

Forma cristalină

Termenul „cristalină” se referă la o fază solidă în care materialul are o structură internă de ordin obișnuit la nivel molecular și dă o difractogramă de raze X distinctivă cu picuri definite. Astfel de materiale, în cazul în care sunt încălzite suficient vor prezenta de asemenea proprietățile unui lichid, dar

schimbarea de la solid la lichid este caracterizată printr-o schimbare de fază, tipic de ordinul întâi (punct de topire).

De exemplu, într-un exemplu de realizare, Forma polimorfă 3 este substanțial cristalină. În unele exemple de realizare, un compus care este substanțial cristalin (de exemplu, Forma polimorfă 3) are mai mult de 50%; sau mai mult de 55%; sau mai mult de 60%; sau mai mult de 65%; sau mai mult de 70%; sau mai mult de 75%; sau mai mult de 80%; sau mai mult de 85%; sau mai mult de 90%; sau mai mult de 95%, sau mai mult de 99% din compusul prezent într-o compoziție în formă cristalină. În alte exemple de realizare, un compus care este substanțial cristalin (de exemplu, Forma polimorfă 3) este cel mult aproximativ 20% sau cel mult aproximativ 10%, sau cel mult aproximativ 5%, sau cel mult aproximativ 2% în formă amorfă. În alte exemple de realizare, un compus care este substanțial cristalin (de exemplu, Forma polimorfă 3) este cel mult aproximativ 20% sau cel mult aproximativ 10%, sau cel mult aproximativ 5%, sau cel mult aproximativ 2% în formă necristalină.

Bioechivalenții polimorfilor

De asemenea, în prezentul document sunt dezvăluiți polimorfi care sunt bioechivalenți cu Forma polimorfă 3. De asemenea, în prezentul document sunt dezvăluiți polimorfi care sunt bioechivalenți cu Forma polimorfă 7. În anumite exemple de realizare, bioechivalența dintre doi polimorfi se referă la polimorfi care au biodisponibilitate substanțial similară, eficacitate substanțial similară, profiluri de siguranță substanțial similare, sau o combinație a acestora. În încă alte exemple de realizare, bioechivalența se referă la polimorfi care prezintă profiluri ale farmacocineticii (FC) sau efecte terapeutice substanțial similare. Bioechivalența poate fi demonstrată prin mai multe metode *in vivo* și *in vitro*. Aceste metode pot include, de exemplu, studiile clinice și *in vitro* de farmacocinetică, farmacodinamică. În unele exemple de realizare, bioechivalența poate fi demonstrată prin orice măsuri farmacocinetice adecvate sau o combinație de măsuri farmacocinetice cunoscute în domeniu, inclusiv doza de saturare, doza prestabilită, concentrația medicamentului prestabilită sau inițială, timpul de înjumătățire, viteza de eliminare, aria de sub curbă (ASC), clearance-ul, concentrația maximă în sânge sau plasmă (C_{max}), concentrația maximă în timp (T_{max}), biodisponibilitatea și potența. În unele exemple de realizare, bioechivalența este atinsă cu cantități de doze similare. În exemple de realizare alternative, bioechivalența este atinsă cu diferite cantități de doze.

Procedee de obținere a Formei polimorfe 3

În unele exemple de realizare, Forma polimorfă 3 descrisă în prezentul document este obținută prin convertirea Formei 7 în Forma 3. Transformarea Formei 7 în Forma 3 poate fi facilitată prin adăugarea unei cantități de „germeni” de Forma polimorfă 3 la Forma 7. În unele exemple de realizare, procedeele de obținere a Formei 3 necesită formarea Formei polimorfe 7 ca un compus intermediar.

În unele aspecte, invenția se referă la un procedeu de obținere a Formei polimorfe 3, care este un polimorf al unui monohidrat a sării de bis-mesilat al unui compus cu formula I, care include:

adăugarea germenilor de Forma polimorfă 3 și cel puțin al unui solvent la Forma polimorfă 7 (care este un polimorf al unui hidrat a sării de bis-mesilat al unui compus cu formula I) pentru a forma un amestec; și

obținerea Formei polimorfe 3 în amestec.

În anumite exemple de realizare, procedeul mai include izolarea Formei polimorfe 3 din amestec.

În unele aspecte, invenția se referă la un procedeu de obținere a unei cantități la scară industrială de Forma polimorfă 3, care este un polimorf al unui monohidrat a sării de bis-mesilat al unui compus cu formula I, care include adăugarea unei cantități de germeni de Forma polimorfă 3 și cel puțin al unui solvent la Forma polimorfă 7 (care este un polimorf al unui hidrat a sării de bis-mesilat al unui compus cu formula I) pentru a forma un amestec; și izolarea Formei polimorfe 3.

În unele exemple de realizare a procedeele prezentate mai sus, cantitatea de germeni este o cantitate suficientă pentru a iniția formarea germenilor. În unele exemple de realizare, cantitatea de germeni este o cantitate care reduce timpul necesar pentru a converti Forma 7 în Forma 3 comparativ cu Transformarea fără materialul de germeni. În unele exemple de realizare, adăugarea unei cantități de germeni de Forma 3 reduce timpul de conversie a Formei 7 în Forma 3 cu aproximativ 10% până la aproximativ 20%; aproximativ 20% până la aproximativ 50%; aproximativ 30% până la aproximativ 60%; aproximativ 40% până la aproximativ 75%; sau aproximativ 50% până la aproximativ 80%, comparativ cu timpul de conversie fără adăugarea germenilor de Forma 3. În unele exemple de realizare, adăugarea unei cantități de germeni de Forma 3 reduce timpul de conversie a Formei 7 în Forma 3 cu cel puțin aproximativ 10%; cel puțin aproximativ 25%; cel puțin aproximativ 40%; cel puțin aproximativ 50%; cel puțin aproximativ 60%; cel puțin aproximativ 75%; sau cel puțin aproximativ 80%, comparativ cu timpul de conversie fără adăugarea germenilor de Forma 3.

În unele exemple de realizare, procedeele prevăd adăugarea unei cantități de germeni de Forma polimorfă 3 la Forma 7. Cantitatea de germeni de Forma 3 este substanțial mai mică decât cantitatea de Forma 7 care urmează să fie transformată și este substanțial mai mică decât cantitatea de Forma 3 obținută prin procedeele descrise în prezentul document. În unele exemple de realizare, cantitatea de

germeni de Forma 3 adăugate la Forma polimorfă 7 este între 0,01% molar și 5% molare. În unele exemple de realizare, cantitatea de germeni de Forma 3 adăugate la Forma polimorfă 7 este între 0,01% molar și 3% molare de Forma polimorfă 7. În unele exemple de realizare, cantitatea de germeni de Forma 3 adăugate la Forma polimorfă 7 este între 0,01% molar și 2% molare de Forma polimorfă 7. În unele
 5 exemple de realizare, cantitatea de germeni de Forma 3 adăugate la Forma polimorfă 7 este între 0,01% molar și 1% molar de Forma polimorfă 7. În unele exemple de realizare, cantitatea de germeni de Forma 3 adăugate la Forma polimorfă 7 este între 0,1% molar și 2% molare de Forma polimorfă 7. În unele exemple de realizare, cantitatea de germeni de Forma 3 adăugate la Forma polimorfă 7 este între 0,1% molar și 1% molar de Forma polimorfă 7. În unele exemple de realizare, cantitatea de germeni de Forma
 10 3 adăugate la Forma polimorfă 7 este de aproximativ 1% molar de Forma polimorfă 7.

În unele exemple de realizare, cantitatea de germeni de Forma 3 adăugate la Forma polimorfă 7 este între 0,001 și 0,1 procente de masă de Forma polimorfă 7. În unele exemple de realizare, cantitatea de germeni de Forma 3 adăugate la Forma polimorfă 7 este între 0,01 și 0,1 procente de masă de Forma polimorfă 7. În unele exemple de realizare, cantitatea de germeni de Forma 3 adăugate la Forma
 15 polimorfă 7 este între 0,01 și 0,08 procente de masă de Forma polimorfă 7. În unele exemple de realizare, cantitatea de germeni de Forma 3 adăugate la Forma polimorfă 7 este aproximativ 0,015 procente de masă de Forma polimorfă 7.

Intr-un exemplu de realizare, totuși, una sau mai multe dintre etapele procedurii de obținere a Formei polimorfe 3 din Forma 7 pot fi omise sau ordinea etapelor poate fi variată. De exemplu, în
 20 exemple de realizare alternative, procedeele de obținere a Formei polimorfe 3 nu necesită adăugarea germenilor de Forma 3 la Forma 7. În unele exemple de realizare, procedeul include etapele de încălzire și răcire a amestecului. În unele exemple de realizare, Forma polimorfă 7 nu este izolată din amestecul de reacție, dar generată *in situ* și transformată în
 Forma 3.

În unele exemple de realizare, Forma 3, inclusiv germenii aceștia, este obținută prin procedee
 25 alternative, de exemplu, procedeul descris în Exemplul 11. În unele exemple de realizare, procedeul de obținere a Formei polimorfe 3 nu include adăugarea germenilor de
 Forma 3.

În unele exemple de realizare, o cantitate la scară industrială de Forma polimorfă 3 este mai mare
 30 de 1 kg, 5 kg, 10 kg, 20 kg, 50 kg, 100 kg, 200 kg sau 500 kg. În unele exemple de realizare, o cantitate la scară industrială de Forma polimorfă 3 este între 1 kg și 500 kg. În unele exemple de realizare, o cantitate la scară industrială de Forma polimorfă 3 este între 10 kg și 300 kg. În unele exemple de realizare, o cantitate la scară industrială de Forma polimorfă 3 este între 50 kg și 500 kg.

În unele exemple de realizare, amestecul este încălzit la reflux. În unele exemple de realizare,
 35 amestecul este încălzit la o temperatură între aproximativ 40°C și aproximativ 65°C. În unele exemple de realizare, amestecul este încălzit la o temperatură între aproximativ 45°C și aproximativ 65°C. În unele exemple de realizare, amestecul este încălzit la o temperatură de aproximativ 55°C.

În unele exemple de realizare, amestecul poate fi agitat. În unele exemple de realizare, amestecul
 40 este agitat pentru a facilita formarea produsului de Forma 3. În unele exemple de realizare, agitarea crește dispersia componentelor într-un amestec. Componentele bine-dispersate într-un amestec previn concentrațiile ridicate ale anumitor materiale care se acumulează într-o porțiune a amestecului de reacție. De exemplu, fără agitare, la adăugarea unui solvent la o soluție pentru a precipita un material solid, concentrația mai mare de acetonă se poate acumula într-o porțiune a soluției provocând precipitarea
 45 solidelor într-un mod neuniform. O formă cleioasă a solidului sau un solid cu alt caracter nedorit poate fi drept rezultat. Agitarea soluției în timpul adăugării solventului, cu toate acestea, poate ajuta la prevenirea distribuției neuniforme a solventului adăugat și la prevenirea formelor nedorite de solid precipitat. Viteza de agitare poate fi descrisă în termeni de rotații pe minut (rpm). În unele exemple de realizare, agitarea este mai mare de aproximativ 200 rpm, aproximativ 150 rpm, aproximativ 100 rpm sau aproximativ 50 rpm. În unele exemple de realizare, agitarea este între aproximativ 150 până la aproximativ 250 rpm,
 50 aproximativ 100 până la 200 rpm, 50 până la 150 rpm. Agitarea este deosebit de importantă în amestecurile eterogene (de exemplu, suspensie). Viteza de agitare poate varia în funcție de scara volumului de reacție cu volume de reacție mai mici având rpm mai mari decât volumele de reacție mai mari. De exemplu, viteza de agitare maximă într-o unitate de producere poate ajunge la aproximativ 100 până la aproximativ 150 rpm. Viteza de agitare maximă în setarea de laborator poate ajunge la peste
 55 aproximativ 200 rpm. În unele metode agitarea este între aproximativ 30 până la aproximativ 60 rpm.

În unele exemple de realizare a procedurilor, este format un amestec. În unele exemple de
 realizare, amestecul este o soluție omogenă. În alte exemple de realizare, amestecul este eterogen, în care
 60 amestecul conține mai mult de o fază, de exemplu o fază solidă și o fază lichidă. În unele exemple de realizare, amestecul este o suspensie. În unele exemple de realizare, o parte a conținutului unui amestec poate suferi schimbări de fază în timp. De exemplu, un amestec soluție omogenă poate forma solide în timp și să devină un amestec eterogen, în care amestecul conține o fază solidă și o fază lichidă. Alternativ,

un amestec eterogen poate deveni un amestec soluție omogenă, de exemplu atunci când un material solid se dizolvă într-un solvent. În unele exemple de realizare, schimbarea fazei are loc la un eveniment al reacției. De exemplu, un amestec soluție omogenă poate, la un fenomen de reacție, să devină un amestec eterogen, și vice-versa. Evenimentul reacției poate fi o schimbare în condițiile amestecului de reacție, de exemplu, răcirea sau încălzirea, adăugarea unui anumit solvent, adăugarea unui solid sau evaporarea.

În unele aspecte, invenția se referă la un procedeu de obținere a Formei polimorfe 3, care este un polimorf al unui monohidrat a sării de bis-mesilat al unui compus cu formula I, care include:

adăugarea unui compus cu formula I la acidul metan sulfonic pentru a produce o sare de bis-mesilat al compusului cu formula I; și

adăugarea germenilor de Forma polimorfă 3 la sarea de bis-mesilat pentru a converti sarea de bis-mesilat în Forma polimorfă 3.

În anumite exemple de realizare, procedeul mai include izolarea Formei polimorfe 3 obținute.

În alte aspecte, invenția se referă la un procedeu de obținere a Formei polimorfe 3 prin adăugarea bazei libere al unui compus cu formula I la acidul metan sulfonic pentru a forma sarea de bis-mesilat. Sarea de bis-mesilat se adăugă la o cantitate de germeni de Forma polimorfă 3 pentru a converti sarea de bis-mesilat în Forma 3.

În anumite exemple de realizare a procedeelor descrise mai sus, sarea de bis-mesilat este Forma polimorfă 7, care este izolată, apoi utilizată în continuare pentru a obține Forma 3. În alte exemple de realizare, sarea de bis-mesilat este Forma 7, și nu este izolată din amestecul de reacție. Cantitatea de germeni de Forma 3 este substanțial mai mică decât cantitatea de bază liberă utilizată în procedeu pentru a obține Forma 3, și este de asemenea substanțial mai mică decât cantitatea de Forma 3 obținută prin procedeele descrise în prezentul document. În unele exemple de realizare, cantitatea de germeni de Forma 3 adăugate la sarea de bis-mesilat este între 0,01% molar și 5% molar; între 0,01% molar și 3% molar; între 0,01% molar și 2% molar; între 0,01% molar și 1% molar; între 0,1% molar și 2% molar; sau între 0,1% molar și 1% molar; aproximativ 1% molar de bază liberă.

În unele exemple de realizare, cantitatea de germeni de Forma 3 adăugate la sarea de bis-mesilat este între 0,001 și 0,1 procente de masă; între 0,01 și 0,1 procente de masă; sau între 0,01 și 0,08 procente de masă; sau aproximativ 0,015 procente de masă de bază liberă.

În unele exemple de realizare, cantitatea de acid metan sulfonic este cuprinsă între aproximativ 2,0 și aproximativ 2,5 echivalenți molari; între aproximativ 2,0 și aproximativ 2,4 echivalenți molari; între aproximativ 2,0 și aproximativ 2,2 echivalenți molari; între aproximativ 2,0 și aproximativ 2,1 echivalenți molari; între aproximativ 2,0 și aproximativ 2,05 echivalenți molari; sau aproximativ 2,05 echivalenți molari în raport cu un echivalent molar al compusului cu formula I.

În practica oricărui din procedeele descrise în prezentul document, în unele exemple de realizare, cel puțin un solvent se adaugă la amestec. Exemplele nelimitative de solvenți includ metanol, etanol, izopropanol, acetat de etil, acetat de izopropil, acetonă, tetrahidrofuran, toluen, eter metil-t-butilic, acetonitril, heptan, hexan, apă, metiletilcetonă, diclormetan, 2-metil-tetrahidrofuran și metilizobutilcetonă. În exemple de realizare preferate, solventul este acetonă. În alte exemple de realizare, solvenții sunt acetonă și apă. În unele exemple de realizare, cel puțin unul din solvenți este un solvent organic. În unele exemple de realizare, cel puțin unul din solvenți este un solvent organic, care conține suplimentar apă. Exemplele nelimitative de solvenți organici includ metanol, etanol, izopropanol, acetat de etil, acetat de izopropil, acetonă, tetrahidrofuran, toluen, eter metil-t-butilic, acetonitril, heptan, hexan, metiletilcetonă, diclormetan, 2-metil-tetrahidrofuran și metilizobutilcetonă. În unele exemple de realizare, cel puțin unul din solvenți mai conține un solvent protic. Exemplele nelimitative de solvent protic includ apă, metanol, etanol, izopropanol, propanol și butanol. În unele exemple de realizare, cel puțin unul din solvenți este acetonă, conținând suplimentar apă.

În unele exemple de realizare, cel puțin unul din solvenți este un solvent organic și apă. În unele exemple de realizare, concentrația apei în amestecul de solvent organic/apă este de la aproximativ 1% până la aproximativ 7,5%; de la aproximativ 2% până la aproximativ 5%; de la aproximativ 4% până la aproximativ 6%; sau este de aproximativ 5%.

În unele exemple de realizare, cel puțin unul din solvenți este acetonă și apă, în care concentrația apei în amestecul de solvent acetonă/apă este de aproximativ 1% până la aproximativ 7,0%; aproximativ 2% până la aproximativ 5%; aproximativ 4% până la aproximativ 6%; sau aproximativ 5%.

În unele exemple de realizare, raportul dintre apă și acetonă este de aproximativ 1:15 până la aproximativ 1:40; aproximativ 1:18 până la aproximativ 1:22; aproximativ 01:19; sau aproximativ 1:38.

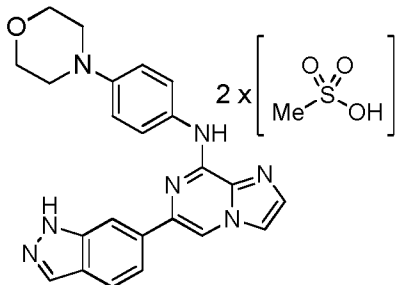
În unele dintre exemplele de realizare prezentate, procedeul include încălzirea amestecului. În unele exemple de realizare, temperaturile mai scăzute necesită mai puțină apă. De exemplu, în timp ce încălzirea amestecului la 55°C ar putea necesita o concentrație a apei de aproximativ 5%, încălzirea amestecului la 35°C ar putea necesita o concentrație a apei de aproximativ 4%.

În unele aspecte, invenția se referă la un procedeu de obținere a Formei polimorfe 3 (care este un polimorf al unui monohidrat a sării de bis-mesilat al unui compus cu formula I), care include:

adăugarea germenilor de Forma polimorfă 3, acetonă și apă la Forma polimorfă 7 (care este un polimorf al unui hidrat a sării de bis-mesilat al unui compus cu formula I) pentru a forma un amestec; și obținerea Formei polimorfe 3 în amestec.

În anumite exemple de realizare, procedeul mai include izolarea Formei polimorfe 3 obținute din amestec.

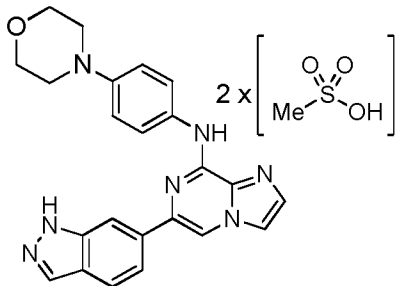
În unele aspecte, invenția se referă la un procedeu de obținere a unei cantități la scară industrială de Forma polimorfă 3, care este un polimorf al unui monohidrat a sării de bis-mesilat al unui compus cu formula I, cum ar fi un monohidrat al unui compus cu formula IA



(IA),

care include adăugarea unei cantități de germeni de Forma polimorfă 3, acetonă și apă la Forma polimorfă 7 pentru a forma un amestec; și izolarea Formei polimorfe 3 obținute, în care raportul dintre apă și acetonă este de aproximativ 1:18 până la aproximativ 1:22; care include opțional suplimentar agitarea amestecului și care include opțional suplimentar încălzirea și răcirea amestecului înainte de izolarea Formei polimorfe 3 obținute. În unele exemple de realizare, amestecul este încălzit la reflux și agitat. În unele exemple de realizare, încălzirea amestecului rezultă într-o conversie rapidă a Formei 7 în Forma 3 comparativ cu neîncălzirea amestecului. În unele exemple de realizare, izolarea Formei polimorfe 3 conține filtrarea amestecului pentru a se obține solide. În unele exemple de realizare, solidele sunt clătite cu un solvent și apoi uscate.

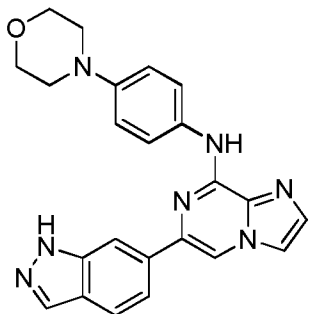
În unele aspecte, invenția se referă la un procedeu de obținere a unei cantități la scară industrială de Forma polimorfă 3, care este un polimorf al unui monohidrat a sării de bis-mesilat al unui compus cu formula I, cum ar fi un monohidrat al unui compus cu formula IA:



(IA),

care include adăugarea unei cantități de germeni de Forma polimorfă 3 și cel puțin al unui solvent la Forma polimorfă 7 pentru a forma un amestec; și izolarea Formei polimorfe 3 obținute, în care Forma polimorfă 3 are o difractogramă de raze X (XRPD) care conține cel puțin două sau mai multe dintre 2 θ -reflexiile ($\pm 0,2$ grade): 13,8, 16,9, 22,9 și 26,1; și Forma polimorfă 7 are o difractogramă de raze X (XRPD) care conține cel puțin două sau mai multe 2 θ -reflexii ($\pm 0,2$ grade): 4,9, 9,8 și 26,7.

În unele aspecte, invenția se referă la un procedeu de obținere a unei cantități la scară industrială de Forma polimorfă 3, care este un polimorf al unui monohidrat a sării de bis-mesilat al unui compus cu formula I:



(I),

care include adăugarea acetonei și apei la compusul cu formula I pentru a forma un amestec, adăugarea unei cantități de acid metan sulfonic la amestec, încălzirea amestecului, adăugarea unei cantități de germeni de Forma polimorfă 3 la amestec; răcirea amestecului; și obținerea compusului cu formula I ca

Forma polimorfă 3, în care cantitatea de acid metan sulfonic este de aproximativ 2,05 echivalenți molari în raport cu un echivalent molar al compusului cu formula I. În anumite exemple de realizare, amestecul de compus cu formula I, acetonă și apă este sub agitare și se adaugă acid metan sulfonic la amestecul agitat. În unele exemple de realizare, amestecul este încălzit la reflux și agitat.

5 **Procedee de obținere a Formei polimorfe 7**

În continuare este dezvăluit un procedeu de obținere a Formei polimorfe 7, care este un polimorf al unui hidrat a sării de bis-mesilat al unui compus cu formula I, care include:

adăugarea unui solvent la un compus cu formula I pentru a forma un amestec;

adăugarea unei cantități de acid metan sulfonic la amestec;

10 încălzirea amestecului; și

răcirea amestecului încălzit pentru a obține Forma polimorfă 7.

În unele exemple de realizare, procedeul mai include izolarea Formei polimorfe 7 obținute.

În unele exemple de realizare, solventul conține metanol, etanol, izopropanol, acetat de etil, acetat de izopropil, acetonă, tetrahidrofuran, toluen, eter metil-t-butilic, acetonitril, heptan, hexan, apă, metiletilcetonă, diclorometan, 2-metil-tetrahidrofuran și metilizobutilcetonă. Într-un exemplu de realizare, solventul conține acetonă. În alte exemple de realizare, solventul conține acetonă și apă. În unele exemple de realizare, solventul este un solvent organic. În unele exemple de realizare, solventul este un solvent organic, care conține suplimentar apă. Exemplele nelimitative de solvenți organici includ metanol, etanol, izopropanol, acetat de etil, acetat de izopropil, acetonă, tetrahidrofuran, toluen, eter metil-t-butilic, acetonitril, heptan, hexan, metiletilcetonă, diclorometan, 2-metil-tetrahidrofuran și metilizobutilcetonă. În unele exemple de realizare, solventul mai conține un solvent protic. Exemplele nelimitative de solvent protic includ apă, metanol, etanol, izopropanol, propanol și butanol. În unele exemple de realizare, cel puțin unul din solvenți este acetonă, care conține suplimentar apă.

25 În unele exemple de realizare, amestecul este încălzit la reflux. În unele exemple de realizare, amestecul este încălzit la o temperatură între aproximativ 40°C și aproximativ 65°C. În unele exemple de realizare, amestecul este încălzit la o temperatură între aproximativ 45°C și aproximativ 65°C. În unele exemple de realizare, amestecul este încălzit la o temperatură de aproximativ 55°C.

În unele exemple de realizare, amestecul încălzit este răcit la temperatura camerei. În unele exemple de realizare, amestecul încălzit este răcit la o temperatură între aproximativ 0°C și aproximativ 30°C sau între aproximativ 10°C și aproximativ 30°C, sau între aproximativ 10°C și aproximativ 25°C, sau între aproximativ 5°C și aproximativ 30°C, sau între aproximativ 10°C și aproximativ 30°C, sau aproximativ 10°C și aproximativ 20°C.

Compuși deuterati

35 Orice formulă sau structură prezentată în prezentul document, inclusiv un compus cu formula I și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestuia (inclusiv, de exemplu, sărurile de mono-mesilat și de bis-mesilat), sau un hidrat a acestuia, sunt de asemenea prevăzuți ca o formă marcată izotopic ai compușilor sau ale sărurilor, sau ai hidraților acestora. Astfel, deși sunt prevăzute formele nemarcate de compuși, se înțelege că prezenta descriere prevede de asemenea compuși marcați izotopic, chiar dacă acești izotopi nu sunt ilustrați în mod explicit. Compușii marcați izotopic, sau sărurile, sau hidrații acestora au structuri 40 descrise prin formulele date în prezentul document cu excepția faptului că unul sau mai mulți atomi sunt înlocuiți cu un atom având o masă atomică sau număr de masă selectat. Exemplele de izotopi care pot fi încorporați în compușii descrierii includ izotopi ai hidrogenului, carbonului, azotului, oxigenului, fosforului, fluorului și clorului, cum ar fi, dar fără a se limita la ^2H (deuteriu, D), ^3H (tritiu), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl și ^{125}I . De exemplu, izotopii hidrogenului, carbonului, azotului, oxigenului, 45 fosforului, fluorului și clorului, cum ar fi, dar fără a se limita la ^2H (deuteriu, D), ^3H (tritiu), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N și ^{35}S pot fi încorporați într-un compus cu formula I, inclusiv o sare (de exemplu, o sare de mesilat) al unui compus cu formula I, sau un hidrat al acestuia. Conform prezentei dezvăluiri sunt prevăzuți diverși compuși marcați izotopic, sau săruri, sau hidrați ai acestora, de exemplu cei în care izotopi radioactivi cum ar fi ^3H , ^{13}C și ^{14}C sunt încorporați. Astfel de compuși marcați izotopic sau sărurile acestora pot fi 50 utili în studii metabolice, studii cinetice de reacție, tehnicile de detectare sau imagistice, cum ar fi tomografia cu emisie de pozitroni (PET) sau tomografia computerizată cu emisie de foton unic (SPECT) inclusiv analize de distribuție în țesuturi a substratului sau medicamentului sau în tratamentul radioactiv al subiecților.

55 Descrierea include de asemenea un compus cu formula I și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestuia (inclusiv, de exemplu, sărurile de mono-mesilat și de bis-mesilat), sau un hidrat al acestuia, în care de la 1 până la n atomi de hidrogen legați de un atom de carbon este/sunt înlocuit/înlocuiți cu deuteriu, în care n este numărul atomilor de hidrogen din moleculă. Astfel de compuși pot prezenta rezistență crescută la metabolism și astfel sunt utili pentru creșterea perioadei de înjumătățire al unui compus cu formula I, sau a sărurilor acceptabile farmaceutic ale acestora, sau hidraților acestora (inclusiv 60 o sare de bis-mesilat cu formula IA sau IB, sau un hidrat al acestuia; sau un hidrat a sării de bis-mesilat cu

formula IC sau ID) atunci când sunt administrați la un mamifer. Vezi, de exemplu, Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism", Trends Pharmacol. Sci. 5(12):524-527 (1984). Astfel de compuși sunt sintetizați prin mijloace bine cunoscute în domeniu, de exemplu prin utilizarea materiilor prime inițiale în care unul sau mai mulți hidrogeni au fost înlocuiți cu deuteriu.

Compușii terapeutici marcați sau substituiți cu deuteriu ai dezvoltării (inclusiv sărurile sau hidrații acestora) pot avea proprietăți ale MFCM (metabolismul și farmacocinetica medicamentelor) îmbunătățite privind absorbția, distribuția, metabolismul și excreția (ADME). Substituția cu izotopi mai grei, cum ar fi deuteriu poate permite anumite avantaje terapeutice care rezultă din stabilitatea metabolică mai mare, de exemplu timp de înjumătățire *in vivo* crescut, cerințe de dozare reduse și/sau o îmbunătățire a indicelui terapeutic. Un compus marcat ^{18}F poate fi util pentru studii PET sau SPECT. Compușii marcați izotopic din prezenta dezvoltare și precursorii acestora pot fi obținuți în general prin realizarea procedurilor dezvoltate în schemele sau în exemplele și preparările descrise mai jos prin substituirea unui reactiv marcat izotopic ușor disponibil cu un reactiv marcat neizotopic. Se înțelege că deuteriul în acest context este considerat ca un substituent în compusul cu formula I și sărurile acceptabile farmaceutice ale acestuia (inclusiv, de exemplu, sărurile de mono-mesilat și de bis-mesilat), sau hidrații acestora.

Concentrația unui astfel de izotop greu, specific deuteriu, poate fi definită de un factor de îmbogățire izotopică. În compușii acestei dezvoltări orice atom nedeseșnat în mod specific ca un izotop particular este menit să reprezinte orice izotop stabil al atomului. Dacă nu se prevede altfel, atunci când o poziție este desemnată în mod specific ca „H” sau „hidrogen”, poziția se înțelege să aibă hidrogen la compoziția de răspândire în natură a izotopului. Prin urmare, în compușii sau sărurile acestora din prezenta dezvoltare orice atom desemnat specific ca un deuteriu (D) este menit să reprezinte deuteriu.

Compoziții farmaceutice

Sărurile de mesilat descrise în prezentul document (inclusiv sărurile de mono-mesilat și de bis-mesilat ale unui compus cu Formula I, sau un hidrat al acestuia), precum și orice forme polimorfe ale acestora descrise în prezentul document (de exemplu, Forma 3 și/sau Forma 7), pot fi administrate ca produse chimice pure, dar este tipic, și preferabil, să se administreze compusul sau sarea sau hidratul acestuia, sub forma unei compoziții sau formulări farmaceutice. În continuare sunt dezvoltate compoziții farmaceutice care conțin: (i) o sare de bis-mesilat al unui compus cu Formula I, sau un hidrat al acestuia, sau polimorf al celor de mai sus, și (ii) un purtător, excipient, adjuvant sau vehicul farmaceutic. Purtătorul, excipientul, adjuvantul sau vehiculul farmaceutic poate fi denumit în prezentul document purtător, excipient, adjuvant sau vehicul acceptabil farmaceutic sau purtător, excipient, adjuvant sau vehicul biocompatibil farmaceutic. Prin urmare, sunt dezvoltate în continuare compoziții farmaceutice care conțin Forma polimorfă 3 și/sau Forma 7 și un purtător, excipient, adjuvant sau vehicul biocompatibil farmaceutic. Compoziția poate include sarea de bis-mesilat al unui compus cu Formula I, sau un hidrat al acestuia, sau forme polimorfe descrise în prezentul document, fie ca agent activ unic sau în combinație cu alți agenți, cum ar fi oligo- sau polinucleotide, oligo- sau polipeptide, medicamente sau hormoni amestecate cu unul sau mai mulți purtători sau excipienți acceptabili farmaceutici. Purtătorii, excipienții și alte ingrediente pot fi considerate acceptabile farmaceutice în măsura în care acestea sunt compatibile cu alte ingrediente ale formulării și să nu dăuneze celui care le primește.

Dezvoltată în continuare este o compoziție farmaceutică, ce conține: o sare de bis-mesilat al unui compus cu formula I, sau un hidrat al acestuia; și un purtător, excipient, adjuvant sau vehicul farmaceutic. În anumite exemple de realizare este dezvoltată în continuare o compoziție farmaceutică, ce conține: un hidrat a sării de bis-mesilat al unui compus cu formula I și un purtător, excipient, adjuvant sau vehicul farmaceutic. Într-un exemplu de realizare este dezvoltată în continuare o compoziție farmaceutică, ce conține: un monohidrat a sării de bis-mesilat al unui compus cu formula I și un purtător, excipient, adjuvant sau vehicul farmaceutic. În anumite exemple de realizare este dezvoltată în continuare o compoziție farmaceutică, ce conține: o sare de mesilat cu formula IA sau IB sau un hidrat al acestuia; și un purtător, excipient, adjuvant sau vehicul farmaceutic. În alte exemple de realizare este dezvoltată în continuare o compoziție farmaceutică, ce conține: un hidrat a sării de mesilat cu formula IA sau IB; și un purtător, excipient, adjuvant sau vehicul farmaceutic.

De exemplu, într-un aspect, invenția prevede o compoziție farmaceutică ce conține Forma polimorfă 3 și un purtător acceptabil farmaceutic sau alt excipient. Într-un exemplu de realizare a compoziției farmaceutice, Forma polimorfă 3 din compoziție este prezentă în exces față de alte forme polimorfe. De exemplu, raportul de masă dintre Forma polimorfă 3 și alte forme polimorfe în compoziția farmaceutică poate fi între 85 până la 15, 90 până la 10, 95 până la 5 sau 99 până la 1. Într-un exemplu de realizare, raportul de masă dintre Forma polimorfă 3 și alte forme polimorfe este între 90:1 și 99:1.

Termenul „purtător” se referă la diluanți, dezintegranti, inhibitori ai precipitării, surfactanți, agenți de alunecare, lianți, lubrifianți și alți excipienți și vehicule cu care se administrează compusul. Purtătorii sunt, în general, descriși în prezentul document și, de asemenea, în "Remington's Pharmaceutical Sciences" de E.W. Martin.

Compozițiile farmaceutice pot fi formulate pentru a conține purtători acceptabili farmaceutic adecvați, și opțional pot conține excipienți și auxiliari care facilitează procesarea formelor polimorfe descrise în prezentul document în preparate care pot fi utilizate farmaceutic. Modul de administrare determină în general natura purtătorului. De exemplu, formulările pentru administrare parenterală pot include soluții apoase ale compușilor activi sub formă hidrosolubilă. Purtătorii adecvați pentru administrare parenterală pot fi selectați dintre soluție salină, soluție salină tamponată, dextroză, apă și alte soluții compatibile fiziologic. Purtătorii preferați pentru administrare parenterală sunt tampoane compatibile fiziologic, cum ar fi soluția Hanks, soluția Ringer sau soluție salină tamponată fiziologic. Pentru administrare tisulară sau celulară, agenți de penetranți adecvați barierei particulare care trebuie pătrunsă sunt utilizați în formulare. Astfel de agenți penetranți sunt în general cunoscuți în domeniu. Pentru preparatele care includ proteine, formularea poate include materiale de stabilizare, cum ar fi polioli (de exemplu, zaharoză) și/sau surfactanți (de exemplu, surfactanți neionici), și altele asemenea.

Ca alternativă, formulările pentru administrare parenterală pot include dispersii sau suspensii de forme polimorfe descrise în prezentul document preparate ca suspensii injectabile uleioase adecvate. Solvenții sau vehiculele lipofile adecvate includ uleiuri grase, cum ar fi ulei de susan, sau esteri ai acizilor grași sintetici, cum ar fi oleat de etil sau trigliceride, sau lipozomi. Suspensiile injectabile apoase pot conține substanțe care cresc vâscozitatea suspensiei, cum ar fi carboximetilceluloză sodică, sorbitol, dextran și amestecuri ale acestora. Opțional, suspensia poate conține de asemenea stabilizatori sau agenți adecvați care măresc solubilitatea compușilor pentru a permite prepararea soluțiilor foarte concentrate. Polimeri apoși care asigură solubilizarea pH-sensibilă și/sau eliberarea prelungită a agentului activ pot, de asemenea, fi utilizați ca învelișuri sau structuri matriceale, de exemplu, polimeri metacrilici, precum seria EUDRAGIT™ disponibilă de la Rohm Americii Inc. (Piscataway, N.J.). Emulsii, de exemplu, dispersii de tipul ulei-in-apă și apă-in-ulei pot, de asemenea, fi utilizate, stabilizate opțional cu un emulgator sau dispersant (agenți activi de suprafață; surfactanți). Suspensiile pot conține agenți de suspendare, cum ar fi alcoolii izostearilici etoxilați, polioxietilenă sorbitol și esteri de sorbitan, celuloză microcristalină, metahidroxid de aluminiu, bentonită, agar-agar, guma tragacant și amestecuri ale acestora.

Lipozomi care conțin formele polimorfe descrise în prezentul document pot, de asemenea, fi utilizați pentru administrare parenterală. Lipozomii sunt în general derivați din fosfolipide sau alte substanțe lipidice. Compozițiile sub formă de lipozomi pot, de asemenea, conține alte ingrediente, cum ar fi stabilizatori, conservanți, excipienți și alții asemenea. Lipidele preferate includ fosfolipide și fosfatidilcoline (lecitine), atât naturale cât și sintetice. Procedee de formare a lipozomilor sunt cunoscute în domeniu. A se vedea, de exemplu, Prescott (Ed.), *Methods in Cell Biology*, Vol. XIV, p. 33, Academic Press, New York (1976).

În unele exemple de realizare, polimorful, sau un compozit al acestuia, descris în prezentul document este formulat pentru administrare orală, utilizând purtători acceptabili farmaceutic bine cunoscuți în domeniu. Preparatele formulate pentru administrare orală pot fi sub formă de tablete, pilule, capsule, cașete, drajeuri, comprimate, lichide, geluri, siropuri, paste, elixiruri, suspensii sau pulberi. Pentru a ilustra, preparatele farmaceutice pentru utilizare orală pot fi obținute prin combinarea compușilor activi cu un excipient solid, opțional măcinarea amestecului rezultat și prelucrarea amestecului de granule, după adăugarea auxiliarelor adecvate, dacă se dorește, pentru a obține tablete sau miezuri de drajeuri. Formulările orale pot conține purtători lichizi similari ca tip cu cei descriși pentru administrare parenterală, de exemplu, soluții apoase tamponate, suspensii și altele asemenea.

Formulările orale preferate includ tablete, drajeuri și capsule gelatinoase. Aceste preparate pot conține unul sau mai mulți excipienți, care includ, fără limitare: a) diluanți, cum ar fi celuloză microcristalină și zaharuri, inclusiv lactoză, dextroză, zaharoză, manitol sau sorbitol; b) lianți, cum ar fi amidon glicolat sodat, croscarmeloză sodică, silicat de aluminiu și de magneziu, amidon de porumb, grâu, orez, cartofi, etc.; c) materiale celulozice, cum ar fi metilceluloza, hidroxiopropilmetilceluloza și carboximetilceluloza sodică, polivinilpirolidona, gume, cum ar fi guma arabică și guma tragacant, și proteine, cum ar fi gelatina și colagenul; d) agenți de dezintegrare sau de solubilizare, precum polivinilpirolidona reticulată, amidonuri, agar, acid alginic sau o sare al acestuia, cum ar fi alginat de sodiu, sau compoziții efervescente; e) lubrifianti, cum ar fi silice, talc, acid stearic sau sarea sa de magneziu sau de calciu, și polietilenglicol; f) aromatizanti și îndulcitori; g) coloranți sau pigmenți, de exemplu, pentru identificarea produsului sau pentru caracterizarea cantității (dozei) de compus activ; și h) alte ingrediente, cum ar fi conservanți, stabilizatori, agenți de umflare, agenți emulgatori, promotori de soluții, săruri pentru reglarea presiunii osmotice și tampoane.

Exemplele de purtători preferați includ, dar nu sunt limitate la, monostearat de aluminiu, stearat de aluminiu, carboximetilceluloză, carboximetilceluloză sodică, crospovidonă, izostearat de gliceril, monostearat de gliceril, hidroxietilceluloză, hidroximetilceluloză, hidroxistearat de hidroxiocetanosil, hidroxiopropilceluloză, hidroxiopropilmetilceluloză, lactoză, lactoză monohidrat, stearat de magneziu, manitol, celuloză microcristalină, poloxamer 124, poloxamer 181, poloxamer 182, poloxamer 188, poloxamer 237, poloxamer 407, povidonă, dioxid de siliciu, dioxid de siliciu coloidal, silicon, silicon

adeziv 4102 și emulsie de silicon. Trebuie să se înțeleagă, totuși, că purtătorii selectați pentru compozițiile farmaceutice prevăzute în prezenta descriere, precum și cantitățile de astfel de purtători în compoziție, pot varia în funcție de metoda de formulare (de exemplu, formularea prin granulare uscată, formularea prin dispersie solidă).

În anumite exemple de realizare, compoziția farmaceutică conține Forma 3 și cel puțin un purtător acceptabil farmaceutic selectat din grupul constând din hidroxipropilmetilceluloză, manitol, crosopovidonă, poloxamer, dioxid de siliciu coloidal, celuloză microcristalină, stearat de magneziu, precum și orice amestec al acestora. Într-un alt exemplu de realizare, compoziția farmaceutică conține Forma polimorfă 3, hidroxipropilmetilceluloză și cel puțin un purtător acceptabil farmaceutic suplimentar selectat din grupul constând din manitol, crosopovidonă, poloxamer, dioxid de siliciu coloidal, celuloză microcristalină, stearat de magneziu, precum și orice amestec al acestora.

Ar trebui de asemenea să se înțeleagă că purtătorii acceptabili farmaceutici descriși mai sus pot îndeplini una sau mai multe funcții într-o formulare dată, și se pot încadra în una sau mai multe clase de purtători funcționale (de exemplu, dezintegranti, lubrifianți, diluanți).

Trebuie în plus să se înțeleagă că, în alte exemple de realizare, compoziția farmaceutică poate conține unul sau mai mulți purtători pentru a îmbunătăți curgerea, comprimarea, duritatea, gustul și performanța tabletei.

În unele exemple de realizare compoziția farmaceutică conține: a) aproximativ 34% m/m de o sare de mesilat (inclusiv, de exemplu, o sare de mono-mesilat sau de bis-mesilat) al unui compus cu formula I; b) aproximativ 15% m/m de HPMC; c) aproximativ 22% m/m de manitol; d) aproximativ 10% m/m de crosopovidonă; și e) aproximativ 1% m/m până la aproximativ 3% m/m de poloxamer. Într-un exemplu de realizare, compoziția farmaceutică conține: a) aproximativ 34% m/m de o sare de bis-mesilat al unui compus cu formula I, sau un hidrat al acestuia; b) aproximativ 15% m/m de HPMC; c) aproximativ 22% m/m de manitol; d) aproximativ 10% m/m de crosopovidonă; și e) aproximativ 1% m/m până la aproximativ 3% m/m de poloxamer. Într-un alt exemplu de realizare, compoziția farmaceutică conține: a) aproximativ 34% m/m de un monohidrat a sării de bis-mesilat al unui compus cu formula I; b) aproximativ 15% m/m de HPMC; c) aproximativ 22% m/m de manitol; d) aproximativ 10% m/m de crosopovidonă; și e) aproximativ 1% m/m până la aproximativ 3% m/m de poloxamer. Într-un alt exemplu de realizare, compoziția farmaceutică conține: a) aproximativ 34% m/m de Forma polimorfă 3, Forma polimorfă 7, sau o combinație a acestora; b) aproximativ 15% m/m de HPMC; c) aproximativ 22% m/m de manitol; d) aproximativ 10% m/m de crosopovidonă; și e) aproximativ 1% m/m până la aproximativ 3% m/m de poloxamer.

Procedee de utilizare

Invenția dezvăluie, de asemenea, utilizarea compozițiilor farmaceutice descrise în prezenta dezvăluire pentru a inhiba selectiv sau specific activitatea Syk în mod terapeutic sau profilactic. De exemplu, o compoziție farmaceutică poate fi utilizată într-un procedeu care include administrarea compoziției farmaceutice la un individ care necesită aceasta într-o cantitate suficientă pentru a inhiba activitatea Syk. Procedul poate fi utilizat pentru tratarea subiecților (de exemplu, oameni) care suferă de, sau prezintă o stare a cărei simptome sau patologie este mediată prin expresia sau activitatea Syk.

În continuare este dezvăluită sarea de bis-mesilat al unui compus cu formula I, sau al unui hidrat al acestuia pentru utilizarea într-o metodă de tratament al unui om care necesită aceasta, care include administrarea sării de bis-mesilat al unui compus cu formula I, sau al unui hidrat al acestuia, la om. În anumite exemple de realizare metoda include administrarea unui hidrat a sării de bis-mesilat al unui compus cu formula I la om. Într-un exemplu de realizare, metoda include administrarea unui monohidrat a sării de bis-mesilat al unui compus cu formula I la om. În anumite exemple de realizare, metoda include administrarea unei sări de mesilat cu formula IA sau IB, la om. În alte exemple de realizare, metoda include administrarea unui hidrat a sării de mesilat cu formula IA sau IB la om. Într-un exemplu de realizare, metoda include administrarea Formei polimorfe 3 la om. Într-un exemplu de realizare, metoda include administrarea Formei polimorfe 7 la om.

„Tratament” sau „tratare” este o abordare pentru obținerea rezultatelor benefice sau dorite, inclusiv rezultate clinice. Rezultatele clinice benefice sau dorite pot include unul sau mai multe dintre următoarele:

a) inhibarea bolii sau stării (de exemplu, reducerea unuia sau mai multor simptome apărute în urma bolii sau stării, și/sau diminuarea extinderii bolii sau stării);

b) încetinirea sau stoparea dezvoltării unuia sau mai multor simptome clinice asociate cu boala sau starea (de exemplu, stabilizarea bolii sau stării, prevenirea sau întârzierea agravării sau progresiei bolii sau stării, și/sau prevenirea sau întârzierea răspândirii (de exemplu, metastaza) bolii sau stării); și/sau

c) ameliorarea bolii, adică, provocarea regresiei simptomelor clinice (de exemplu, ameliorarea stării de boală, asigurarea remisiunii parțiale sau totale a bolii sau stării, sporirea efectului altui tratament medicamentos, întârzierea progresiei bolii, creșterea calității de viață și/sau prelungirea supraviețuirii.

„Prevenirea” sau „a preveni” înseamnă orice tratament al unei boli sau stări care cauzează nedeveloparea simptomelor clinice ale bolii sau stării. Compușii pot, în anumite exemple de realizare, fi administrați la un subiect (inclusiv un om) care este în pericol sau are o anamneză familială a bolii sau stării.

„Subiect” se referă la un animal, cum ar fi un mamifer (inclusiv o ființă umană), care a fost sau va fi obiectul tratamentului, observației sau experimentului. Metodele descrise în prezentul document pot fi utile în terapia umană și/sau aplicații veterinare. În unele exemple de realizare, subiectul este un mamifer. Într-un exemplu de realizare, subiectul este o ființă umană.

Termenul „cantitate eficientă terapeutic” a compoziției farmaceutice înseamnă o cantitate suficientă pentru a efectua tratamentul atunci când este administrată la un subiect, pentru a asigura un beneficiu terapeutic, cum ar fi ameliorarea simptomelor sau încetinirea progresiei bolii. De exemplu, o cantitate eficientă terapeutic poate fi o cantitate suficientă pentru a reduce un simptom al unei boli sau stări receptive la inhibarea activității Syk. Cantitatea eficientă terapeutic poate varia în funcție de subiect, boala sau starea care este tratată, greutatea și vârsta subiectului, severitatea bolii sau stării și modul de administrare, care pot fi ușor determinate de către un specialist în domeniu.

Termenul „inhibare” indică o scădere a activității de bază a unei activități sau unui proces biologice. „Inhibarea activității Syk” se referă la o scădere a activității Syk ca un răspuns direct sau indirect la prezența compoziției farmaceutice, în raport cu activitatea Syk în absența unei astfel de compoziții farmaceutice. În unele exemple de realizare, inhibarea activității Syk poate fi comparată în același subiect înainte de tratament, sau în alți subiecți care nu au primit tratamentul.

În anumite exemple de realizare, o sare de bis-mesilat al unui compus cu formula I (inclusiv polimorfii acestei sări de bis-mesilat, cum ar fi Forma 3 și/sau Forma 7), sau un hidrat al acestuia, și compozițiile acestora descrise în prezentul document sunt utilizate pentru tratarea unui subiect având cancer, o tulburare alergică și/sau o boală autoimună și/sau inflamatorie, și/sau o reacție inflamatorie acută.

Într-un aspect, compozițiile farmaceutice descrise în prezentul document pot fi utilizate în tratamentul cancerului. În unele exemple de realizare, polimorfii și compozițiile acestora descrise în prezentul document pot fi folosite în metode de inhibare a creșterii sau proliferării celulelor canceroase de origine hematopoietică, cum ar fi celulele canceroase. În unele exemple de realizare, celulele canceroase sunt de origine limfoidă, și în exemple de realizare specifice, celulele canceroase sunt legate de sau provin din limfocite B sau celule precursorale ale limfocitelor B.

Cancerul care pot fi supuse tratamentului utilizând metoda descrisă în prezenta dezvoltare includ, fără limitare, limfoame (de exemplu, neoplasme maligne ale țesuturilor limfoide și reticuloendoteliale, cum ar fi limfomul Burkitt, limfomul non-Hodgkins, limfoame non-Hodgkin, limfoame limfocitare); mieloame multiple; leucemii (de exemplu, leucemii limfocitare, leucemii mieloidale (mielogene) cronice). Alte celule canceroase, de origine hematopoietică sau altfel, care exprimă tirozininkinaza splenică (Syk) pot fi, de asemenea, tratate prin administrarea polimorfilor și compozițiilor acestora descrise în prezentul document.

În exemple de realizare particulare ale metodelor dezvoltate în prezentul document, cancerul este leucemie sau limfom. În anumite exemple de realizare, cancerul este leucemie limfocitară acută (LLA), leucemie mieloidă acută (LMA), leucemie limfocitară cronică (LLC), limfom limfocitar mic (LLM), sindrom mielodisplazic (SMD), boală mieloproliferativă (BMP), leucemie mieloidă cronică (LMC), mielom multiplu (MM), limfom non-Hodgkin indolent (iLNH), limfom non-Hodgkin (LNH), iLNH refractar, limfom cu celule de manta (LCM), limfom folicular (LF), macroglobulinemie Waldenström (MW), limfom cu celule T, limfom cu celule B, limfom difuz cu celule B mari (LDCBM), limfom limfoplasmocitar (LLP) și limfom de zonă marginală (LZM). În anumite exemple de realizare, cancerul este leucemie limfocitară acută (LLA), leucemie mieloidă acută (LMA), leucemie limfocitară cronică (LLC), limfom cu limfocite mici (LLM), sindrom mielodisplazic (SMD), boală mieloproliferativă (BMP), leucemie mieloidă cronică (LMC), mielom multiplu (MM), limfom non-Hodgkin indolent (iLNH), limfom non-Hodgkin (LNH), iLNH refractar, limfom cu celule de manta (LCM), limfom folicular (LF), macroglobulinemie Waldenström (MW), limfom cu celule T, limfom cu celule B și limfom difuz cu celule B mari (LDCBM). Într-un exemplu de realizare, cancerul este celulele leucemie limfoblastică acută cu celule T (T-LLA), sau leucemie limfoblastică acută cu celule B (B-LLA). Limfomul non-Hodgkin cuprinde bolile celulei B indolente care includ, de exemplu, limfomul folicular, limfomul limfoplasmocitar, macroglobulinemia Waldenström și limfomul de zonă marginală, precum și limfoamele agresive care includ, de exemplu, limfomul Burkitt, limfomul difuz cu celule B mari (LDCBM) și limfomul cu celule de manta (LCM). Într-un exemplu de realizare, cancerul este limfom non-Hodgkin indolent (iNHL). Într-un alt exemplu de realizare, cancerul este iLNH non-FL.

În exemple de realizare particulare ale metodelor dezvoltate în prezentul document, cancerul este o boală malignă hematologică. În anumite exemple de realizare, boala malignă hematologică este leucemie (de exemplu, leucemie limfocitară cronică) sau limfom (de exemplu, limfom non-Hodgkin). În

unele exemple de realizare, cancerul este LMC, LDCBM, iLNH, LF, LZM, LLP, LLM sau MW. In alte exemple de realizare, cancerul este LLC, LMC, LDCBM, iLNH (inclusiv, de exemplu, iLNH non-FL) sau LF.

În alte exemple de realizare, cancerul este un cancer tumoral solid (sau tumoare canceroasă solidă). În anumite exemple de realizare cancerul este o tumoare solidă și exprimă activitatea tirozinkinazei splenice (Syk). In alte exemple de realizare, cancerul tumoral solid este selectat din grupul constand din cancer pancreatic, cancer pulmonar, cancer de colon, cancer colorectal, cancer mamar, cancer esofagian, adenocarcinom, cancer hepatocelular. Intr-un exemplu de realizare, cancerul tumoral solid este selectat din grupul constand din cancer pancreatic, cancer pulmonar, cancer colorectal, cancer ovarian și cancer hepatocelular.

Oricare dintre metodele de tratament dezvoltate în prezentul document poate fi utilizată pentru a trata cancerul la un stadiu avansat. Oricare dintre metodele de tratament dezvoltate în prezentul document poate fi utilizată pentru a trata cancerul la un stadiu avansat local. Oricare dintre metodele de tratament dezvoltate în prezentul document poate fi utilizată pentru a trata cancerul la un stadiu incipient. Oricare dintre metodele de tratament dezvoltate în prezentul document poate fi utilizată pentru a trata cancerul în remisiune. În unele dintre exemplele de realizare ale oricărei dintre metodele de tratament dezvoltate în prezentul document, cancerul a reapărut după remisiune. În unele exemple de realizare ale oricărei dintre metodele de tratament dezvoltate în prezentul document, cancerul este cancer progresiv.

În unele exemple de realizare, stările și bolile care pot fi afectate folosind compușii și compozițiile descrise în prezentul document, includ, dar nu sunt limitate la: tulburări alergice, inclusiv dar fără a se limita la eczemă, rinită alergică sau coriză, febră de fân, astm bronșic, urticarie (erupție) și alergii alimentare, precum și alte stări atopice; boli inflamatorii și/sau autoimune, inclusiv dar nelimitându-se la psoriazis, colită ulcerativă, boala Crohn, sindrom al intestinului iritabil, boala Sjogren, desprindere a transplantului de țesut și desprindere hiperacută a organelor transplantate, astm, lupus eritematos sistemic (și glomerulonefrită asociată), dermatomiozită, scleroză multiplă, sclerodermie, vasculită (ANCA-asociată și alte vasculite), stări hemolitice și trombocitopenice autoimune, sindromul Goodpasture (și glomerulonefrită asociată și hemoragie pulmonară), ateroscleroză, artrită reumatoidă, boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC), sindromul de detresă respiratorie a adultului (SDRA), purpură trombocitopenică idiopatică cronică (PTI), boala Addison, boala Parkinson, boala Alzheimer, diabet, șoc septic și miastenie gravis; reacții inflamatorii acute, inclusiv dar fără a se limita la arsuri solare ale pielii, boală inflamatorie pelvină, boală inflamatorie intestinală, uretrită, uveită, sinuzită, pneumonită, encefalită, meningită, miocardită, nefrită, osteomielită, miozită, hepatita gastrită, enterită, dermatită, gingivită, apendicită, pancreatită și colecistită; boală de rinichi polichistic.

În unele exemple de realizare, invenția dezvoltă, de asemenea, utilizarea compușilor și compozițiilor descrise în prezentul document în tratamentul unei boli autoimune. Anumite exemple de realizare ale unei boli autoimune includ astmul, artrita reumatoidă, scleroza multiplă și lupus.

Intr-un alt aspect, invenția dezvoltă metode de tratament al unui individ care are o tulburare Syk-mediată prin administrarea compozițiilor farmaceutice dezvoltate în prezentul document la individ. Invenția dezvoltă, de asemenea, metode de modulare a Syk la un individ prin administrarea compozițiilor farmaceutice descrise în prezentul document la individ.

În unele dintre metodele de mai sus, compozițiile farmaceutice dezvoltate în prezenta descriere pot fi administrate la individ ca o doză unificată, de exemplu sub forma unei tablete. În unele exemple de realizare, o sare de mesilat (inclusiv, de exemplu, o sare de mono-mesilat sau de bis-mesilat), sau un hidrat al acestuia, se administrează sub formă de tabletă. Într-un alt exemplu de realizare, Forma polimorfă 3, care este un polimorf al unui monohidrat a sării de bis-mesilat al unui compus cu formula I (de exemplu, un polimorf al unui monohidrat a sării de bis-mesilat cu formula IA) este utilizată la prepararea prin uscarea prin pulverizare a dozei unificate, în care doza unificată finală nu conține în mod substanțial Forma polimorfă 3.

Subiecții

Oricare dintre metodele de tratament dezvoltate în continuare pot fi folosite pentru a trata un subiect care a fost diagnosticat cu sau este suspectat de a avea un cancer, o tulburare alergică și/sau o boală autoimună și/sau inflamatorie și/sau o reacție inflamatorie acută.

În unele dintre variantele de realizare a oricărei dintre metodele dezvoltate în prezentul document, subiectul este un om care este expus pericolului de a dezvolta un cancer (de exemplu, un om care este genetic sau în alt mod predispus să dezvolte un cancer) și care a fost sau nu a fost diagnosticat cu cancer. Astfel cum este utilizat în prezentul document, un subiect „expus pericolului” este un subiect care este expus pericolului de a dezvolta cancer (de exemplu, o malignitate hematologică). Subiectul poate sau nu poate avea boala detectabilă, și poate sau nu poate prezenta boli detectabile înainte de metodele de tratament descrise în prezentul document. Un subiect expus pericolului poate avea unul sau mai mulți așa-zisi factori de risc, care sunt parametri măsurabili care se corelează cu dezvoltarea cancerului, astfel cum este descris în prezentul document. Un subiect care prezintă unul sau mai mulți

dintre acești factori de risc are o probabilitate mai mare de a dezvolta cancer decât un individ fără acest(acești) factor(i) de risc.

Acești factori de risc pot include, de exemplu, vârsta, sexul, rasa, dieta, anamneza, prezența unei boli precursore, considerații genetice (de exemplu, ereditare) și acțiunea factorilor mediului ambiant. În unele exemple de realizare, un subiect expus pericolului de cancer include, de exemplu, un subiect a cărui rude au experimentat această boală, precum și cei a căror risc este determinat prin analiza markerilor genetici sau biochimici. Anamneza anterioară de a avea cancer poate fi, de asemenea, un factor de risc pentru cazuri de recidivă a cancerului.

Invenția dezvăluie, de asemenea, în prezentul document metode de tratament al unui subiect (de exemplu, un om) care prezintă unul sau mai multe simptome asociate cu cancerul (de exemplu, o malignitate hematologică). În unele exemple de realizare, subiectul este la un stadiu incipient al cancerului. În alte exemple de realizare, subiectul este la un stadiu avansat al cancerului.

În unele exemple de realizare, subiectul (de exemplu, un om) are un cancer responsiv la activitatea Syk. Într-un alt exemplu de realizare, omul are o tumoră cancerigenă solidă care exprimă Syk. În unele exemple de realizare, omul are o deleție 17p, o mutație TP53, NOTCH1, o mutație SF3B1, o deleție 11q, sau orice combinație a acestora. Într-un alt exemplu de realizare, omul are o deleție 17p, o mutație TP53, sau o combinație a acestora. Într-un alt exemplu de realizare, omul are NOTCH1, o mutație SF3B1, o deleție 11q, sau orice combinație a acestora.

Invenția dezvăluie, de asemenea, în prezentul document metode de tratament al unui subiect (de exemplu, un om) care urmează una sau mai multe terapii standard pentru tratarea cancerului (de exemplu, o malignitate hematologică), cum ar fi chimioterapia, radioterapia, imunoterapia și/sau intervenții chirurgicale. Astfel, în unele exemple de realizare precedente, o sare de bis-mesilat al unui compus cu formula I (inclusiv, de exemplu, polimorfii acestei sări de bis-mesilat, cum ar fi Forma 3 și/sau Forma 7), sau un hidrat al acestuia, și compozițiile farmaceutice descrise în prezentul document pot fi administrate înainte, în timpul sau după administrarea chimioterapiei, radioterapiei, imunoterapiei și/sau intervențiilor chirurgicale.

Într-un alt aspect, invenția dezvăluie în prezentul document metode de tratament al unui subiect (de exemplu, un om) care este „refractor” la un tratament anticanceros sau care se află în „recidivă” după tratamentul cancerului (de exemplu, o malignitate hematologică). Un subiect „refractor” la o terapie anticanceroasă înseamnă că acesta nu răspunde la tratamentul special, menționat și ca rezistent. Cancerul poate fi rezistent la tratament la începutul tratamentului, sau poate deveni rezistent în timpul tratamentului, de exemplu după ce tratamentul a demonstrat un anumit efect asupra cancerului, dar nu suficient pentru a fi considerat o remisiune sau remisiune parțială. Un subiect în „recidivă” înseamnă că cancerul a revenit sau semnele și simptomele de cancer s-au întors după o perioadă de îmbunătățire, de exemplu, după ce un tratament a demonstrat reducerea eficientă a cancerului, cum ar fi după ce un subiect este în remisiune sau remisiune parțială.

În unele exemple de realizare, subiectul poate fi un om care este (i) refractar la cel puțin un tratament anti-cancer, sau (ii) în recidivă după tratamentul cu cel puțin un tratament anti-cancer, sau ambele (i) și (ii). În unele dintre exemplele de realizare, subiectul este refractar la cel puțin două, cel puțin trei sau cel puțin patru terapii anticanceroasă (inclusiv, de exemplu, chimioterapii standard sau experimentale).

În anumite exemple de realizare, subiectul este un om care (i) este refractar la, și/sau (ii) este în recidivă după tratamentul cu, și/sau (iii) are expunere anterioară la cel puțin o terapie pentru leucemie limfocitară cronică (LLC), limfom cu celule de manta (LCM), limfom difuz cu celule B mari (LDCBM), limfom folicular (LF) sau limfom non-Hodgkin indolent non-FL (inclusiv, de exemplu, limfom limfoplasmocitar/macroglobulinemie Waldenstrom (LLP/MW), limfom cu limfocite mici (LLM) și limfom de zonă marginală (LZM)).

În unele exemple de realizare, subiectul este un om care (i) este refractar la, și/sau (ii) este în recidivă după tratamentul cu, și/sau (iii) are expunere anterioară la cel puțin o terapie pentru un limfom non-Hodgkin indolent non-FL. În anumite exemple de realizare, limfomul non-Hodgkin indolent non-FL este limfom limfoplasmocitar/macroglobulinemie Waldenstrom (LLP/MW), limfom cu limfocite mici (LLM) sau limfom de zonă marginală (LZM)). Într-un alt exemplu de realizare, subiectul este un om care (i) este refractar la, și/sau (ii) este în recidivă după tratamentul cu, și/sau (iii) are expunere anterioară la cel puțin o terapie pentru limfom folicular (LF). Într-un alt exemplu de realizare, subiectul este un om care (i) este refractar la, și/sau (ii) este în recidivă după tratamentul cu, și/sau (iii) are expunere anterioară la cel puțin o terapie pentru limfom difuz cu celule B mari (LDCBM). Într-un alt exemplu de realizare, subiectul este un om care (i) este refractar la, și/sau (ii) este în recidivă după tratamentul cu, și/sau (iii) are expunere anterioară la cel puțin o terapie pentru limfom cu celule de manta (LCM). Într-un alt exemplu de realizare, subiectul este un om care (i) este refractar la, și/sau (ii) este în recidivă după tratamentul cu, și/sau (iii) are expunere anterioară la cel puțin o terapie pentru leucemie limfocitară cronică (LLC). Într-un alt exemplu de realizare, subiectul este un om care (i) este refractar la, și/sau (ii) este în recidivă după

tratamentul cu, și/sau (iii) are expunere anterioară la un inhibitor al fosfatidilinozitol-3-kinazei (PI3K), un inhibitor al Bruton-tirozin kinasei (BTK) sau un tratament cu receptor de celule B (RCB) pentru leucemie limfocitară cronică (LLC).

În unele exemple de realizare, subiectul este refractar la cel puțin una, cel puțin două, cel puțin trei sau cel puțin patru terapii anticanceroase (inclusiv, de exemplu, chimioterapia standard sau experimentală) selectate din fludarabină, rituximab, obinutuzumab, agenți de alchilare, alemtuzumab și alte tratamente chimioterapice, cum ar fi CHOP (ciclofosamidă, doxorubicină, vincristină, prednison); R-CHOP (rituximab-CHOP); hyperCVAD (ciclofosamidă hiperfractionată, vincristină, doxorubicină, dexametazonă, metotrexat, citarabină); R-hyperCVAD (rituximab-hyperCVAD); FCM (fludarabină, ciclofosamidă, mitoxantronă); R-FCM (rituximab, fludarabină, ciclofosamidă, mitoxantronă); bortezomib și rituximab; temsirolimus și rituximab; temsirolimus și Velcade®; Iod-131 tositumomab (Bexxar®) și CHOP; CVP (ciclofosamidă, vincristină, prednison); R-CVP (rituximab-CVP); ICE (ifosfamidă, carboplatină, etopozidă); R-ICE (rituximab-ICE); FCR (fludarabină, ciclofosamidă, rituximab); FR (fludarabină, rituximab); și D.T. APCE (dexametazonă, talidomidă, cisplatină, Adriamycin®, ciclofosamidă, etopozidă).

Alte exemple de tratamente chimioterapice (inclusiv chimioterapii standard sau experimentale) sunt descrise mai jos. În plus, tratamentul anumitor limfoame este revizuit în sursele: Cheson, B.D., Leonard, J.P., "Monoclonal Antibody Therapy for B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma" The New England Journal of Medicine 2008, 359(6), p. 613-626; Wierda, W.G., "Current and Investigational Therapies for Patients with CLL" Hematology 2006, p. 285-294; Morton, L.M., et al. "Lymphoma Incidence Patterns by WHO Subtype in the United States, 1992-2001" Blood 2006, 107(1), p. 265-276.

De exemplu, tratamentul limfoamelor non-Hodgkin (LNH), în special de origine Bcelulare, includ utilizarea anticorpilor monoclonali, metodelor standard de chimioterapie (de exemplu, CHOP, CVP, FCM, MCP, și altele asemenea), radioimunoterapia și combinații ale acestora, în special integrarea unei terapii cu anticorpi cu chimioterapie. Exemplele de anticorpi monoclonali neconjugați pentru limfom non-Hodgkin/cancer B-celular includ rituximab, alemtuzumab, anticorpii anti-CD20 umani sau umanizați, lumiliximab, anti-TRAIL, bevacizumab, galiximab, epratuzumab, SGN-40 și anti-CD74. Exemplele de agenți anticorpi experimentali utilizați în tratamentul limfomului non-Hodgkin / cancerelor B-celulare includ ofatumumab, ha20, PRO131921, alemtuzumab, galiximab, SGN-40, CHIR-12.12, epratuzumab, lumiliximab, apolizumab, milatuzumab și bevacizumab. Exemplele de scheme standard de chimioterapie pentru limfom non-Hodgkin / cancer B-celular includ CHOP (ciclofosamidă, doxorubicină, vincristină, prednison), FCM (fludarabină, ciclofosamidă, mitoxantronă), CVP (ciclofosamidă, vincristină și prednison), MCP (mitoxantronă, clorambucil și prednisolon), R-CHOP (rituximab plus CHOP), R-FCM (rituximab plus FCM), R-CVP (rituximab plus CVP) și R MCP (R MCP). Exemplele de radioimunoterapie pentru limfom non-Hodgkin / cancer B-celular includ ibritumomab tiuxetan Yttriu-90-marcat și tositumomab Iod-131-marcat.

Într-un alt exemplu, tratamentele terapeutice pentru limfom cu celule de manta (LCM) includ chimioterapii combinate precum CHOP (ciclofosamidă, doxorubicină, vincristină, prednison), hyperCVAD (ciclofosamidă hiperfractionată, vincristină, doxorubicină, dexametazonă, metotrexat, citarabină) și FCM (fludarabină, ciclofosamidă, mitoxantronă). În plus, aceste scheme pot fi suplimentate cu anticorp monoclonal rituximab (Rituxan) pentru a forma terapii combinate R-CHOP, hyperCVAD-R și R-FCM. Alte metode includ combinarea oricărei dintre terapiile menționate anterior cu transplantul de celule stem sau tratamentul cu ICE (ifosfamidă, carboplatină și etopozidă). Alte metode de tratament al limfomului cu celule de manta includ imunoterapia, cum ar fi utilizarea anticorpilor monoclonali ca Rituximab (Rituxan). Rituximab poate fi utilizat pentru tratarea cancerului B-celular indolent, inclusiv a limfomului de zonă marginală, MW, LLC și a limfomului limfocitar mic. O metodă modificată este radioimunoterapia, în care un anticorp monoclonal este combinat cu o particulă de radioizotop, cum ar fi Iod-131 tositumomab (Bexxar®) și Yttriu-90 ibritumomab tiuxetan (Zevalin®). Într-un alt exemplu, Bexxar® este utilizat în tratamentul secvențial cu CHOP. Un alt exemplu de imunoterapie include utilizarea vaccinurilor anticanceromatoase, care se bazează pe natura genetică a tumorii unui subiect individual. Un exemplu de vaccin anti-linfom este GTOP-99 (MyVax®). Cu toate acestea, alte metode de tratament al limfomului cu celule de manta includ transplantul autolog de celule stem cuplat cu doze mari de chimioterapie, sau tratamentul limfomului cu celule de manta include administrarea inhibitorilor proteazomului, cum ar fi Velcade® (bortezomib sau PS-341), sau a agenților de antiangiogeneză, cum ar fi talidomida, în special în combinație cu Rituxan. O altă metodă de tratament este administrarea medicamentelor care duc la degradarea proteinei Bcl-2 și creșterea sensibilității celulelor canceroase la chimioterapie, cum ar fi oblimersen (Genasense) în combinație cu alți agenți chimioterapeutici. O altă metodă de tratament include administrarea inhibitorilor mTOR, care pot duce la inhibarea creșterii celulare și chiar moartea celulelor; un exemplu nelimitativ este Temsirolimus (CCI-779) și Temsirolimus în combinație cu Rituxan®, Velcade® sau alți agenți chimioterapeutici.

Alte terapii recente pentru LCM au fost dezvăluite în Nature Reviews; Jares, P. 2007. Astfel de exemple includ Flavopiridol, PD0332991, R-roscovitina (Seliclib, CYC202), Stiril sulfone, Obatoclast (GX15-070), TRAIL, anticorpi anti-TRAIL DR4 și DR5, Temsirolimus (CCI-779), Everolimus (RAD001), BMS- 345541, Curcumina, Vorinostat (SAHA), Talidomida, lenalidomida (Revlimid®, CC-5013) și Geldanamycin (17-AAG).

Exemple de alți agenți terapeutici utilizați pentru a trata macroglobulinemia Waldenstrom (MW) includ perifozină, bortezomib (Velcade®), rituximab, citrat de sildenafil (Viagra®), CC-5103, talidomidă, epratuzumab (anticorp hLL2- anti-CD22 umanizat), simvastatină, enzastaurină, campath-1H, dexametazonă, DT APCE, oblimersen, antineoplaston A10, antineoplaston AS2-1, alemtuzumab, beta aletină, ciclofosfamidă, clorhidrat de doxorubicină, prednison, sulfat de vincristină, fludarabină, filgrastim, melfalan, interferon alfa recombinant, carmustină, cisplatină, , citarabină, etopozidă, , Dolastatina 10, indinavir In 111 anticorp monoclonal MN-14, yttriu Y 90 epratuzumab umanizat, globulină anti-timocit, busulfan, ciclosporină, metotrexat, micofenolat mofetil, limfocite alogene terapeutice, Yttriu Y 90 ibritumomab tiuxetan, sirolimus, tacrolimus, carboplatină, tiotepa, paclitaxel, aldesleukină, interferon alfa recombinant, docetaxel, ifosfamidă, mesna, interleuchină-12 recombinantă, interleuchină-11 recombinantă, inhibitor de proteină familială Bcl-2 ABT-263, denileuchină diftotox, tanespimicină, everolimus, pegfilgrastim, vorinostat, alvocidib, ligand recombinant FLT3, trombopoietină umană recombinantă, celule ucigase limfocin-activate, amifostină trihidrat, aminocamptotecină, clorhidrat de irinotecan, acetat de caspofungină, clofarabină, epoetină alfa, nelarabină, pentostatină, sargramostim, vinorelbina ditartrat, vaccin peptidic analog WT-1, WT1 126-134 vaccin peptidic, fenretinid, ixabepilone, oxaliplatină, anticorp monoclonal CD19, anticorp monoclonal CD20, acizi grași omega-3, clorhidrat de mitoxantronă, acetat de octreotid, tositumomab și iod I-131 tositumomab, motexafin gadolinium, trioxid de arsen, tipifarnib, complex HSPPC-96 tumoare-derivat autolog uman, velutuzumab, briostatina 1 și clorhidrat de doxorubicină liposomală PEGilată, și orice combinație a acestora.

Exemplele de proceduri terapeutice utilizate pentru tratarea MW includ transplantul de celule stem din sângele periferic, autotransplantul de celule stem hematopoietice, autotransplantul de măduvă osoasă, terapia cu anticorpi, terapia biologică, terapia cu inhibitor al enzimei, iradierea totală a corpului, infuzia celulelor stem, ablatia măduvei osoase cu suport de celule stem, transplantul de celule stem din sângele periferic *in vitro*-tratate, transplantul de sânge din cordonul ombilical, metoda imunoenzimatică, studiul farmacologic, gamaterapia cu izotopi radioactivi de cobalt-60 prin transfer liniar de energie scăzut (low-LET cobalt-60 gamma ray therapy), bleomicina, intervențiile chirurgicale convenționale, radioterapia și transplantul de celule stem hematopoietice alogene nonmieloablativ.

Exemplele de alți agenți terapeutici utilizați pentru a trata limfomul difuz cu celule B mari (LDCBM) cu terapii medicamentoase (Vezi - Blood 2005 Abramson, J.) includ ciclofosfamidă, doxorubicina, vincristina, prednison, anti-anticorpi monoclonali CD20, etopozidă, bleomicina, mulți dintre agenții listați pentru macroglobulinemia Waldenström, și orice combinație a acestora, cum ar fi ICE și R-ICE.

Exemplele de alți agenți terapeutici utilizați pentru a trata leucemia limfocitară cronică (LLC) (Vezi - Spectrum, 2006, Fernandes, D.) includ Clorambucilul (Leukeran), Ciclofosfamidă (Cyloxan, Endoxan, Endoxana, Cyclostin), Fludarabina (Fludara), Pentostatina (Nipent), Cladribina (Leustarin), Doxorubicina (Adriamycin®, Adriblastine), Vincristina (Oncovin), Prednisonul, Prednisolonul, Alemtuzumabul (Campath, MabCampath), mulți dintre agenții listați pentru macroglobulinemia Waldenström, și chimioterapia și chemoimunoterapia combinată, inclusiv schema combinată comună: CVP (ciclofosfamidă, vincristina, prednisonul); R-CVP (rituximab-CVP); ICE (ifosfamidă, carboplatină, etopozidă); R-ICE (rituximab-ICE); FCR (fludarabina, ciclofosfamidă, rituximabul); și FR (fludarabina, rituximabul).

De asemenea dezvăluită aici este o metodă de sensibilizare al unui subiect (de exemplu, un om) care este (i) refractar la cel puțin un tratament chimioterapic, sau (ii) în recidivă după tratamentul cu chimioterapie, sau ambele (i) și (ii), în care metoda include administrarea unei sări de bis-mesilat al unui compus cu formula I (inclusiv a polimorfilor acestei sări de bis-mesilat, cum ar fi Forma 3 și/sau Forma 7), sau al unui hidrat al acestuia, sau a unei compoziții farmaceutice al acestuia, la subiect. Un subiect care este sensibilizat este un subiect care este receptiv la tratamentul care implică administrarea unei sări de bis-mesilat al unui compus cu formula I (inclusiv a polimorfilor acestei sări de bis-mesilat, cum ar fi Forma 3 și/sau Forma 7), sau al unui hidrat al acestuia, sau a unei compoziții farmaceutice al acestuia descrise în prezentul document, sau care nu a dezvoltat rezistență la un astfel de tratament.

De asemenea dezvăluite în prezentul document sunt metode de tratament al unui subiect (de exemplu, un om) pentru un cancer, cu comorbiditate, în care tratamentul este eficient pentru tratarea comorbidității. O „comorbiditate” pentru cancer este o boală care apare în același timp cu cancerul.

De asemenea dezvăluite în prezentul document sunt metode de tratament al unui subiect (de exemplu, un om) pentru leucemie limfocitară cronică (LLC), cu comorbiditate, în care tratamentul este eficient pentru tratarea comorbidității. Mulți subiecți cu LLC vor avea una sau mai multe alte boli, de exemplu boli care

afectează sistemul tensiunii arteriale, sistemele vascular și cardiac, sistemul endocrin și metabolic, sistemul genitourinar, sistemul artromuscular, sistemul respirator, sistemul neurologic, sistemele gastrointestinale superior și inferior, sistemul psihiatric, sistemele urechii, nasului și gâtului, sistemul renal sau sistemul hepatic. Comorbiditățile specifice ale LLC includ, dar nu sunt limitate la, unul sau mai multe alte tipuri de cancer (de exemplu, mamar, de cap și gât, pulmonar, melanom, limfom non-Hodgkin cu celule T, de prostată, de colon, de intestin subțire, ginecologic și de tract urinar), hipertensiune arterială, hiperlipidemie, boală coronariană, boală vasculară periferică, cardiomiopatie, boală cardiacă valvulară, fibrilație atrială, boală cerebrovasculară (de exemplu, atac ischemic tranzitor, ictus cerebral), boală pulmonară obstructivă cronică, boală articulară, ulcer peptic, boală inflamatorie intestinală, boală psihică, boală tiroidiană, hiperplazie benignă de prostată, diabet zaharat și osteoartrită (Satram-Hoang et al., Journal of Cancer Therapy, 2013, 4:1321-1329; Thurmes et al., Leukemia & Lymphoma, 2008, 49(1): 49-56).

Este dezvăluită în prezentul document o metodă de tratament al unei comorbidități a LLC la un subiect (de exemplu, un om), în care metoda include administrarea compozițiilor farmaceutice (inclusiv, de exemplu, a tabletelor și formelor medicamentoase unificate) descrise în prezentul document la subiect. În unele exemple de realizare, comorbiditatea este selectată din grupul constând din unul sau mai multe alte tipuri de cancer (de exemplu, mamar, de cap și gât, pulmonar, melanom, limfom non-Hodgkin cu celule T, de prostată, de colon, de intestin subțire, ginecologic și de tract urinar), hipertensiune arterială, hiperlipidemie, boală coronariană, boală vasculară periferică, cardiomiopatie, boală cardiacă valvulară, fibrilație atrială, boală cerebrovasculară (de exemplu, atac ischemic tranzitor, ictus cerebral), boală pulmonară obstructivă cronică, boală articulară, ulcer peptic, boală inflamatorie intestinală, boală psihică, boală tiroidiană, hiperplazie benignă de prostată, diabet zaharat și osteoartrită.

Monoterapia și terapiile combinate

Dezvăluite aici metodele de tratament în care compozițiile descrise în prezentul document sunt administrate la un subiect (de exemplu, un om), astfel încât sarea de mesilat (inclusiv, de exemplu, o sare de bis-mesilat) al unui compus cu formula I, sau un hidrat al acestuia, este singurul agent terapeutic administrat la subiect. Dezvăluite aici de asemenea, sunt metode de tratament în care compozițiile farmaceutice descrise în prezentul document administrate la un subiect (de exemplu, un om) sunt date unui subiect (de exemplu, unui om) în combinație cu unul sau mai mulți agenți terapeutici sau alte terapii. Atât monoterapia, cât și terapiile combinate sunt destinate și descrise pentru utilizare în metodele detaliate în prezentul document, cum ar fi într-o metodă de tratament al oricărei dintre bolile sau stările detaliate în prezentul document și pentru utilizare cu orice subiect detaliat în prezentul document.

Monoterapia

În unele exemple de realizare, o metodă de tratament al cancerului, a unei tulburări alergice și/sau a unei boli inflamatorii și/sau autoimune, și/sau a unei reacții inflamatorii acute include administrarea la un subiect care necesită aceasta a unei cantități eficiente de o sare de bis-mesilat al unui compus cu formula I (inclusiv polimorfi ai acestei sări de bis-mesilat, cum ar fi Forma 3 și/sau Forma 7), sau un hidrat al acestuia, în care subiectul nu urmează terapia pentru aceiași boală sau stare cu un alt agent sau procedură.

În unele exemple de realizare în care sarea de bis-mesilat al unui compus cu formula I (inclusiv polimorfii acestei sări de bis-mesilat, cum ar fi Forma 3 și/sau Forma 7), sau un hidrat al acestuia, este administrată ca o monoterapie la subiectul care a fost diagnosticat cu sau este suspectat de a avea un cancer, subiectul poate fi un om care este (i) refractar la cel puțin o terapie anticanceroasă, sau (ii) în recidivă după tratamentul cu cel puțin o terapie anticanceroasă, sau ambele (i) și (ii). În unele dintre exemplele de realizare, subiectul este refractar la cel puțin două, cel puțin trei sau cel puțin patru terapii anticanceroase (inclusiv, de exemplu, chimioterapii standard sau experimentale). De exemplu, în unele exemple de realizare, subiectul poate fi un om care este (i) refractar la o terapie cu utilizarea unui anticorp anti-CD20, al unui agent de alchilare (de exemplu, bendamustina), al unui analog purinic (de exemplu, fludarabina), a unei antracicline, sau a oricărei combinații a acestora; (ii) în recidivă după tratamentul cu un anticorp anti-CD20, un agent de alchilare (de exemplu, bendamustina), un analog purinic (de exemplu, fludarabina), o antraciclină sau orice combinație a acestora, sau ambele (i) și (ii).

Un subiect uman care este refractar la cel puțin o terapie anticanceroasă și/sau se află în recidivă după tratamentul cu cel puțin o terapie anticanceroasă, astfel cum este descris mai sus, putea fi supus unei sau mai multor terapii anterioare. În unele exemple de realizare, astfel de subiecți au urmat una, două, trei sau patru, sau cel puțin una, cel puțin două, cel puțin trei, cel puțin patru sau cel puțin cinci, sau între una și zece, între una și nouă, între una și opt, între una și șapte, între una și șase, între una și cinci, sau între una și patru terapii anticanceroase înainte de tratament cu utilizarea metodelor descrise în prezentul document (de exemplu, înainte de administrarea compusului cu formula I, sau a unei sări acceptabile farmaceutic al acestuia, ca o monoterapie).

Trebuie să se înțeleagă faptul că atunci când un subiect (de exemplu, un om) este tratat cu compusul cu formula I, sau o sare acceptabilă farmaceutic al acestuia, ca o monoterapie, subiectul poate urma, de asemenea, una sau mai multe alte terapii care nu sunt terapii anticanceroase.

În unele exemple de realizare, o metodă de tratament al unei comorbidități al unui cancer, inclusiv, dar fără a se limita la LLC, într-un subiect (de exemplu, un om) care a fost diagnosticat cu cancer, de exemplu LLC, include administrarea unei terapii pentru tratamentul comorbidității în combinație cu o sare de bis-mesilat al unui compus cu formula I (inclusiv polimorfii acestei sări de bis-mesilat, cum ar fi Forma 3 și/sau Forma 7), sau un hidrat al acestuia, sau o compoziție farmaceutică al acestuia, la subiect. În unele exemple de realizare, comorbiditatea este selectată din grupul constând din unul sau mai multe alte tipuri de cancer (de exemplu, mamă, de cap și gât, pulmonar, melanom, limfom non-Hodgkin cu celule T, de prostată, de colon, de intestin subțire, ginecologic și de tract urinar), hipertensiune arterială, hiperlipidemie, boală coronariană, boală vasculară periferică, cardiomiopatie, boală cardiacă valvulară, fibrilație atrială, boală cerebrovasculară (de exemplu, atac ischemic tranzitor, ictus cerebral), boală pulmonară obstructivă cronică, boală articulară, ulcer peptic, boală inflamatorie intestinală, boală psihică, boală tiroidiană, hiperplazie benignă de prostată, diabet zaharat și osteoartrită.

Terapiile combinate

În unele exemple de realizare, o metodă de tratament al cancerului, a unei tulburări alergice și/sau a unei boli inflamatorii și/sau autoimune, și/sau a unei reacții inflamatorii acute include administrarea la un subiect (de exemplu, un om) care necesită aceasta a unei cantități eficiente de compoziția farmaceutică descrisă în prezentul document, împreună cu una sau mai multe terapii (de exemplu, unul sau mai mulți agenți terapeutici), care pot fi utile pentru tratarea unui cancer, a unei tulburări alergice și/sau a unei boli inflamatorii și/sau autoimune, și/sau a unei reacții inflamatorii acute.

În unele exemple de realizare, o metodă de tratament al cancerului, o metodă de tratament al cancerului, a unei tulburări alergice și/sau a unei boli inflamatorii și/sau autoimune, și/sau a unei reacții inflamatorii acute include administrarea la un subiect care necesită aceasta a unei cantități eficiente de o sare de bis-mesilat al unui compus cu formula I (inclusiv polimorfi ai acestei sări de bis-mesilat, cum ar fi Forma 3 și/sau Forma 7), sau un hidrat al acestuia, împreună cu un al doilea agent activ, care poate fi util pentru tratarea unui cancer, a unei tulburări alergice și/sau a unei boli inflamatorii și/sau autoimune, și/sau a unei reacții inflamatorii acute. De exemplu, al doilea agent poate fi un agent anti-inflamator. Tratamentul cu al doilea agent activ poate fi până la, concomitent cu sau după tratamentul cu o sare de bis-mesilat al unui compus cu formula I (inclusiv polimorfi ai acestei sări de bis-mesilat, cum ar fi Forma 3 și/sau Forma 7), sau un hidrat al acestuia. În unele exemple de realizare, o sare de bis-mesilat al unui compus cu formula I (inclusiv polimorfi ai acestei sări de bis-mesilat, cum ar fi Forma 3 și/sau Forma 7), sau un hidrat al acestuia, este combinată cu un alt agent activ într-o singură formă medicamentoasă.

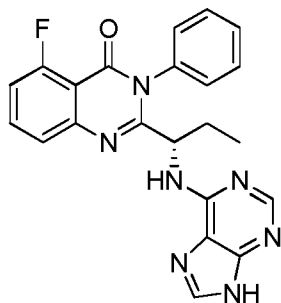
În prezentul document invenția dezvăluie, de asemenea, metode de tratament în care o sare de bis-mesilat al unui compus cu formula I (inclusiv polimorfi ai acestei sări de bis-mesilat, cum ar fi Forma 3 și/sau Forma 7), sau un hidrat al acestuia, este administrată la un subiect (de exemplu, un om) care a fost diagnosticat cu sau este suspectat de a avea un cancer sunt date subiectului în combinație cu una sau mai multe terapii, inclusiv una sau mai multe dintre terapiile anticanceroase descrise mai sus. Astfel, în unele exemple de realizare, metoda de tratament al cancerului la un subiect (de exemplu, un om) care necesită aceasta, include administrarea la un subiect a unei cantități eficiente de o sare de bis-mesilat al unui compus cu formula I (inclusiv a polimorfilor acestei sări de bis-mesilat, cum ar fi Forma 3 și/sau Forma 7), sau al unui hidrat al acestuia, sau a unei compoziții farmaceutice al acestuia, împreună cu una sau mai multe terapii suplimentare, care pot fi utile pentru tratarea cancerului. Una sau mai multe terapii suplimentare pot implica administrarea unui sau mai multor agenți terapeutici.

Este dezvăluită în prezentul document o metodă de tratament al cancerului la un om care necesită aceasta, care include administrarea unei sări de bis-mesilat al unui compus cu formula I (inclusiv a polimorfilor acestei sări de bis-mesilat, cum ar fi Forma 3 și/sau Forma 7), sau al unui hidrat al acestuia, și al unui agent terapeutic suplimentar la om. Este dezvăluită în prezentul document o metodă de tratament al cancerului la un om care necesită aceasta, care include administrarea unui hidrat a sării de bis-mesilat al unui compus cu formula I și al unui agent terapeutic suplimentar la om. Este dezvăluită în prezentul document o metodă de tratament al cancerului la un om care necesită aceasta, care include administrarea unui monohidrat a sării de bis-mesilat al unui compus cu formula I și al unui agent terapeutic suplimentar la om. Este dezvăluită în prezentul document o metodă de tratament al cancerului la un om care necesită aceasta, care include administrarea unui hidrat a sării de mesilat cu formula IA sau IB, sau al unui hidrat al acestuia, și al unui agent terapeutic suplimentar la om. Este dezvăluită în prezentul document o metodă de tratament al cancerului la un om care necesită aceasta, care include administrarea unui hidrat a sării de mesilat cu formula IA sau IB și al unui agent terapeutic suplimentar la om. Este dezvăluită în prezentul document o metodă de tratament al cancerului la un om care necesită aceasta, care include administrarea Formei polimorfe 3 și al unui agent terapeutic suplimentar la om. Este dezvăluită în prezentul document o metodă de tratament al cancerului la un om care necesită aceasta, care include

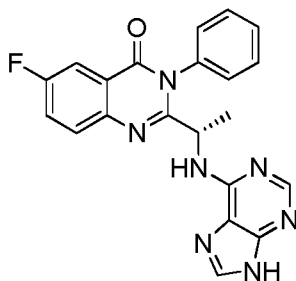
administrarea Formei polimorfe 7 și al unui agent terapeutic suplimentar la om. În oricare dintre exemplele de realizare precedente, tratamentul cancerului poate include, de exemplu, leucemie, limfom și tumori cu celule solide.

- 5 Agentul terapeutic suplimentar poate fi unul sau mai mulți agenți. În unele exemple de realizare, unul sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari pot fi un inhibitor alfosfatidilinozitol-3-kinazei (PI3K), inclusiv, de exemplu, Compușii A, B, C și D, ale căror structuri sunt prezentate mai jos.

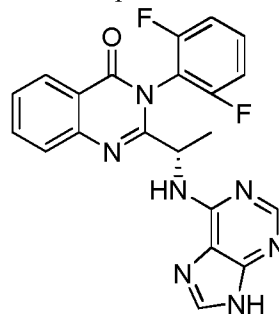
Compușul A



Compușul B

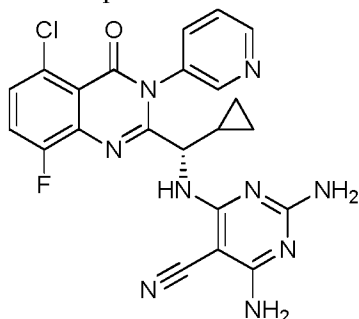


Compușul C



10

Compușul D



În alte exemple de realizare, unul sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari pot fi un inhibitor al lizil-oxidazei 2 (LOXL2) sau o substanță care se leagă la LOXL2, inclusiv, de exemplu, un anticorp monoclonal umanizat (mAb) cu un izotip IgG4 de imunoglobulină direcționat împotriva LOXL2 uman. În alte exemple de realizare, unul sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari pot fi un inhibitor al kinazei care reglează semnalul apoptotic (ASK-1) sau o substanță care se leagă la ASK-1. În alte exemple de realizare, unul sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari pot fi un inhibitor al kinazei Janus, precum JAK1 sau JAK2, sau o substanță care se leagă la o kinază Janus, precum JAK1 sau JAK2. Într-o realizare, unul sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari sunt momelotinib. În alte exemple de realizare, unul sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari pot fi un inhibitor al Bruton-tirozinkinazei (BTK). În alte exemple de realizare, unul sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari pot fi un inhibitor al limfomului cu celule B (LCB). În unele exemple de realizare, inhibitorul LCB este un inhibitor al LCB-2. Într-un exemplu de realizare, inhibitorul LCB este ABT-199.

În alte exemple de realizare, unul sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari pot fi fludarabină, rituximab, obinutuzumab, agenți de alchilare, alemtuzumab și alte tratamente chimioterapice, cum ar fi CHOP (ciclofosfamidă, doxorubicină, vincristină, prednison); R-CHOP (rituximab-CHOP); hyperCVAD (ciclofosfamidă hiperfractionată, vincristină, doxorubicină, dexametazonă, metotrexat, citarabină); R-hyperCVAD (rituximab-hyperCVAD); FCM (fludarabină, ciclofosfamidă, mitoxantronă); R-FCM (rituximab, fludarabină, ciclofosfamidă, mitoxantronă); bortezomib și rituximab; temsirolimus și rituximab; temsirolimus și Velcade®; Iod-131 tositumomab (Bexxar®) și CHOP; CVP (ciclofosfamidă, vincristină, prednison); R-CVP (rituximab-CVP); ICE (ifosfamidă, carboplatină, etopozidă); R-ICE (rituximab-ICE); FCR (fludarabină, ciclofosfamidă, rituximab); FR (fludarabină, rituximab); și D.T. APCE (dexametazonă, talidomidă, cisplatină, Adriamicină®, ciclofosfamidă, etopozidă).

În alte exemple de realizare, unul sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari pot fi un vinca-alcaloid. Într-un exemplu de realizare, vinca-alcaloidul este selectat din grupul constând din vincristină, vinblastină, vindesină, vinorelbină, dezoxivincaminol, vincaminol, vinburnină, vincamajină și vineridină, și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora. În anumite exemple de realizare, cel puțin unul din vinca-alcaloid este selectat din grupul constând din vincristină, vinblastină, vindesină, vinorelbină, dezoxivincaminol, vincaminol, vinburnină, vincamajină și vineridină, și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora. În unele exemple de realizare, vinca-alcaloidul este selectat din grupul constând din vincristină, vinblastină, vindesină și vinorelbină, și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora. În alte exemple de realizare, vinca-alcaloidul este selectat din grupul constând din vincristină și vinblastină, și

sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora. Într-un exemplu de realizare, vinca-alcaloidul este vincristină și sărurile acceptabile farmaceutic ale acesteia. Într-un alt exemplu de realizare, vinca-alcaloidul este vinblastină și sărurile acceptabile farmaceutic ale acesteia. Astfel, prezentul document dezvăluie o metodă de tratament al cancerului la un om care necesită aceasta, care include administrarea la om a unei sări de bis-mesilat al compusului cu formula I, sau al unui hidrat al acestuia; și un vinca-alcaloid, sau o sare acceptabilă farmaceutic al acestuia. Prezentul document dezvăluie o metodă de tratament al cancerului la un om care necesită aceasta, care include administrarea la om al unui hidrat a sării de bis-mesilat al unui compus cu formula I; și al unui vinca-alcaloid, sau a unei sări acceptabile farmaceutic al acestuia. Prezentul document dezvăluie o metodă de tratament al cancerului la un om care necesită aceasta, care include administrarea la om al unui monohidrat a sării de bis-mesilat al unui compus cu formula I; și al unui vinca-alcaloid, sau a unei sări acceptabile farmaceutic al acestuia. Prezentul document dezvăluie o metodă de tratament al cancerului la un om care necesită aceasta, care include administrarea la om a unei sări de mesilat cu formula IA sau IB, sau al unui hidrat al acestuia; și al unui vinca-alcaloid, sau a unei sări acceptabile farmaceutic al acestuia. Prezentul document dezvăluie o metodă de tratament al cancerului la un om care necesită aceasta, care include administrarea la om al unui hidrat a sării de mesilat cu formula IA sau IB; și al unui vinca-alcaloid, sau a unei sări acceptabile farmaceutic al acestuia.

În alte exemple de realizare, acea una sau mai multe terapii pot fi orice monoterapie sau terapie combinată potrivită pentru tratarea leucemiei, inclusiv, de exemplu, a leucemiei limfocitare cronice (LLC), leucemiei limfocitare acute (LLA) și/sau leucemiei mieloide acute (LMA).

În alte exemple de realizare, unul sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari pot fi un agent anti-inflamator. Tratamentul cu unul sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari poate fi până la, concomitent cu sau după tratamentul cu compoziția farmaceutică descrisă în prezentul document. În unele exemple de realizare, compoziția farmaceutică descrisă în prezentul document este combinată cu un alt agent terapeutic într-o singură formă medicamentoasă. Terapeuticele antitumorale adecvate care pot fi utilizate în combinație cu cel puțin o entitate chimică descrisă în prezentul document includ, dar nu sunt limitate la, agenți chimioterapeutici, de exemplu mitomicină C, carboplatină, taxol, cisplatină, paclitaxel, etopozidă, doxorubicină sau o combinație cuprinzând cel puțin unul dintre agenții chimioterapeutici menționați mai sus. Agenți antitumorali radioterapeutici pot fi de asemenea utilizați, singuri sau în combinație cu agenți chimioterapeutici.

Compoziția farmaceutică descrisă în prezentul document poate fi utilă ca agenți de chemosensibilizare și, prin urmare, poate fi utilă în combinație cu alte medicamente chimioterapice, în special, medicamente care induc apoptoza.

O metodă pentru creșterea sensibilității celulelor canceroase în timpul chimioterapiei, care include administrarea la un subiect (de exemplu, uman) care urmează chimioterapia al unui agent chimioterapeutic împreună cu compoziția farmaceutică dezvăluită în prezentul document într-o cantitate suficientă pentru a crește sensibilitatea celulelor canceroase la agentul chimioterapeutic este, de asemenea, prevăzută în prezentul document. Exemplele de alte medicamente chimioterapice care pot fi utilizate în combinație cu entități chimice descrise în prezentul document includ inhibitori ai topoizomerazei I (camptotesină sau topotecan), inhibitori ai topoizomerazei II (de exemplu, daunomicină și etopozidă), agenți de alchilare (de exemplu, ciclofosamidă, melfalan și BCNU), agenți direcționați către tubulină (de exemplu, taxol și vinblastină) și agenți biologici (de exemplu, anticorpi, cum ar fi anticorp anti CD20, IDEC 8, imunotoxine și citochine).

În unele exemple de realizare, compozițiile farmaceutice descrise în prezentul document sunt utilizate în combinație cu Rituxan® (Rituximab) sau alți agenți care lucrează prin epuizarea selectivă a CD20+B-celulelor.

Dezvăluite în prezentul document sunt metode de tratament în care compoziția farmaceutică descrisă în prezentul document se administrează în combinație cu un agent anti-inflamator. Agenții anti-inflamatori includ, dar nu se limitează la AINS, inhibitori specifici și nespecfici de enzima ciclooxygenaza COX-2, compuși cu aur, corticosteroizi, metotrexat, antagoniști ai receptorului factorului de necroză tumorală (TNF), imunosupresoare și metotrexat. Exemplele de AINS includ, dar nu sunt limitate la ibuprofen, flurbiprofen, naproxen și naproxen sodic, diclofenac, combinații de diclofenac sodic și misoprostol, sulindac, oxaprozin, diflunisal, piroxicam, indometacină, etodolac, fenoprofen calcic, ketoprofen, nabumetonă sodică, sulfasalazină, tolmetină sodică și hidroxiclorochină. Exemplele de AINS includ, de asemenea, inhibitori specifici COX-2 (de exemplu, un compus care inhibă COX-2 cu o IC₅₀ care este cel puțin de 50 de ori mai mică decât IC₅₀ pentru COX-1), cum ar fi celecoxib, valdecoxib, lumiracoxib, etoricoxib și/sau rofecoxib. Într-un alt exemplu de realizare, agentul antiinflamator este un salicilat. Salicilații includ dar nu sunt limitați la acid acetilsalicilic sau aspirină, salicilat de sodiu, și salicilați de colină și de magneziu. Agentul antiinflamator poate fi, de asemenea, un corticosteroid. De exemplu, corticosteroizii pot fi aleși dintre cortizon, dexametazonă, metilprednisolon, prednisolon, prednisolon sodiu fosfat și prednison. În unele exemple de realizare, agentul terapeutic antiinflamator este

un compus de aur, cum ar fi aurotiomalat de sodiu sau auranofin. În unele exemple de realizare, agentul antiinflamator este un inhibitor metabolic, cum ar fi un inhibitor al dihidrofolatreductazei, cum ar fi metotrexat sau un inhibitor al dihidroorotatdehidrogenazei, cum ar fi leflunomidă.

În unele exemple de realizare, sunt utilizate combinații în care cel puțin un compus antiinflamator este un anticorp monoclonal anti-C5 (cum ar fi eculizumab sau pexelizumab), un antagonist al TNF, cum ar fi entanercept, sau infliximab, care este un anticorp monoclonal alfa anti-TNF.

În unele exemple de realizare, sunt utilizate combinații în care cel puțin un agent terapeutic este un compus imunosupresor, cum ar fi metotrexat, leflunomidă, ciclosporină, tacrolimus, azatioprină sau micofenolat de mofetil.

Trebuie să se înțeleagă că orice combinații ale agenților terapeutici suplimentari descriși mai sus pot fi utilizate, ca și cum fiecare și orice combinație a fost enumerată în mod individual. De exemplu, în anumite exemple de realizare, agenții terapeutici suplimentari includ un inhibitor al PI3K și un inhibitor al LOXL2.

Invenția dezvăluie, de asemenea, truse care conțin o compoziție farmaceutică ce conține o sare de mesilat (inclusiv, de exemplu, o sare de bis-mesilat) al compusului cu formula I, sau un hidrat al acestuia, și cel puțin un purtător, excipient, adjuvant sau vehicul farmaceutic (de exemplu, cel puțin un polimer acceptabil farmaceutic).

Prezentul document dezvăluie o trusă conținând o compoziție farmaceutică, care conține: o sare de bis-mesilat al unui compus cu formula I, sau un hidrat al acestuia; și un purtător, excipient, adjuvant sau vehicul farmaceutic. Prezentul document dezvăluie o trusă conținând o compoziție farmaceutică, care conține: un hidrat a sării de bis-mesilat al unui compus cu formula I și un purtător, excipient, adjuvant sau vehicul farmaceutic. Prezentul document dezvăluie o trusă conținând o compoziție farmaceutică, care conține: un monohidrat a sării de bis-mesilat al unui compus cu formula I și un purtător, excipient, adjuvant sau vehicul farmaceutic. Prezentul document dezvăluie o trusă conținând o compoziție farmaceutică, care conține: o sare de mesilat cu formula IA sau IB, sau un hidrat al acestuia; și un purtător, excipient, adjuvant sau vehicul farmaceutic. Prezentul document dezvăluie o trusă conținând o compoziție farmaceutică, care conține: un hidrat a sării de mesilat cu formula IA sau IB; și un purtător, excipient, adjuvant sau vehicul farmaceutic. Prezentul document dezvăluie o trusă conținând o compoziție farmaceutică, care conține: Forma polimorfă 3; și un purtător, excipient, adjuvant sau vehicul farmaceutic. IPrezentul document dezvăluie o trusă conținând o compoziție farmaceutică, care conține: Forma polimorfă 7; și un purtător, excipient, adjuvant sau vehicul farmaceutic.

Intr-un exemplu de realizare, sarea de mesilat este sare de bis-mesilat cu formula IA. Intr-un anumit exemplu de realizare, sarea de mesilat este Forma 3 a sării de bis-mesilat cu formula IA, Forma 7 a sării de bis-mesilat cu formula IA, sau un amestec al acestora. Astfel cum este descris în prezentul document, Forma 3 și Forma 7 sunt forme polimorfe ale unei sări de bis-mesilat al unui compus cu formula I. De exemplu, Forma 3 este un polimorf al unui monohidrat a sării de bis-mesilat al unui compus cu formula I.

Intr-un exemplu de realizare, trusa conține instrucțiuni pentru utilizare în tratamentul cancerului sau stărilor inflamatorii. Într-un anumit exemplu de realizare, instrucțiunile sunt îndreptate la utilizarea compoziției farmaceutice pentru tratamentul cancerului, inclusiv, de exemplu, al leucemiei sau limfomului. În anumite exemple de realizare, cancerul este leucemie limfocitară acută (LLA), leucemie mieloidă acută (LMA), leucemie limfocitară cronică (LCL), limfom cu limfocite mici (LLM), sindrom mielodisplazic (SMD), boală mieloproliferativă (BMP), leucemie mieloidă cronică (LMC), mielom multiplu (MM), limfom non-Hodgkin indolent (iNHL), limfom iNHL refractar, limfom non-Hodgkin (LNH), limfom cu celule de manta (LCM), limfom folicular (LF), macroglobulinemie Waldenström (MW), limfom cu celule T, limfom cu celule B, limfom difuz cu celule B mari (LDCBM), limfom limfoplasmocitar (LLP) și limfom de zonă marginală (LZM). În anumite exemple de realizare, cancerul este leucemie limfocitară acută (LAL), leucemie mieloidă acută (LMA), leucemie limfocitară cronică (LLC), limfom cu limfocite mici (LLM), sindrom mielodisplazic (SMD), boală mieloproliferativă (BMP), leucemie mieloidă cronică (LMC), mielom multiplu (MM), limfom non-Hodgkin indolent (iLNH), limfom iLNH refractar, limfom non-Hodgkin (NHL), limfom cu celule de manta (LCM), limfom folicular (LF), macroglobulinemie Waldenström (MW), limfom cu celule T, limfom cu celule B și limfom difuz cu celule B mari (LDCBM). Intr-o realizare, cancerul este leucemie limfoblastică acută cu celule T (T-LLA) sau leucemie limfoblastică acută cu celule B (B-LLA). În unele exemple de realizare, cancerul este LCM, LDCBM, iLNH, LF, LZM, LLP, LLM sau MW. În alte exemple de realizare, cancerul este LLC, LCM, LDCBM, iLNH (inclusiv, de exemplu, iLNH non-FL) sau LF.

Limfomul non-Hodgkin include bolile celulei B indolente care includ, de exemplu, limfomul folicular, limfomul limfoplasmocitar, macroglobulinemia Waldenström și limfomul de zonă marginală, precum și limfoamele agresive care includ, de exemplu, limfomul Burkitt, limfomul difuz cu celule B mari (LDCBM) și limfomul cu celule de manta (CLM). Intr-un exemplu de realizare, cancerul este limfom non-Hodgkin (iLNH). Intr-o altă formă de realizare, cancerul este iLNH non-FL.

Intr-un exemplu de realizare particular, instrucțiunile sunt îndreptate la utilizarea compoziției farmaceutice pentru tratamentul unei boli autoimune. Anumite exemple de realizare ale unei boli autoimune includ astmul, artrita reumatoidă, scleroza multiplă și lupus.

Orice compoziție farmaceutică descrisă în prezenta dezvoltare poate fi utilizată în truse, la fel ca și cum fiecare compoziție a fost specific și individual indicată pentru utilizare într-o trusă. De exemplu, într-un exemplu de realizare o trusă poate conține: a) aproximativ 34% m/m de sare de mesilat (inclusiv, de exemplu, o sare de mono-mesilat sau de bis-mesilat) al unui compus cu formula I; b) aproximativ 15% m/m de HPMC; c) aproximativ 22% m/m de manitol; d) aproximativ 10% m/m de crospovidonă; și e) aproximativ 1% m/m până la aproximativ 3% m/m de poloxamer. Într-un alt exemplu de realizare, o trusă poate conține: a) aproximativ 34% m/m de o sare de bis-mesilat al unui compus cu formula I, sau un hidrat al acestuia; b) aproximativ 15% m/m de HPMC; c) aproximativ 22% m/m de manitol; d) aproximativ 10% m/m de crospovidonă; și e) aproximativ 1% m/m până la aproximativ 3% m/m de poloxamer. Într-un alt exemplu de realizare, o trusă poate conține: a) aproximativ 34% m/m de un monohidrat a sării de bis-mesilat al unui compus cu formula I; b) aproximativ 15% m/m de HPMC; c) aproximativ 22% m/m de manitol; d) aproximativ 10% m/m de crospovidonă; și e) aproximativ 1% m/m până la aproximativ 3% m/m de poloxamer. Într-un alt exemplu de realizare, o trusă poate conține: a) aproximativ 34% m/m de Formă polimorfă 3, Formă polimorfă 7 sau o combinație a acestora; b) aproximativ 15% m/m de HPMC; c) aproximativ 22% m/m de manitol; d) aproximativ 10% m/m de crospovidonă; și e) aproximativ 1% m/m până la aproximativ 3% m/m de poloxamer.

Articole de fabricație

Invenția dezvoltă articole de fabricație care conțin un container în care sunt conținute o compoziție farmaceutică ce conține o sare de mesilat (inclusiv, de exemplu, o sare de bis-mesilat) al unui compus cu formula I și cel puțin un polimer acceptabil farmaceutic. Articolul de fabricație poate fi o sticlă, un flacon, o fiolă, un aplicator de unică folosință sau altele asemenea, conținând compoziția farmaceutică descrisă în prezenta dezvoltare. Containerul poate fi format dintr-o varietate de materiale, cum ar fi sticlă sau plastic și într-un aspect conține, de asemenea, o etichetă pe, sau asociată cu, containerul care indică direcțiile pentru utilizare în tratamentul cancerului sau stărilor inflamatorii.

Prezentul document dezvoltă un articol de fabricație conținând o sare de bis-mesilat al unui compus cu formula I sau un hidrat al acestuia. Prezentul document dezvoltă un articol de fabricație conținând un hidrat a sării de bis-mesilat al unui compus cu formula I. Prezentul document dezvoltă un articol de fabricație conținând un monohidrat a sării de bis-mesilat al unui compus cu formula I. Prezentul document dezvoltă un articol de fabricație conținând o sare de mesilat cu formula IA sau IB, sau un hidrat al acestuia. Prezentul document dezvoltă un articol de fabricație conținând un hidrat a sării de mesilat cu formula IA sau IB. Prezentul document dezvoltă un articol de fabricație conținând Forma polimorfă 3. Prezentul document dezvoltă un articol de fabricație conținând Forma polimorfă 7. În oricare din exemplele de realizare prezentate, articolul de fabricație mai poate conține o etichetă care conține instrucțiuni de utilizare a sării de mesilat.

Invenția dezvoltă, de asemenea, formele medicamentoase unificate ale compoziției farmaceutice ce conțin o sare de mesilat (inclusiv, de exemplu, o sare de mono-mesilat sau de bis-mesilat) al unui compus cu formula I și cel puțin un polimer acceptabil farmaceutic.

Prezentul document dezvoltă o doză unificată ce conține o sare de bis-mesilat al unui compus cu formula I sau un hidrat al acestuia. Prezentul document dezvoltă o doză unificată ce conține un hidrat a sării de bis-mesilat al unui compus cu formula I. Prezentul document dezvoltă o doză unificată ce conține un monohidrat a sării de bis-mesilat al unui compus cu formula I. Prezentul document dezvoltă o doză unificată ce conține o sare de mesilat cu formula IA sau IB, sau un hidrat al acestuia. Prezentul document dezvoltă o doză unificată ce conține un hidrat a sării de mesilat cu formula IA sau IB. Prezentul document dezvoltă o doză unificată ce conține Forma polimorfă 3. Într-un aspect, invenția prevede o doză unificată ce conține Forma polimorfă 7. În oricare din exemplele de realizare prezentate, doza unificată este o tabletă.

În unele exemple de realizare, forma medicamentoasă unificată conține de la aproximativ 10 mg până la aproximativ 1800 mg, sau aproximativ 10 mg până la aproximativ 1500 mg, sau aproximativ 10 mg până la aproximativ 1300 mg, sau aproximativ 10 mg până la aproximativ 1000 mg, sau aproximativ 10 mg până la aproximativ 800 mg, sau aproximativ 10 mg până la aproximativ 600 mg, sau aproximativ 10 mg până la aproximativ 300 mg, sau aproximativ 10 mg până la aproximativ 200 mg, sau aproximativ 10 mg până la aproximativ 100 mg, sau aproximativ 100 mg până la aproximativ 800 mg sau aproximativ 100 mg până la aproximativ 600 mg, sau aproximativ 100 mg până la aproximativ 300 mg, sau aproximativ 100 mg până la aproximativ 200 mg, sau aproximativ 200 mg până la aproximativ 350 mg, sau aproximativ 250 mg până la aproximativ 300 mg, sau aproximativ 200 mg până la aproximativ 400 mg, sau aproximativ 400 mg până la aproximativ 600 mg, sau aproximativ 400 mg până la aproximativ 800 mg, sau aproximativ 600 mg, sau aproximativ 800 mg, sau aproximativ 800 mg până la aproximativ 1200 mg, sau aproximativ 1200 mg până la aproximativ 1600 de o sare de mesilat al compusului cu

formula I, sau un hidrat al acestuia; sau în anumite exemple de realizare, de o sare de mono-mesilat sau de bis-mesilat al unui compus cu formula I, sau un hidrat al acestora; sau într-un exemplu de realizare, de un monohidrat a sării de bis-mesilat al unui compus cu Formula I; sau într-un alt exemplu de realizare, de Forma polimorfă 3, Forma polimorfă 7, sau o combinație a acestora. În anumite exemple de realizare, forma medicamentoasă unificată conține aproximativ 25 mg, aproximativ 50 mg, aproximativ 75 mg, aproximativ 100 mg, aproximativ 200 mg, aproximativ 250 mg, aproximativ 300 mg, aproximativ 350 mg, aproximativ 400 mg, aproximativ 450 mg, aproximativ 500 mg, aproximativ 550 mg, aproximativ 600 mg, aproximativ 700 mg, aproximativ 800 mg, aproximativ 900 mg, aproximativ 1,000 mg, aproximativ 1100 mg, aproximativ 1200 mg, sau aproximativ 1300 mg de o sare de mesilat al compusului cu formula I, sau un hidrat al acestuia; sau în anumite exemple de realizare, de o sare de mono-mesilat sau de bis-mesilat al unui compus cu formula I, sau un hidrat al acestora; sau într-un exemplu de realizare de un monohidrat a sării de bis-mesilat al unui compus cu Formula I; sau într-un alt exemplu de realizare, de Forma polimorfă 3, Forma polimorfă 7, sau o combinație a acestora.

În unele dintre exemplele de realizare prezentate, forma medicamentoasă unificată conține suplimentar cel puțin un purtător acceptabil farmaceutic.

Dozele pentru administrare orală descrise mai sus pot fi administrate o dată pe zi (QD) sau BID pe zi (BID). În unele exemple de realizare, o sare de mesilat al unui compus cu formula I, sau un hidrat al acestuia; sau în anumite exemple de realizare, o sare de mono-mesilat sau de bis-mesilat al unui compus cu formula I, sau un hidrat al acestuia; sau într-un exemplu de realizare, un monohidrat a sării de bis-mesilat al unui compus cu formula I; sau într-un alt exemplu de realizare, Forma polimorfă 3, Forma polimorfă 7, sau o combinație a acestora, sau o compoziție farmaceutică conform oricărei dintre cele de mai sus, se administrează pe cale orală într-o doză unificată de aproximativ 1 mg QD, aproximativ 2 mg QD, aproximativ 5 mg QD, aproximativ 10 mg QD, aproximativ 15 mg QD, aproximativ 20 mg QD, aproximativ 25 mg QD, aproximativ 30 mg QD, aproximativ 35 mg QD, aproximativ 40 mg QD, aproximativ 45 mg QD, aproximativ 50 mg QD, aproximativ 75 mg QD, aproximativ 100 mg QD, aproximativ 125 mg QD, aproximativ 150 mg QD, aproximativ 175 mg QD, aproximativ 200 mg QD, aproximativ 225 mg QD, aproximativ 250 mg QD, aproximativ 300 mg QD, aproximativ 350 mg QD, aproximativ 400 mg QD, aproximativ 450 mg QD, aproximativ 500 mg QD, aproximativ 550 mg QD, aproximativ 600 mg QD, aproximativ 650 mg QD, aproximativ 700 mg QD, aproximativ 750 mg QD, aproximativ 800 mg QD, aproximativ 850 mg QD, aproximativ 900 mg QD, aproximativ 950 mg QD, sau aproximativ 1000 mg QD. În unele exemple de realizare, o sare de mesilat al unui compus cu formula I, sau un hidrat al acestuia; sau în anumite exemple de realizare, o sare de mono-mesilat sau de bis-mesilat al unui compus cu formula I, un hidrat al acestuia; sau într-un exemplu de realizare, un monohidrat a sării de bis-mesilat al unui compus cu formula I; sau într-un alt exemplu de realizare, Forma polimorfă 3, Forma polimorfă 7, sau o combinație a acestora, sau o compoziție farmaceutică conform oricărei dintre cele de mai sus, se administrează pe cale orală într-o doză unificată de aproximativ 1 mg BID, aproximativ 2 mg BID, aproximativ 5 mg BID, aproximativ 10 mg BID, aproximativ 15 mg BID, aproximativ 20 mg BID, aproximativ 25 mg BID, aproximativ 30 mg BID, aproximativ 35 mg BID, aproximativ 40 mg BID, aproximativ 45 mg BID, aproximativ 50 mg BID, aproximativ 75 mg BID, aproximativ 100 mg BID, aproximativ 125 mg BID, aproximativ 150 mg BID, aproximativ 175 mg BID, aproximativ 200 mg BID, aproximativ 225 mg BID, aproximativ 250 mg BID, aproximativ 300 mg BID, aproximativ 350 mg BID, aproximativ 400 mg BID, aproximativ 450 mg BID, aproximativ 500 mg BID, aproximativ 550 mg BID, aproximativ 600 mg BID, aproximativ 650 mg BID, aproximativ 700 mg BID, aproximativ 750 mg BID, aproximativ 800 mg BID, aproximativ 850 mg BID, aproximativ 900 mg BID, aproximativ 950 mg BID, sau aproximativ 1000 mg BID.

De exemplu, în unele exemple de realizare, invenția dezvăluie o tabletă care conține o sare de mesilat al unui compus cu formula I, sau un hidrat al acestuia; sau în anumite exemple de realizare, o sare de mono-mesilat sau de bis-mesilat al unui compus cu formula I, un hidrat al acestuia; sau într-o formă de realizare, un monohidrat a sării de bis-mesilat al unui compus cu formula I; sau într-un alt exemplu de realizare, Forma polimorfă 3, Forma polimorfă 7, sau o combinație a acestora, în care tableta este administrată oral la un om care necesită aceasta într-o doză unificată de aproximativ 1 mg BID, aproximativ 2 mg BID, aproximativ 5 mg BID, aproximativ 10 mg BID, aproximativ 15 mg BID, aproximativ 20 mg BID, aproximativ 25 mg BID, aproximativ 30 mg BID, aproximativ 35 mg BID, aproximativ 40 mg BID, aproximativ 45 mg BID, aproximativ 50 mg BID, aproximativ 75 mg BID, aproximativ 100 mg BID, aproximativ 125 mg BID, aproximativ 150 mg BID, aproximativ 175 mg BID, aproximativ 200 mg BID, aproximativ 225 mg BID, aproximativ 250 mg BID, aproximativ 300 mg BID, aproximativ 350 mg BID, aproximativ 400 mg BID, aproximativ 450 mg BID, aproximativ 500 mg BID, aproximativ 550 mg BID, aproximativ 600 mg BID, aproximativ 650 mg BID, aproximativ 700 mg BID, aproximativ 750 mg BID, aproximativ 800 mg BID, aproximativ 850 mg BID, aproximativ 900 mg BID, aproximativ 950 mg BID sau aproximativ 1000 mg BID. Într-un exemplu de realizare precedentă, omul are o stare selectată din grupul constând din limfom limfoplasmocitar/macroglobulinemie Waldenstrom

(LLP/MW), limfom cu limfocite mici (LLM), limfom de zonă marginală (LZM), limfom folicular (LF), limfom difuz cu celule B mari (LDCBM), limfom cu celule de manta (LCM) și leucemie limfocitară cronică (LLC), sau orice combinație a acestora. Într-un alt exemplu de realizare anterioară, omul este (i) refractar la, și/sau (ii) în recidivă după tratamentul cu cel puțin o terapie pentru un limfom non-Hodgkin indolent non-FL. În anumite exemple de realizare, limfomul non-Hodgkin indolent non-FL este limfom limfoplasmocitar/macroglobulinemie Waldenstrom (LPL/MW), limfom cu limfocite mici (LLM) sau limfom de zonă marginală (LMZ)). Într-un alt exemplu de realizare, omul este (i) refractar la, și/sau (ii) în recidivă după tratamentul cu cel puțin o terapie pentru limfom folicular (LF). Într-un alt exemplu de realizare, omul este (i) refractar la, și/sau (ii) în recidivă după tratamentul cu cel puțin o terapie pentru limfom difuz cu celule B mari (LDCBM). Într-un alt exemplu de realizare, omul este (i) refractar la, și/sau (ii) în recidivă după tratamentul cu cel puțin o terapie pentru limfom cu celule de manta (LCM). Într-un alt exemplu de realizare, omul este (i) refractar la, și/sau (ii) în recidivă după tratamentul cu cel puțin o terapie pentru leucemie limfocitară cronică (LLC). Într-un alt exemplu de realizare, omul este (i) refractar la, și/sau (ii) în recidivă după tratamentul cu un inhibitor al fosfatidilinozitol-3-kinazei (PI3K), un inhibitor al Bruton-tirozinkinazei (BTK) sau un tratament cu receptor pentru celulele B (RCB) pentru leucemie limfocitară cronică (LLC).

Orice compoziție farmaceutică descrisă în prezenta dezvăluire poate fi utilizată în articole de fabricație, la fel ca și cum fiecare și orice compoziție a fost specific și individual indicată pentru utilizarea unui articol de fabricație. De exemplu, într-un exemplu de realizare, un articol de fabricație poate conține: a) aproximativ 34% m/m de sare de mesilat (incluzând, de exemplu, o sare de mono-mesilat sau de bis-mesilat) al unui compus cu formula I; b) aproximativ 15% m/m de HPMC; c) aproximativ 22% m/m de manitol; d) aproximativ 10% m/m de crosopovidonă; și e) aproximativ 1% m/m până la aproximativ 3% m/m de poloxamer. Într-un alt exemplu de realizare, un articol de fabricație poate conține: a) aproximativ 34% m/m de o sare de bis-mesilat al unui compus cu formula I, sau un hidrat al acestuia; b) aproximativ 15% m/m de HPMC; c) aproximativ 22% m/m de manitol; d) aproximativ 10% m/m de crosopovidonă; și e) aproximativ 1% m/m până la aproximativ 3% m/m de poloxamer. Într-un alt exemplu de realizare, un articol de fabricație poate conține: a) aproximativ 34% m/m de un monohidrat a sării de bis-mesilat al unui compus cu formula I; b) aproximativ 15% m/m de HPMC; c) aproximativ 22% m/m de manitol; d) aproximativ 10% m/m de crosopovidonă; și e) aproximativ 1% m/m până la aproximativ 3% m/m de poloxamer. Într-un alt exemplu de realizare, un articol de fabricație poate conține: a) aproximativ 34% m/m de Formă polimorfă 3, Formă polimorfă 7 sau o combinație a acestora; b) aproximativ 15% m/m de HPMC; c) aproximativ 22% m/m de manitol; d) aproximativ 10% m/m de crosopovidonă; și e) aproximativ 1% m/m până la aproximativ 3% m/m de poloxamer.

EXEMPLE

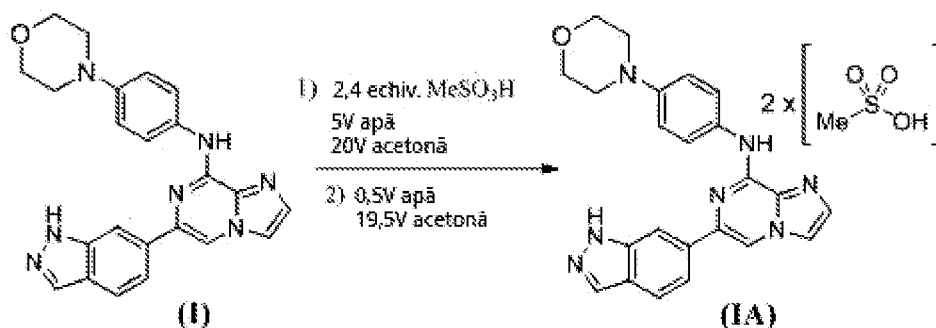
Următoarele exemple sunt incluse pentru a ilustra exemplele de realizare ale descrierii. Specialiștii în domeniu trebuie să aprecieze, că tehnicile descrise în prezentul document reprezintă tehnici care se aplică în practica invenției. Cei cu calificare în domeniu vor aprecia că, în lumina prezentei dezvăluiri, modificări pot fi făcute în exemplele din prezentul document fără a se îndepărta de la scopul dezvăluirii.

Polimorfii descriși în prezentul document pot fi caracterizați prin diferite metode cunoscute în domeniu, cum ar fi difractograma de raze X pe pulbere (XRPD), calorimetria cu scanare diferențială (CSD), analiza termogravimetrică (ATG), sorbția de vapori dinamică (SVD), difracția de raze X pe monocristal, rezonanța magnetică nucleară (RMN, de exemplu, ¹H-RMN), inclusiv, de exemplu, metodele descrise în Exemplele 4A, 4B, 4C, 5A, 5B, 6A, 6B și 11. În ceea ce privește Forma polimorfă 3, difractogramele XRPD exemplare sunt prevăzute în Fig. 1A și 1B; profilurile CSD și ATG sunt prezentate în Fig. 3A, 3B și 3C; diagramele SVD sunt prezentate în Fig. 5A și 5C; și un spectru ¹H RMN exemplar este prezentat în Fig. 13. În ceea ce privește Forma polimorfă 7, difractogramele XRPD reprezentative sunt prezentate în Fig. 2A și 2B; datele CSD și ATG exemplare sunt prezentate în Fig. 4A, 4B și 4C; diagramele SVD exemplare sunt prezentate în Fig. 5B și 5D; și un spectru ¹H RMN exemplar este prezentat în Fig. 14.

În exemplele care urmează, termenul „X” se referă la echivalenți în masă, și „V” se referă la echivalenți în volum. „UR” se referă la umiditate relativă.

Exemplul 1: Sinteza Formei polimorfe 3

Procedeele de obținere în general a diverselor forme ale compusului cu formula I pot fi găsite în brevetele [1], [2]. Ceea ce urmează este un procedeu de obținere a Formei polimorfe 3, care este un polimorf al unui monohidrat a sării de bis-mesilat al unui compus cu formula I (și poate fi, de asemenea, descris ca un polimorf al unui monohidrat al compusului cu formula IA prezentat în schema de reacție de mai jos).

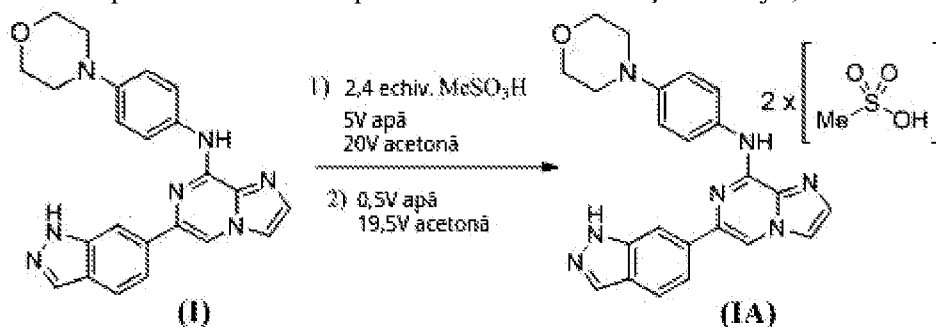


Un compus cu formula I (1,0 X) s-a adăugat la Reactorul A. Acid metan sulfonic (0,56 X, 2,40 echiv.), apă (4 X, 4 V) și acetonă (3,2 X, 4 V) s-au adăugat la Reactorul B. Conținutul Reactorului B s-a adăugat la Reactorul A, menținând temperatura în Reactorul A sub 35°C. După dizolvarea completă a solidelor, conținutul Reactorului A s-a transferat la Reactorul B. Reactorul A s-a clătit cu apă (1 x, 1 V) și acetonă (0,8 X, 1 V), și conținutul s-a transferat la Reactorul B. Temperatura din Reactorul B s-a ajustat la 19-25°C. Sub agitare puternică, acetonă (11,9 X, 15 V) s-a adăugat la Reactorul B. Temperatura din Reactorul B s-a ajustat la 0-6°C și conținutul Reactorului B s-a amestecat timp de 5 ore, apoi s-a filtrat și s-a clătit cu acetonă (4,0 X, 5 V) pentru a obține Forma polimorfă 7. Forma 7 s-a uscat in vid la 60°C până la atingerea masei constante. Difractogramele XRPD și CSD reprezentative ale Formei polimorfe 7 sunt prezentate în Fig. 2A și 4A, respectiv.

Forma polimorfă 7 izolată s-a adăugat la germenul Formei polimorfe 3 al unui compus cu formula IA (0,01 X, 1% mol.) în Reactorul B. Acetonă (15,4 X, 19,5 V) și apă (0,5 X, 0,5 V) s-au adăugat la Reactorul B și s-au amestecat la 19-25°C până când Forma polimorfă 7 s-a transformat în Forma 3. Transformarea s-a controlat prin XRPD sau DSC. Conținutul Reactorului B s-a filtrat, s-a clătit cu acetonă (2,4 X, 3 V) și s-a uscat in vid la 60°C până la atingerea masei constante. Difractogramele XRPD și CSD reprezentative ale Formei polimorfe 3 al compusului cu formula I sunt prezentate în Fig. 1A și 3A, respectiv. Alte difractograme XRPD și CSD reprezentative ale Formei polimorfe 3 al compusului cu formula I sunt prezentate în Fig. 1B și 3C, respectiv.

Exemplul 2: Sinteza alternativă a Formei polimorfe 3

Ceea ce urmează este un procedeu de obținere a Formei polimorfă 3, un monohidrat a sării de bis-mesilat al unui compus cu formula I (care poate fi, de asemenea, descris ca un polimorf al unui monohidrat al compusului cu formula IA prezentat în schema de reacție de mai jos).



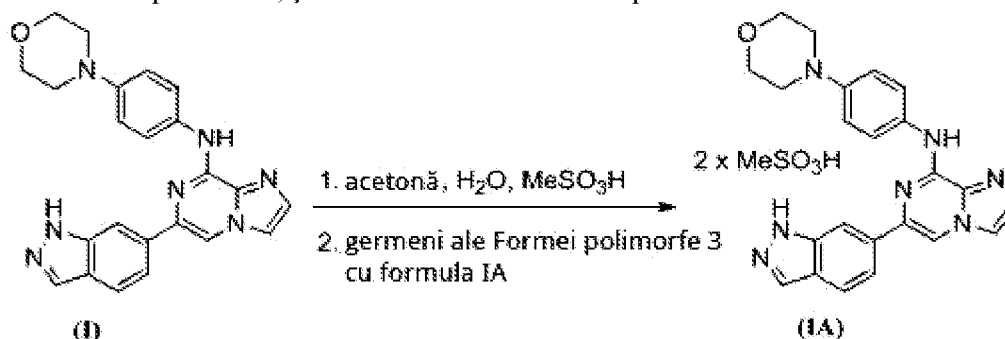
Forma polimorfă 7 a fost obținută astfel cum este descris în Exemplul 1.

Forma polimorfă 7 izolată s-a adăugat la germenul Formei polimorfe 3 al unui compus cu formula IA (0,01 X, 1% mol.) în Reactorul B. Acetonă (15,0 X, 19,0 V) și apă (1,0 X, 1,0 V) s-au adăugat la Reactorul B. Conținutul Reactorului B s-a încălzit la reflux (aproximativ 55°C) până când Forma 7 s-a transformat în Forma 3. Transformarea s-a monitorizat prin XRPD sau CSD. Conținutul Reactorului B a fost o suspensie și s-a răcit la 19-25°C, apoi s-a filtrat, s-a clătit cu acetonă (2,4 X, 3 V) și s-a uscat in vid la 60°C până la atingerea masei constante pentru a obține Forma polimorfă 3. Difractogramele XRPD și CSD reprezentative ale Formei polimorfe 3 al unui compus cu formula IA sunt prezentate în Fig. 1A și 3A, respectiv. Alte difractograme XRPD și CSD reprezentative ale Formei polimorfe 3 al unui compus cu formula I sunt prezentate în Fig. 1B și 3C, respectiv.

Exemplul 3: Sinteza One-Pot a Formei polimorfe 3

Ceea ce urmează este un procedeu de obținere a Formei polimorfe 3, un monohidrat a sării de bis-mesilat al unui compus cu formula I (care poate fi, de asemenea, descris ca un polimorf al unui monohidrat al compusului cu formula IA prezentat în schema de reacție de mai jos) dintr-un compus cu

formula I (ca o bază liberă). Procedul descris utilizează un singur reactor la transformarea unui compus cu formula I în Forma polimorfă 3, și nu necesită izolarea unui compus intermediar.



Un compus cu formula I (1,0X) s-a adăugat la acetona (14,2X, 18V) în Reactorul A și s-a amestecat. Apă (0,8x, 0,8V) s-a adăugat la Reactorul A, urmată de acid metan sulfonic , (0,48 X, 2,05 echiv.). Acetona (0,9 X, 1,2 V) s-a pompat pentru a clăti liniile spre Reactorul A cu acetona. Conținutul Reactorului A s-a încălzit la reflux (aproximativ 55°C) timp de aproximativ 2 ore. Germenii Formei polimorfe 3 (0,015 X, 1% mol.) s-au adăugat la Reactorul A și conținutul s-a amestecat la reflux pentru a transforma un compus cu formula IA în Forma polimorfă 3. Transformarea s-a monitorizat prin XRPD. Conținutul reactorului s-a răcit la 19-25°C, s-a filtrat, s-a clătit cu acetona (4,0 X, 5 V) și s-a uscat in vid la 60°C. Difractogramele XRPD și CSD reprezentative ale Formei polimorfe 3 sunt prezentate în Fig. 1A și 3A, respectiv. Alte difractograme XRPD și CSD reprezentative ale Formei polimorfe 3 al unui compus cu formula I sunt prezentate în Fig. 1B și 3C, respectiv.

Exemplul 4A: Măsurătorile XRPD ale Formei polimorfe 3 și Formei polimorfe 7

Acest exemplu descrie condițiile experimentale și datele pentru măsurătorile XRPD ale Formei polimorfe 3 și Formei polimorfe 7.

Forma polimorfă 3

Difractogramele XRPD au fost colectate pe un difractometru PANalytical X'Pert PRO MPD folosind un fascicul incident de radiație cu utilizarea unei surse bine-focuse Optix lungi. O oglindă multistrat eliptic gradată s-a folosit pentru a focusa razele X Cu K α prin probă și pe detector. Înainte de analiză, o probă de siliciu (NIST SRM 640d) a fost analizată pentru a verifica dacă poziția observată a picului Si 111 este în concordanță cu poziția NIST-certificată. Un specimen din probă a fost prins între pelicule 3- μ m-groase și analizat în geometria de transmisie. Un fascicul-stop, extensia antidispersie scurtă și o margine de cuțit antidispersie au fost folosite pentru a minimiza fundalul generat de aer. Diafragme Soller pentru fasciculele incidente și difractate au fost folosite pentru a minimiza extinderea de la divergența axială. Difractogramele au fost colectate cu ajutorul unui detector pozițional-sensibil de scanare (X'Celerator) amplasat la 240 mm de la probă și a software-ului colector de date v. 2.2b. Parametrii de achiziție a datelor pentru fiecare difractogramă sunt afișate deasupra imaginii în secțiunea de date a acestui raport, inclusiv diafragma de divergență (DD) în fața oglinzii. Picurile proeminente sunt selectate din picurile observate prin identificarea de preferință a picurilor cu unghi mic care nu se suprapun, cu o intensitate puternică.

O difractogramă XRPD exemplară a Formei polimorfe 3 este prezentată în Fig. 1A. Cu referire la Fig. 1A, 2 θ -reflexiile XRPD ($\pm 0,2$ grade) caracteristice pentru Forma 3 sunt 13,75, 16,90, 22,88 și 26,06.

Forma polimorfă 7

Difractogramele XRPD au fost colectate cu ajutorul unui difractometru de raze X pe pulbere PANalytical X'Pert MPD Pro configurat cu stadiu de reflexie cu spinning, diapazon de achiziționare a datelor: 2-40 grade 2 θ , anod de cupru (Cu); radiație K α 1/K α 2; curentul tubului de 40 mA; tensiunea tubului de 45 kV; diafragme de divergență și antidispersie automate. Probele au fost preparate pentru analiză prin distribuirea materialului solid ca un strat subțire pe un suport de siliciu. Fiecare suport a fost montat pe o măsută de reflexie/transmisie și rotit în timpul achiziționării datelor.

O difractogramă XRPD exemplară a Formei polimorfe 7 este prezentată în Fig. 1C. Cu referire la Fig. 1C, 2 θ -reflexiile ($\pm 0,2$ grade) XRPD caracteristice pentru Forma 7 sunt 4,94, 9,82 și 26,68.

Exemplul 4B: Măsurătorile XRPD ale Formei polimorfe 3 și Formei polimorfe 7

Acest exemplu descrie condițiile experimentale și datele pentru măsurătorile XRPD ale Formei polimorfe 3 și Formei polimorfe 7.

Difractogramele XRPD au fost colectate pe un difractometru Bruker AXS C2 GADDS folosind radiația Cu K α (40 kV, 40 mA), măsută XYZ automată, microscopul video cu laser pentru poziționarea automată a probelor și un detector de zonă 2-dimensional HiStar. Optica cu raze X constă dintr-o singură

oglină multistrat Göbel cuplată cu un colimator cu contacte punctiforme de 0,3 mm. O verificare de performanță săptămânală se efectuează cu ajutorul unui Corindon NIST 1976 standard (placă plată).

Divergența fasciculului, adică mărimea efectivă a fasciculului de raze X pe probă, a fost de aproximativ 4 mm. Un mod de scanare continuă Θ - Θ a fost aplicat la o distanță a probei – detectorului de 20 cm, care oferă un diapazon 2Θ eficient de $3,2^\circ - 29,7^\circ$. De obicei proba ar fi expusă la fasciculul de raze X timp de 120 secunde. Software-ul utilizat pentru colectarea datelor a fost GADDS pentru XP/2000 4.1.43 și datele au fost analizate și prezentate cu ajutorul Diffraction Plus EVA v15.0.0.0.

Condiții ambientale: Probele studiate în condiții ambientale au fost preparate ca specimene pe o placă plată folosind pulbere ca un receptor fără măcinare. Aproximativ 1 – 2 mg de probă au fost ușor presate pe o lamelă de sticlă pentru a obține o suprafață plană.

Condiții non-ambientale: Probele studiate în condiții non-ambientale au fost montate pe o placă de siliciu cu un compus conductor de căldură. Proba a fost apoi încălzită până la temperatura corespunzătoare de $20^\circ\text{C}/\text{min}$ și, ulterior, menținută în condiții izoterme timp de 1 minut înainte de inițierea colectării datelor.

Exemplul 4C: Măsurătorile XRPD ale Formei polimorfe 3 și Formei polimorfe 7

Acest exemplu descrie condițiile experimentale și datele pentru măsurătorile XRPD ale Formei polimorfe 3 și Formei polimorfe 7.

Difractogramele de raze X pe pulbere (XRPD) s-au colectat pe un difractometru Bruker D8 folosind radiația $\text{Cu K}\alpha$ (40 kV, 40 mA), goniometrul $\Theta - 2\Theta$, precum și divergența de $V4$ și diafragmele de recepție, un monocromator Ge și un detector Lynxeye. Instrumentul este verificat pentru performanță cu ajutorul unui Corindon certificat standard (NIST 1976). Software-ul utilizat pentru colectarea datelor a fost Diffraction Plus XRD Commander v2.6.1 și datele au fost analizate și prezentate cu ajutorul Diffraction Plus EVA v15.0.0.0.

Probele au fost studiate în condiții ambientale ca specimene pe o placă plată folosind pulbere ca atare. Proba a fost ambalată cu grijă într-o cavitate tăiată într-o placă de siliciu șlefuită, cu fond zero (510). Proba a fost rotită în propriul său plan în timpul analizei. Detaliile de colectare a datelor sunt:

Limitele unghiului de rotație: 2° până la $42^\circ 2\Theta$

Lungimea pasului: $0,05^\circ 2\Theta$

Timpul de colectare: 0,5 s/pas

Probele studiate în condiții non-ambientale: Aproximativ 40 mg de probă au fost plasate într-un suport de probă Ni-acoperit în condiții ambientale. Proba a fost încălcată la 25°C . Proba a fost apoi încălzit la temperatura corespunzătoare. Detaliile de colectare a datelor sunt:

Limitele unghiului de rotație: 3° până la $30^\circ 2\Theta$

Lungimea pasului: $0,05^\circ 2\Theta$

Timpul de colectare: 0,5 s/pas

Exemplul 5A: Măsurătorile XRPD ale Formei polimorfe 3 și Formei polimorfe 7

Acest exemplu descrie condițiile experimentale și datele pentru măsurătorile calorimetriei cu scanare diferențială (mCSD) modulată și analizei termogravimetrice (ATG) ale Formei polimorfe 3 și Formei polimorfe 7.

CSD a fost realizată cu aproximativ 2 până la 5 mg de substanță solidă într-o cuvă de aluminiu cu un orificiu de mici dimensiuni, încălzită la $2^\circ\text{C}/\text{min}$ cu o modulație de $\pm 0,8^\circ\text{C}$ la fiecare 60 de secunde sub purjare cu azot uscat folosind modelul de instrumente TA-1000 (New Castle, DE, SUA). ATG a fost efectuată cu aproximativ 2 până la 5 mg de substanță solidă încălzită la un debit de 2 sau $10^\circ\text{C}/\text{min}$, folosind modelul de instrumente TA-500 (New Castle, DE, SUA).

Forma polimorfă 3

Termograma CSD și suprapunerea termogramelor CSD și ATG ale Formei polimorfe 3 sunt prezentate în Fig. 3A și 3B, respectiv. S-a observat că diagrama CSD caracteristică a Formei 3 are trei endoterme care încep la 109°C , 206°C , și 255°C . Evenimentul major observat în termograma CSD a fost topirea la 260°C cu descompunere simultană. A fost observată o endotermă minoră la $\sim 170^\circ\text{C}$ și o exotermă minoră la $\sim 210^\circ\text{C}$, originile cărora erau necunoscute. Termograma ATG a Formei 3 în acest exemplu arată o schimbare treptată de $\sim 3\%$ dintre temperatura de 75°C și 100°C , care poate fi din cauza pierderii de solvent rezidual. A fost observată o altă schimbare treptată în jur de 200°C , ceea ce coincide cu exoterma mică de pe termograma CSD. A fost observat debutul descompunerii majore la aproximativ 230°C .

Forma polimorfă 7

Termograma CSD și suprapunerea termogramelor CSD și ATG ale Formei polimorfe 3 sunt prezentate în Fig. 4A și 4B, respectiv. Două endoterme mici au fost observate la $\sim 110^\circ\text{C}$ și 170°C înainte de debutul descompunerii la $\sim 280^\circ\text{C}$. Fluxul de căldură inversat arată o tg tipică la 170°C , ceea ce poate indica faptul că endoterma afișată pe fluxul de căldură totală la aceeași temperatură nu este un eveniment de topire. Aceste proprietăți termice pot fi în concordanță cu o stare de cristal lichid. Termograma ATG a

Formei 7 prezintă două schimbări treptate de ~1% fiecare sub 80°C, care poate fi din cauza pierderii de solvent rezidual. Debutul descompunerii a fost observat la ~220°C, ceea ce este similar cu termograma CSD.

Exemplu 5B: Măsurătorile XRPD ale Formei polimorfe 3 și Formei polimorfe 7

Acest exemplu descrie condițiile experimentale și datele pentru măsurătorile calorimetriei cu scanare diferențială (CSD) și analizei termogravimetrice (ATG) ale Formei polimorfe 3 și Formei polimorfe 7.

Datele CSD au fost colectate pe un Mettler DSC 823E echipat cu un aplicator automat de probe la poziția 34. Instrumentul a fost calibrat pentru energie și temperatură utilizând indiu certificat. De obicei 0,5-3 mg de fiecare probă, într-o cuvă de aluminiu cu orificii de dimensiuni mici, s-au încălzit la 10°C/min de la 25°C până la 300°C. O purjare cu azot la 50 ml/min a fost menținută peste probă. Software-ul pentru controlul instrumentului și analiza datelor a fost STARe v12.1. Datele ATG au fost colectate pe un Mettler TGA/SDTA 851e echipat cu un aplicator automat de probe la poziția 34. Instrumentul a fost calibrat pentru temperatură utilizând indiu certificat. De obicei 5 - 30 mg de fiecare probă au fost încărcate pe un creuzet de aluminiu cântărit în prealabil și încălzite la 10°C/min de la temperatura ambiantă până la 350°C. O purjare cu azot la 50 ml/min a fost menținută peste probă. Software-ul pentru controlul instrumentului și analiza datelor a fost STARe v12.1.

Exemplele de termograme CSD și ATG ale Formei polimorfe 3 și Formei polimorfe 7 sunt prezentate în Fig. 3C și 4C, respectiv.

Exemplul 6A: Studii de higroscopicitate ale Formei polimorfe 3 și Formei polimorfe 7

Acest exemplu demonstrează stabilitatea fizică superioară a Formei polimorfe 3 comparativ cu Forma polimorfă 7.

Higroscopicitatea Formei polimorfe 3 și Formei polimorfe 7 la 25 ° C a fost determinat prin sorbția dinamică a vaporilor (SDV) folosind o balanță a sorbției vaporilor automată (Q5000SA, instrumente TA, New Castle, DE). Higroscopicitatea a fost studiată ca o funcție de umiditate relativă (UR) în intervalul de la 0 până la 90%. Aproximativ 10 mg de probă solidă au fost plasate direct pe o cuvă de cuarț pentru SDV de 13 mm și echilibrate la o umiditate relativă (UR) de 0% până la atingerea unei mase constante. După echilibrare, UR a fost crescută în trepte de 10%, pentru a ajunge la 90%, și sorbția apei a fost monitorizată. Pentru desorbție, umiditatea relativă a fost stopată într-un mod similar pentru a realiza un ciclu complet de sorbție/desorbție.

Pentru toate experimentele, instrumentul a fost operat în regim dm/dt (variația de masă în timp) pentru a determina când a fost atins echilibrul. O valoare dm/dt fixă de 0,0010% min⁻¹ a fost selectată pentru toate segmentele UR. O etapă de maxim 360 de minute și o etapă de minim 60 de minute au fost selectate pentru aceste experimente.

S-a observat că Forma polimorfă 3 nu este higroscopică la 70% UR și mai jos. Peste 70% UR, s-a observat să absoarbă o cantitate mare de umiditate. La 90%, adsorbția apei a fost observată să ajungă la ~28%. S-a observat că adsorbția apei este ireversibilă, după cum indică existența unui histerezis mare. La finalul experimentului SDV, proba a fost colectată și analizată prin XRPD, care a arătat că proba s-a transformat în Forma 7. A se vedea Fig. 6.

S-a observat că Forma polimorfă 7 este foarte higroscopică. S-a observat că adsoarbe continuu apă la toate UR testate. La 40% UR, surplusul de masă a fost observat să fie aproape 10%. Cu toate acestea, surplusul de masă la 90% UR a fost observat să fie ~22%, care este mai mic decât cel al Formei 3. Pe măsura scăderii UR, proba pierde în masă și s-a observat că surplusul de masă revine la aproape zero la 0% UR.

Pe scurt, până la 70% UR, nu s-a observat ca Forma polimorfă 3 să fie higroscopică și prezintă stabilitate crescută comparativ cu Forma 7, care absoarbe apa sub 70% UR.

Exemplu 6B: Studii de higroscopicitate ale Formei polimorfe 3 și Formei polimorfe 7

Acest exemplu demonstrează stabilitatea fizică a Formei polimorfe 3 și a Formei polimorfe 7.

Izotermele de sorbție au fost obținute utilizând un analizor de absorbție a umidității Hiden IGASorp, controlat de softul CFRSorp. Temperatura probei a fost menținută la 25°C printr-o baie de apă recirculantă Huber. Umiditatea a fost controlată prin amestecarea fluxurilor de azot uscat și umed, cu un debit total de 250 ml/min. Umiditatea relativă (UR) a fost măsurată printr-o sondă de măsurare a UR calibrată Vaisala (interval dinamic de 0 – 95% UR), amplasată în apropierea probei. Schimbarea masei (relaxarea masei) a probei ca o funcție de % UR a fost monitorizată constant prin microbalanță (precizie ±0,001 mg).

10 – 20 mg de probă au fost plasate într-un coș din oțel inoxidabil cu ochiuri celulare în condiții ambientale. Proba a fost încărcată și descărcată la 40% UR și 25°C (condiții tipice de cameră).

O izotermă de adsorbție a umidității a fost realizată astfel cum este prezentat în Tabelul 1 de mai jos (2 scanări dau 1 ciclu complet). Izoterma standard a fost efectuată la 25°C la intervale de 10% UR într-un interval de 0 – 90% UR.

Tabelul 1. Parametrii metodei pentru experimentele Hiden IGASorp

Parametrii	Valorile
Adsorbția - Scan 1	40 - 90
Desorbția / Adsorbția - Scan 2	85 - uscată, uscată - 40
Intervale (%UR)	10
Numărul de scanări	2
Debitul (ml/min)	250
Temperatura (°C)	25
Stabilitatea (°C/min)	0.05
Timpul minim al sorbției (ore)	1
Timpul maxim al sorbției (ore)	4
Regimul	AF2
Precizia (%)	98

Software-ul utilizează o procedură de minimizare a celor mai mici pătrate împreună cu un model de relaxare a masei, pentru a prezice o valoare asimptotică. Valoarea măsurată a relaxării masei trebuie să fie în limitele de 5% din cea prezisă de software, înainte de a selecta următoarea valoare %UR. Timpul minim de stabilire a echilibrului a fost stabilit la 1 oră și cel maxim la 4 ore. Analiza datelor a fost efectuată utilizând softul de sisteme IGASorp v 6.50.55. Proba a fost restabilită după completarea izotermei și reanalizată prin XRPD.

În alte cazuri, izotermele de sorbție s-au obținut utilizând un analizor de sorbție a umidității intrinsece SMS DVS, controlat de un soft de control intrinsec al SDV v1.0.1.2 (sau v 1.0.1.3). Temperatura probei a fost menținută la 25°C prin comenzile instrumentului. Umiditatea a fost controlată prin amestecarea fluxurilor de azot uscat și umed, cu un debit total de 200 ml/min. Umiditatea relativă a fost măsurată printr-o sondă calibrată Rotronic (interval dinamic de 1,0 – 100% UR), amplasată în apropierea probei. Schimbarea masei (relaxarea masei) a probei ca o funcție de % UR a fost monitorizată constant prin microbalanță (precizie $\pm 0,005$ mg).

5 – 20 mg de probă au fost plasate într-un coș din oțel inoxidabil cu ochiuri celulare în condiții ambientale. Proba a fost încărcată și descărcată la 40% UR și 25°C (condiții tipice de cameră). O izotermă de adsorbție a umidității a fost realizată astfel cum este prezentat în Tabelul 2 de mai jos (2 scanări dau 1 ciclu complet). Izoterma standard a fost efectuată la 25°C la intervale de 10% UR într-un interval de 0 – 90% UR. Analiza datelor a fost efectuată utilizând Microsoft Excel utilizând Setul de analize SDV v6.2 (sau 6.1 sau 6.0). Proba a fost restabilită după completarea izotermei și reanalizată prin XRPD.

Tabelul 2. Parametrii metodei pentru experimentele intrinsece SMS SDV

Parametrul	Valoarea
Adsorbția - Scan 1	40 - 90
Desorbția / Adsorbția - Scan 2	90 - 0, 0 - 40
Intervale (%RH)	10
Numărul de scanări	2
Debitul (ml/min)	200
Temperatura (°C)	25
Stabilitatea (°C/min)	0.2
Timpul de sorbție (ore)	6 ore au expirat

Nu s-a observat ca Forma polimorfă 3 să fie higroscopică la 70% UR și mai jos (Fig. 5C). Cu toate acestea, Forma 3 absoarbe până la ~20% de masă de apă până la 90% UR la 25°C. Analiza XRPD a probei după analiza SDV arată că materialul s-a transformat în Forma 7.

S-a observat că Forma polimorfă 7 este foarte higroscopică (Fig. 5D) absorbind ~21% de masă de apă până la 90% UR la 25°C. Forma s-a dovedit a fi stabilă la temperatura camerei între 30-60% UR. Cu toate acestea, sub acest interval materialul devine amorf. Pe scurt, până la 70% UR, Forma polimorfă 3 nu este higroscopică și prezintă o stabilitate mai bună în comparație cu Forma 7.

¹H rezonanța magnetică nucleară (RMN)

Spectrele RMN s-au colectat pe un instrument Bruker de 400MHz echipat cu un aplicator automat de probe și controlat de o consola DRX400. Experimentele automate au fost achiziționate cu

ajutorul ICON-RMN v4.0.7 care funcționează cu Topspin v1.3 utilizând experimentele încărcate standard Bruker. Pentru spectroscopia nestandardizată, datele au fost dobândite prin utilizarea doar a Topspin.

Probele au fost preparate în DMSO- d_6 , dacă nu se specifică altfel. Analiza off-line a fost efectuată cu ajutorul procesorului ACD Spectrus 2012. Fig. 13 și 14 reprezintă spectrele RMN protonice exemplare ale Formei polimorfe 3 și Formei polimorfe 7, respectiv.

Exemplul 7: Studii de dizolvare intrinsecă ale Formei polimorfe 3 și a unei sări de mono-MSA al unui compus cu formula I

Acest exemplu demonstrează viteza de dizolvare îmbunătățită a Formei polimorfe 3 (adică, un polimorf al unui monohidrat a sării de bis-mesilat al unui compus cu formula I), comparativ cu a unei sări de mono-mesilat al unui compus cu formula I.

Experimentele cu viteza de dizolvare intrinsecă au fost efectuate utilizând un aparat cu disc rotativ. Discuri de substanță medicamentoasă au fost preparate prin comprimarea directă a 100 mg de pulbere de Forma polimorfă 3 într-o matriță, la o presiune de 2500 psi, timp de 2 minute cu ajutorul unei prese hidraulice (Carver Press, Fred Carver, NJ, SUA). Suprafața expusă pentru discul rezultat a fost de 0,5 cm² a fost utilizat pentru studiul de dizolvare. Fiecare vas de dizolvare a conținut 500 mL de mediu de dizolvare apoasă cu HCl 0,05 N sau pH 6,8 20 mM tampon fosfat cu 1% bromură de cetiltrimetilamoniu (BCTA). Portdiscul (matrița) a fost scufundat pe jumătate în mediul de dizolvare și rotit la 100 rpm. Probele au fost retrase la intervale de timp specificate și analizate prin CLPÎ.

Viteza de dizolvare (J) a solidului pe unitatea de suprafață poate fi descrisă printr-un model de difuzie:

$$J = \frac{Dh}{h} (C_s - C_b)$$

(Ecuția 2)

Acolo unde D reprezintă coeficientul de difuzie al substanței dizolvate, h reprezintă grosimea stratului de difuzie în timpul dizolvării la suprafața solidului, C_s reprezintă solubilitatea de saturare a solidului în mediul de dizolvare, iar C_b reprezintă concentrația sa în mediul nepreambalat. În condiții de chiuvetă ($C_s \gg C_b$) Ecuția 2 se reduce la:

$$J = \frac{Dh}{h} (C_s)$$

(Ecuția 3)

în cazul în care rata de dizolvare este direct proporțională cu solubilitatea saturată.

Vitezele de dizolvare intrinsecă (VDI) ale compusului cu formula I ca bază liberă, sării de mono-MSA al compusului cu formula I și Formei polimorfe 3 (un monohidrat a sării de bis-MSA al compusului cu formula I) sunt rezumate în Tabelul 3 de mai jos.

Tabelul 3.

Proprietățile fizico-chimice	Baza liberă, Compusul cu formula I	mono-MSA	Forma polimorfă 3 (monohidrat al bis-MSA)
Solubilitatea în apă (mg/mL)	< 0,00005	0,08 (final pH 1,6)	> 100 (pH final <1,5)
Rata de dizolvare intrinsecă la pH-ul de 1,3 HCl 0,05 N, cu 0,9% NaCl (mg/min/cm ²)	0,00046	2,5	Nedeterminată
Rata de dizolvare intrinsecă la pH-ul de 6,8 la 20 mM fosfat cu 1% BCTA (mg/min/cm ²)	Nedeterminată	0,003	1,2

VDI a formei cristaline anhidre a bazei libere cu formula I este 0,00046 mg/min/cm² la pH-ul de 1,3. La pH-ul de 6,8 viteza de dizolvare intrinsecă nu a putut fi stabilită, deoarece nici o bază liberă nu a fost detectată în mediul de dizolvare.

VDI a formei cristaline al compusului mono-MSA cu Formula I a prezentat dependență de pH-ul ridicat. De la pH-ul de 1,3 până la 6,8, VDI a scăzut cu aproximativ 1000 de ori, de la 2,5 până la 0,003 mg/min/cm². În contrast, VDI a formei cristaline a Formei polimorfe 3 a prezentat o VDI mult mai mare decât mono-MSA la pH-ul de 6,8. La 1,2 mg/min/cm², VDI a Formei polimorfe 3 este de 400 ori mai mare decât a mono-MSA. În plus, Fig. 7 prezintă o comparație grafică a vitezei de dizolvare a celor doi compuși la pH-ul de 6,8.

Forma polimorfă 3 are rezultatul neașteptat și surprinzător de a se dizolva semnificativ mai bine decât compusul mono-MSA în condiții de pH crescut.

Exemplul 8: Studiu farmacocinetic pe un model de caine

Acest exemplu demonstrează efectele farmacocinetice ale administrării sării de mono-MSA sau sării de bis-MSA (Forma polimorfă 3, care este un polimorf al unui monohidrat a sării de bis-MSA) cu formula I la câini pretratați cu pentagastrină sau famotidină.

Pretratamentul cu pentagastrină (6 $\mu\text{g/kg}$ injecție intramusculară cu 30 de minute înaintea dozării formulării de testare) a câinilor pe stomacul gol a fost utilizat pentru a simula pH-ul gastric pe stomacul gol la om. Pretratamentul cu famotidină (20 mg oral cu 1 oră înaintea dozării formulării de testare) a câinilor pe stomacul gol a fost utilizat pentru a simula pH-ul gastric uman când supresorul în mediu acid a fost co-dozat cu formularea de testare. Tabletele de sare mono-MSA sau sare de bis-MSA al unui compus cu formula I (tabletă convențională și formulare uscată prin pulverizare) s-au administrat pe cale orală, după care a urmat o spălare cu 30 mL de apă.

Expunerea compusului cu formula I la câini tratați cu tabletele care conțin forma sării de mono-MSA este în mare măsură dependentă de pH-ul gastric. Astfel cum se arată în Tabelul 2, aria de sub curbă de 24 de ore de la administrare (ASC_{0-24}) a scăzut cu mai mult de 100 de ori la câini pretratați cu famotidină, comparativ cu ASC_{0-24} la câini pretratați cu pentagastrină. Aceste rezultate sunt în concordanță cu profilul solubilității cinetice a sării de mono-MSA al unui compus cu formula I, în care solubilitatea scade dramatic pe măsură ce pH-ul crește de la 2 la 3.

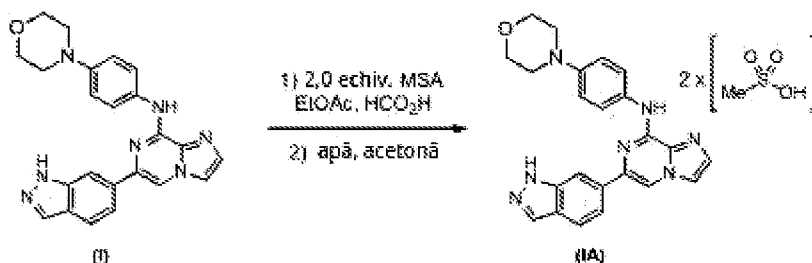
Când o formulare a tabletei similare conținând Forma 3 a fost administrată la câinii pretratați cu famotidină, ASC_{0-24} a crescut în mod neașteptat cu mai mult de 10 ori comparativ cu formularea sării de mono-MSA. O formulare uscată prin pulverizare oferă chiar și o creștere suplimentară a biodisponibilității orale în timpul formulării tabletei convenționale. Aceste rezultate surprinzătoare și neașteptate arată biodisponibilitate îmbunătățită și sugerează că utilizarea Formei 3 reduce interacțiunile medicamentoase cu acidopresanți, în comparație cu sarea de mono-mesilat. O reprezentare grafică a rezultatelor este prezentată în Fig. 8.

Tabelul 4.

Pretratamentul cainilor	Compusul cu formula I	F (%)	ASC0-24 ($\mu\text{M}\cdot\text{oră}$)		Cmax (μM)		Tmax (ore)	
		Media	Media	DS	Media	DS	Media	DS
pentagastrină	sare de mono-MSA, tabletă convențională, 100 mg 20% încărcătură medicamentoasă (clinic)	34	11	1,8	1,6	0,2	2,4	1,2
famotidină		0,2	0,06	0,01	0,02	0,002	1,7	0,6
pentagastrină	Forma 3 (monohidrat a sării de bis-MSA), tabletă convențională, 100 mg 20% încărcătură medicamentoasă	13	4,1	1,4	0,8	0,2	1,8	0,4
famotidină		15	4,9	4,2	0,7	0,5	4,9	9,4
pentagastrină	Forma 3 (monohidrat a sării de bis-MSA), 100 mg, tabletă uscată prin pulverizare 20% încărcătură medicamentoasă	18	6,1	1,8	1,1	0,1	2,3	0,8
famotidină		20	6,4	7,8	0,8	0,5	1,7	0,5

Exemplul 9: Procedeu alternativ de obținere a Formei polimorfe 3

Acest exemplu descrie un procedeu alternativ de obținere a Formei polimorfe 3, în care procedeul nu include adăugarea germenilor de Forma 3. Forma polimorfă 3 este un polimorf al unui monohidrat a sării de bis-mesilat al unui compus cu formula I (și poate, de asemenea, fi descris ca un polimorf al unui monohidrat al compusului cu formula IA prezentat în schema de reacție de mai jos).

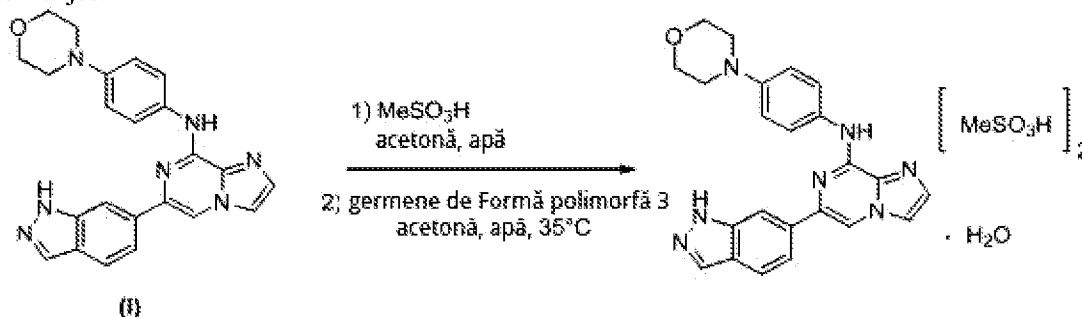


Acid formic (3V, 3,6x) și acetat de etil (2V, 1,8X) s-au adăugat la Reactorul A și s-au ajustat la 19-25°C. Compusul cu formula I (1,0X) s-a adăugat la Reactorul A, menținând temperatura din reactor la 19-25°C, și s-a amestecat până când solidele s-au dizolvat. Soluția din Reactorul A s-a transferat la Reactorul B. Acid formic (0,08V, 0,1X), acetat de etil (2V, 1,8X) și acid metan sulfonic (2,0 echiv. mol, 0,47X) s-au adăugat la Reactorul A. Soluția din Reactorul A s-a transferat la Reactorul B menținând o temperatură de 19-25°C în Reactorul B. Acetat de etil (5V, 4,5X) s-a adăugat la Reactorul A și apoi la Reactorul B timp de cel puțin 1 oră. Conținutul Reactorului B s-a agitat timp de aproximativ 16 ore la 19-25°C, apoi s-a filtrat și s-a clătit cu acetat de etil (4V, 3,6x) și s-a uscat în vid la o temperatură de 60°C.

Solidele s-au transferat la Reactorul A împreună cu acetonă (18,9V, 15,0X) și apă (0,5V, 0,5X). Pompa și liniile s-au clătit spre Reactorul A cu acetonă (0,9V, 0,7x). Conținutul Reactorului A s-a amestecat la 19-25°C. Transformarea s-a monitorizat prin analiza XRPD. Amestecul de reacție s-a filtrat, s-a clătit cu acetonă (3V, 2,4X) și s-a uscat in vid la 60°C pentru a obține Forma polimorfă 3.

Exemplul 10: Sinteza Formei polimorfe 3

Acest exemplu descrie un procedeu de obținere a Formei polimorfe 3, care este un polimorf al unui monohidrat a sării de bis-mesilat al unui compus cu formula I astfel cum este ilustrat in schema de reacție de mai jos.



Un amestec de acid metan sulfonic (0,56 X) și apă (0,5 X) s-a adăugat la un amestec de compus cu formula I (1,0 X), acetonă (3,6 X) și apă (4,0 X) menținând o temperatură a conținutului sub aproximativ 35°C până când solidele s-au dizolvat. Soluția s-a agitat timp de aproximativ 10 minute și temperatura conținutului s-a ajustat la aproximativ 19 până la 25°C. Sub agitare puternică, s-a adăugat acetonă (11,9 X) timp de aproximativ 2 ore. După această perioadă, temperatura conținutului s-a ajustat la aproximativ 0 până la 6°C. Amestecul s-a agitat timp de cel puțin aproximativ 5 ore, s-a filtrat și turta de filtrare s-a clătit cu acetonă (4,0 X). Turta umedă s-a uscat sub vid la un maxim de aproximativ 60°C.

Solidele uscate s-au transferat din nou într-un vas de reacție și acetonă (15,0 X), apă (0,5 X) și acetonă (0,4 X) s-au adăugat succesiv. S-au adăugat germeni de Forma polimorfă 3 (0,0147 X, 1% mol.) și conținutul s-a ajustat la aproximativ 32 până la 38°C și s-a agitat până când Transformarea Formei 7 în Forma 3 a fost considerată completă prin XRD (aproximativ 24 până la 60 ore). Suspensia s-a răcit la aproximativ 19 până la 25°C și s-a filtrat. Turta de filtrare s-a clătit cu acetonă (2,4 X). Turta umedă s-a uscat sub vid la un maxim de aproximativ 60°C.

Exemplul 11: Structura de raze X monocristalină a Formei polimorfe 3

Acest exemplu descrie structura de raze X monocristalină a Formei polimorfe 3 al unui monohidrat a sării de bis-mesilat al unui compus cu formula I.

Structura de raze X monocristalină a Formei polimorfe 3 a fost determinată la temperatura camerei în sistemul triclinic, grupul spațial P-1. A existat un cation al compusului cu formula I, doi anioni ai mesilatului și o moleculă de apă în unitatea asimetrică și R1finală $[I > 2\Sigma(I)] = 4,53\%$. O difractogramă XRPD a fost calculată din structura cristalină pentru a servi ca o referință pentru această formă (Fig. 9).

Caracteristicile structurale

Un cristal de dimensiune și calitate suficientă pentru analiza prin difracție de raze X pe monocristale a fost obținut prin maturare între 50°C și temperatura camerei în timpul unui ciclu de 8 ore

in acetat de izopropil. Cristalul a fost de morfologie bloc cu dimensiuni aproximative de 0,50 x 0,22 x 0,15 mm.

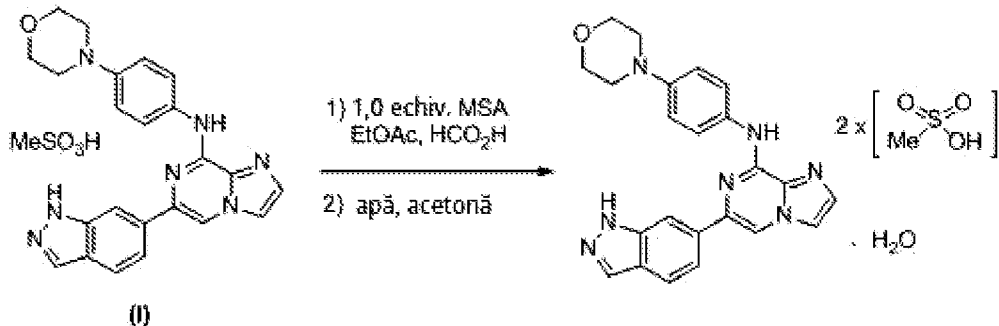
Structura Formei polimorfe 3 a fost determinată după cum s-a descris în Fig. 10A, 10B, 11 și 12. Tabelul 5 de mai jos rezumă datele privind proba și cristalul pentru Forma polimorfă 3.

Tabelul 5.

Metoda de cristalizare	Maturarea între TC și 50°C
Formula empirică	$C_{25}H_{31}N_7OS_2$
Masa formulei	621,69
Temperatura	298(2) K
Lungimea de undă	1,54178 Å
Dimensiunea cristalului	0,500 x 0,220 x 0,150 mm
Habitus-ul cristalului	Coloană incoloră
Sistemul cristalin	Triclinic
Gruparea spațială	P-1
Dimensiunile celulei unitare	$a = 8,7831(6) \text{ Å}$ $\alpha = 98,108(6)^\circ$ $b = 11,8484(8) \text{ Å}$ $\beta = 100,955(6)^\circ$ $c = 14,2485(10) \text{ Å}$ $\gamma = 98,861(6)^\circ$
Volumul	1416,05(17) Å ³
Z	2
Densitatea (calculată)	1,458 mg/m ³
Coeficientul de absorbție	2,239 mm ⁻¹
F(000)2	652

Exemplul 12: Calea de sinteză alternativă pentru Forma Polimorfă 3 prin mono-MSA intermediar

Acest exemplu prevede o descriere a sintezei Formei polimorfe 3 (care este un polimorf al unui monohidrat a sării de bis-MSA al unui compus cu formula I) dintr-o sare de mono-MSA al unui compus cu formula I.



Acid formic (3,7 X) s-a încărcat într-un vas de reacție și s-a combinat cu acetat de etil (9,7 X). Conținutul s-a agitat și s-a ajustat la aproximativ 19-25°C. Compusul mono-MSA cu formula I (1,0 X) s-a încărcat în porții, menținând temperatura conținutului la 19-25°C. Conținutul s-a agitat la 19-25°C până când s-au dizolvat toate solidele.

La conținutul de mai sus s-a adăugat o soluție de acetat de etil (0,6 X) și acid metan sulfonic (0,169 X, corectat pentru conținutul de AMS și apă prezente în compusul mono-MSA) preparată într-un vas de reacție separat. Amestecul rezultat s-a agitat la aproximativ 19-25°C timp de aproximativ 24 de ore. Amestecul de reacție s-a eșantionat și testat pentru conținutul de AMS prin cromatografie ionică. Agitarea s-a continuat până când s-a obținut nivelul dorit de conținut de AMS. După terminarea reacției, conținutul vasului de reacție s-a filtrat, s-a clătit cu acetat de etil (3,6 X) și turta de filtrare umedă s-a uscat in vid la aproximativ 60°C. Solidele uscate s-au transferat înapoi în vasul de reacție.

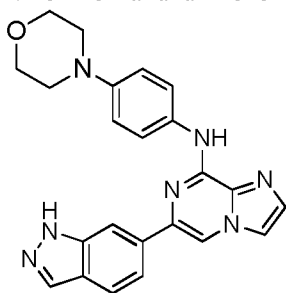
La solidele uscate s-a adăugat acetonă (15,0 X) și amestecul rezultat s-a pus sub agitare maximă. Apă (0,50 X) s-a adăugat, urmată de acetonă (0,70 X). Amestecul s-a agitat la aproximativ 19-25°C până la transformarea completă a Formei polimorfe 3 după cum s-a confirmat prin analiza XRPD. Solidele s-au filtrat, s-au clătit cu acetonă (2,4 X), iar turta umedă s-a uscat in vid la aproximativ 60°C.

(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

1. US 8455493 B2 2013.06.04
2. US 8450321 B2 2013.05.28

(57) Revendicări:

1. Polimorf al unui monohidrat al sării de bis-mesilat a compusului cu formula I:



(I),

caracterizat printr-o difractogramă de raze X care conține 2 θ -reflexii, plus sau minus 0,2 grade 2 θ , selectate dintr-un grup care constă din A: 13.8, 16.9, 22.9 și 26.1; B: 7.7, 12.9, 17.7 și 18.1; și C: 7.7, 12.9, 13.8, 16.9, 17.7, 18.1, 22.9 și 26.1.

2. Polimorf conform revendicării 1, caracterizat printr-o difractogramă de raze X după cum este arătat în fig. 1A sau 1B.

3. Procedeu de obținere a polimorfului definit în revendicarea 1 sau 2 care include: adăugarea unei cantități de germeni ai polimorfului conform revendicării 1 sau 2 și al unui solvent la Forma polimorfă 7 a unui hidrat al sării de bis-mesilat al compusului cu formula I pentru a forma un amestec; și

obținerea polimorfului definit în revendicarea 1 sau 2 în amestec,

în care Forma polimorfă 7 are o difractogramă de raze X care conține 2 θ -reflexii, plus sau minus 0,2 grade 2 θ , selectate dintr-un grup care constă din A: 4.9, 9.8 și 26.7; B: 15.0 și 18.0; și C: 4.9, 9.8, 15.0, 18.0 și 26.7.

4. Procedeu conform revendicării 3, care mai include izolarea polimorfului definit în revendicarea 1 sau 2.

5. Procedeu conform oricărei din revendicările 3, 4, în care solventul conține acetonă.

6. Procedeu conform oricărei din revendicările 3-5, în care solventul conține suplimentar apă.

7. Procedeu conform oricărei din revendicările 3-6, în care raportul dintre apă și acetonă este de 1:15 până la 1:40.

8. Procedeu conform oricărei din revendicările 3-7, în care raportul dintre apă și acetonă este de 1:18 până la 1:22.

9. Procedeu conform oricărei din revendicările 3-8, care mai include:

agitarea amestecului;

încălzirea amestecului agitat; și

răcirea amestecului încălzit.

10. Procedeu de obținere a polimorfului definit în revendicarea 1 sau 2 care include:

- a) adăugarea unui solvent la un compus cu formula I pentru a forma un amestec;

- b) adăugarea unei cantități de acid metansulfonic la amestecul din etapa (a);

- c) încălzirea amestecului din etapa (b);

- d) adăugarea unei cantități de germeni de polimorf conform revendicării 1 sau 2 la amestecul din etapa (c); și

- e) răcirea amestecului din etapa (d) pentru a obține polimorful definit în revendicarea 1 sau 2.

11. Procedeu conform revendicării 10, care mai include izolarea polimorfului definit în revendicarea 1 sau 2.

12. Procedeu conform oricărei din revendicările 10, 11, în care cantitatea de acid metansulfonic adăugată este între 2,0 și 2,4 echivalenți molari în raport cu 1 echivalent molar al compusului cu formula I.

13. Polimorf definit în revendicarea 1 sau 2, obținut printr-un procedeu conform oricărei din revendicările 3-12.

14. Compoziție farmaceutică care include:
un polimorf conform oricărei din revendicările 1, 2 și 13; și
un purtător, excipient, adjuvant sau vehicul farmaceutic.

15. Articol de fabricație care include un polimorf conform oricărei din revendicările 1, 2 și 13;
sau o compoziție farmaceutică conform revendicării 14.

16. Metodă de tratament al unei stări la un om care necesită aceasta, care include administrarea
la om al unui polimorf conform oricărei din revendicările 1, 2 și 13 sau a unei compoziții farmaceutice
conform revendicării 14, în care starea este selectată din grupul constând din cancer și boală
autoimună.

17. Metodă conform revendicării 16, în care starea este selectată din grupul constând din
leucemie limfocitară acută (LLA), leucemie mieloidă acută (LMA), leucemie limfocitară cronică
(LLC), limfom cu limfocite mici (LLM), sindrom mielodisplazic (SMD), boală mieloproliferativă
(BMP), leucemie mieloidă cronică (LMC), mielom multiplu (MM), limfom non-Hodgkin (LNH),
limfom cu celule de manta (LCM), limfom folicular (LF), macroglobulinemie Waldenstrom (MW),
limfom cu celule T, limfom cu celule B, limfom difuz cu celule B mari (LDCBM), limfom
limfoplasmocitar (LLP) și limfom de zonă marginală (LZM).

18. Metodă conform revendicării 17, în care starea este limfom non-Hodgkin (LNH).

19. Metodă conform revendicării 18, în care LNH este limfom non-Hodgkin indolent (iLNH).

20. Metodă conform revendicării 19, în care iLNH este iLNH refractar.

21. Metodă conform revendicării 20, în care iLNH este iLNH non-FL.

22. Metodă conform revendicării 16, în care starea este selectată din grupul constând din astm,
artrită reumatoidă, scleroză multiplă și lupus.

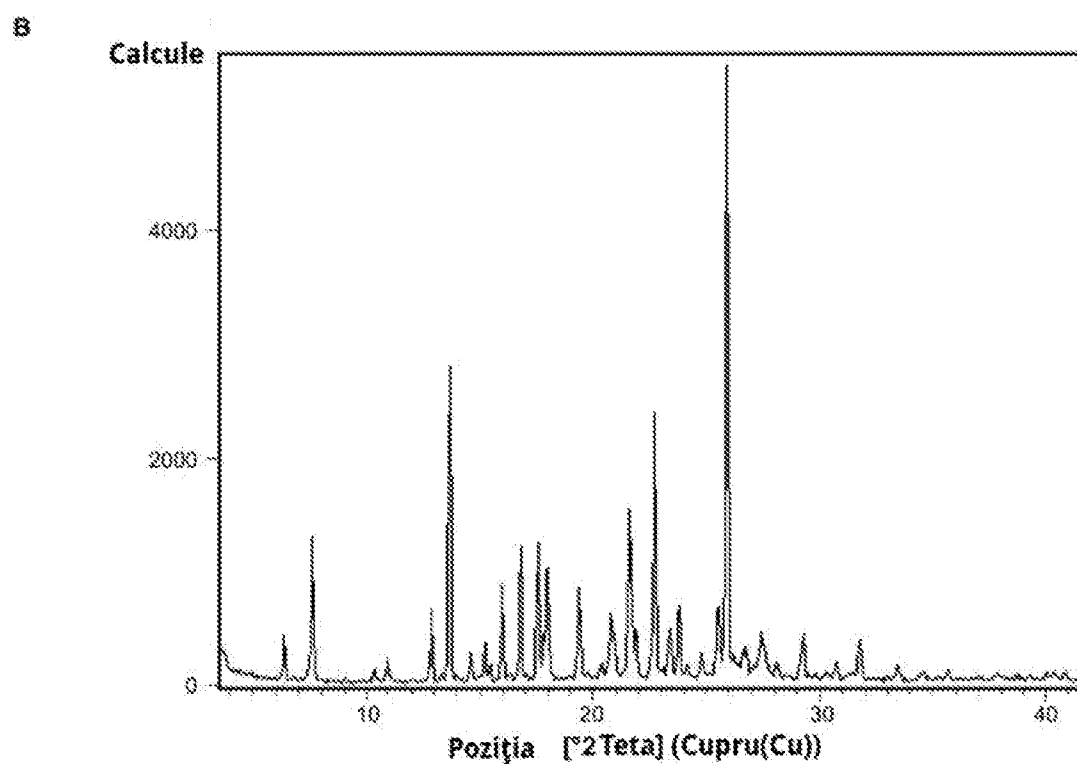
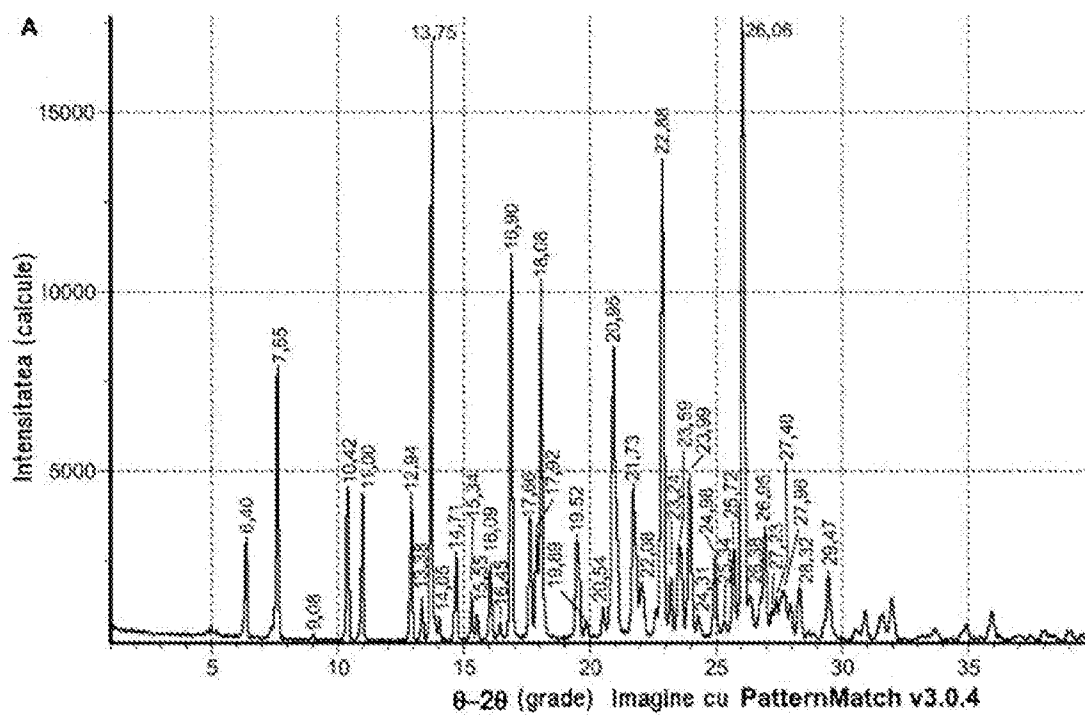


Fig. 1

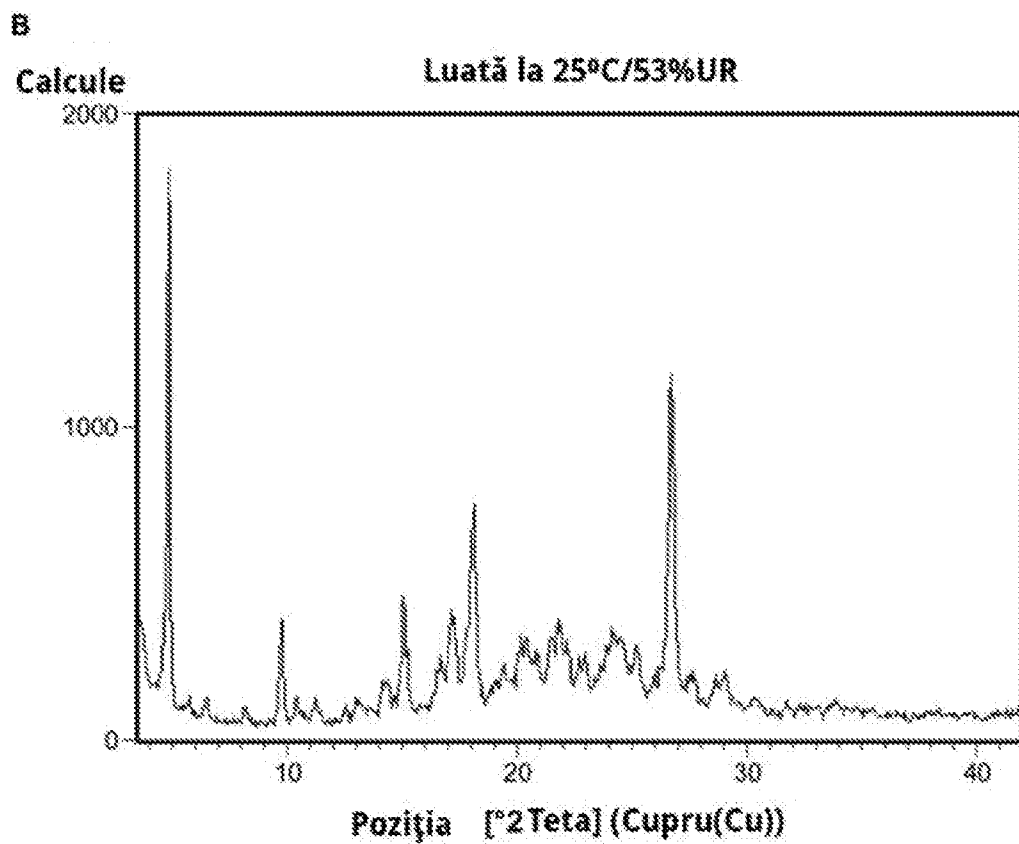
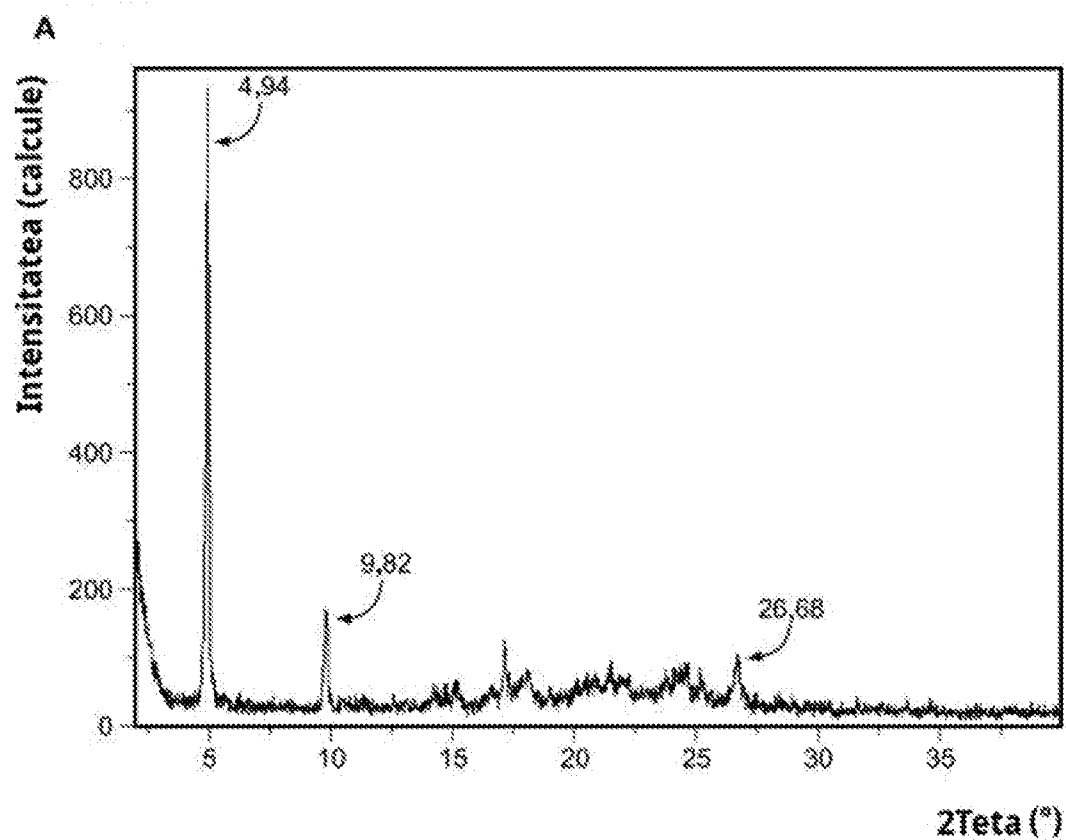


Fig. 2

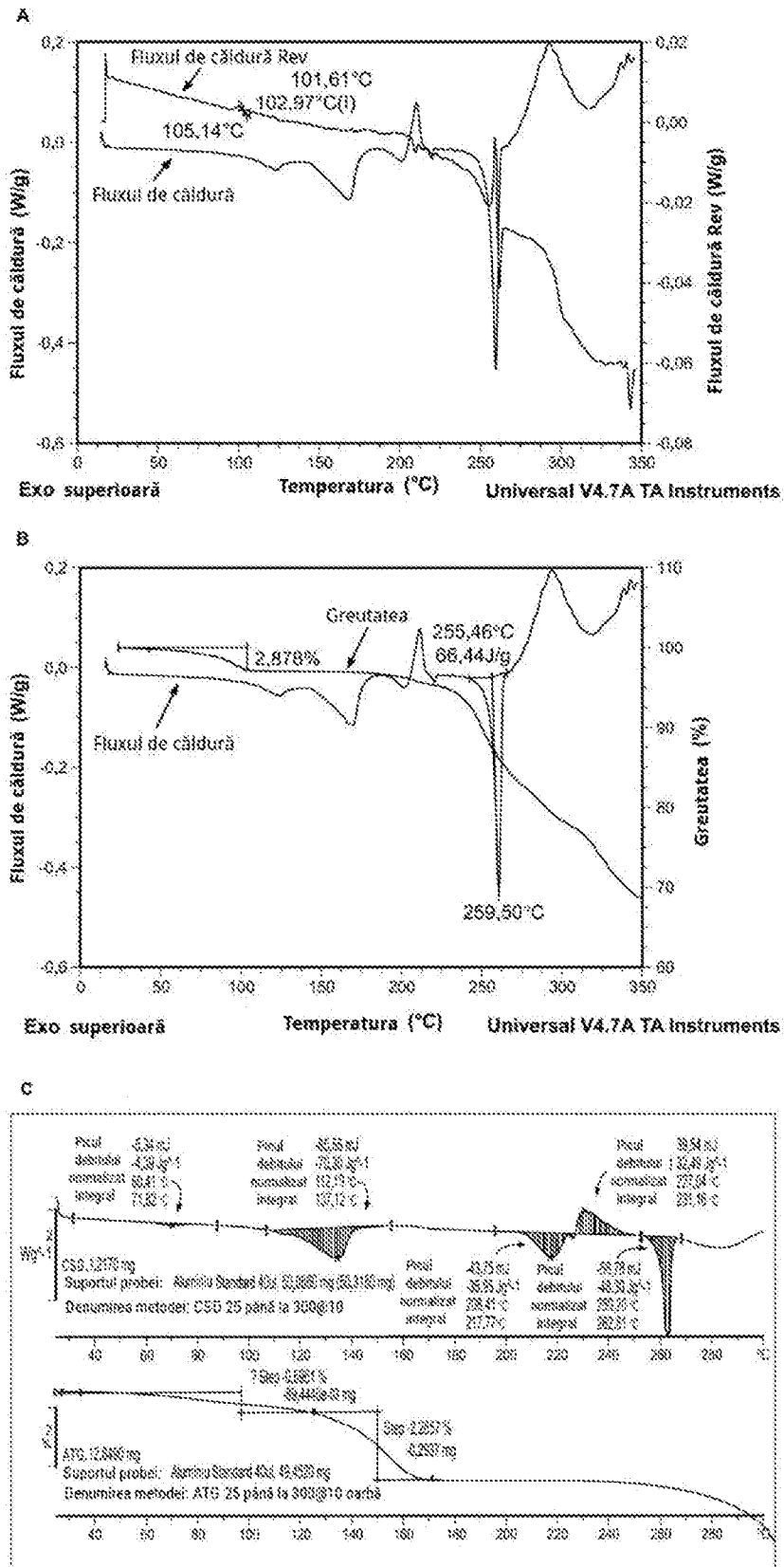


Fig. 3

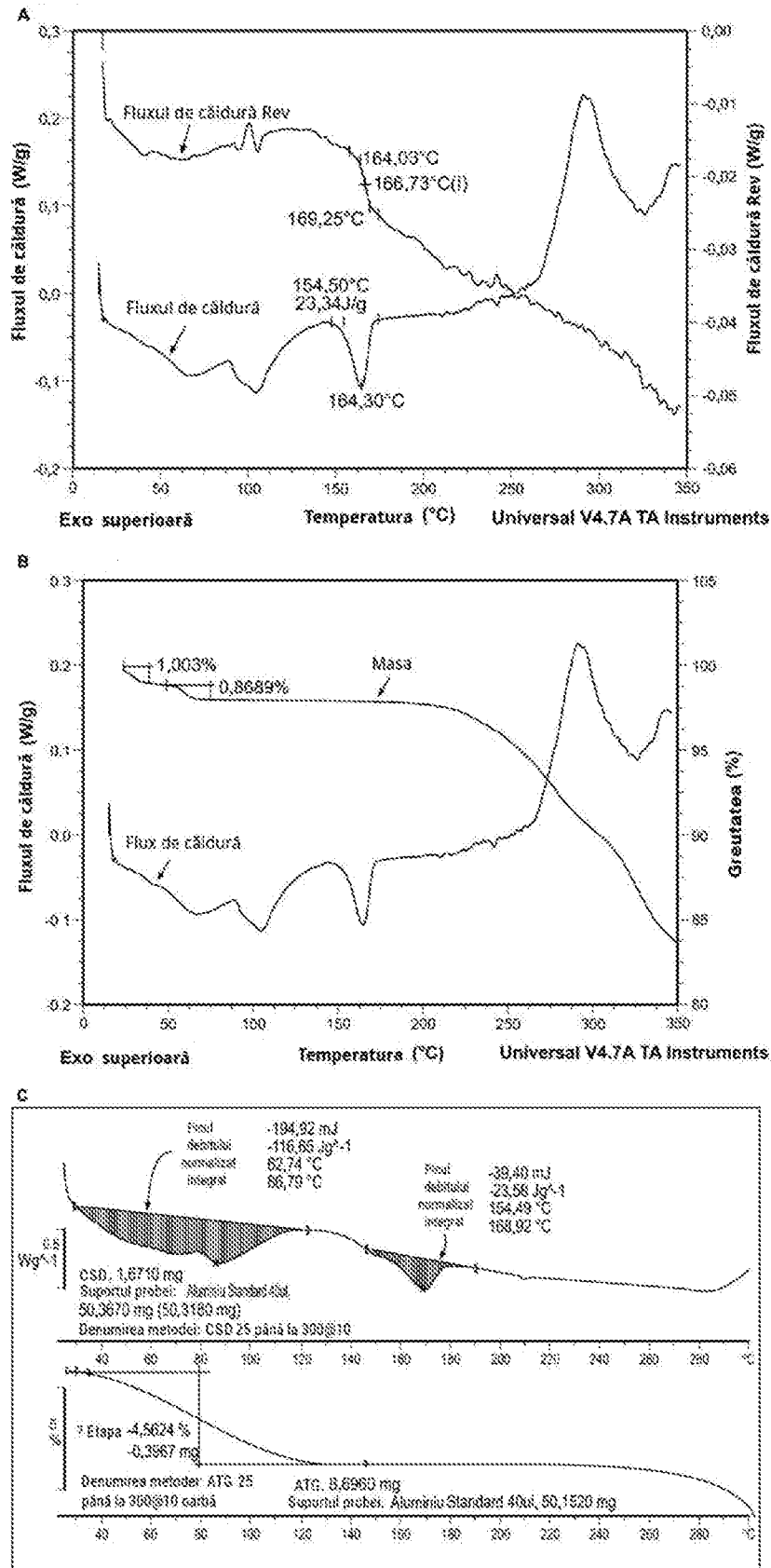


Fig. 4

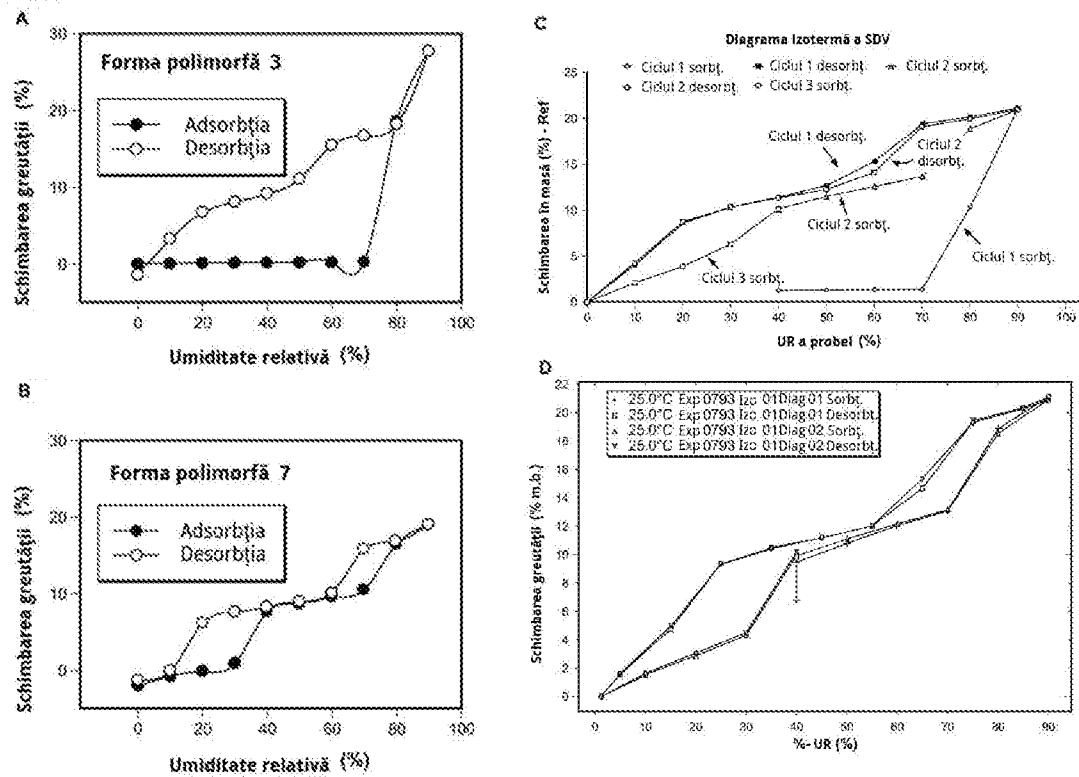


Fig. 5

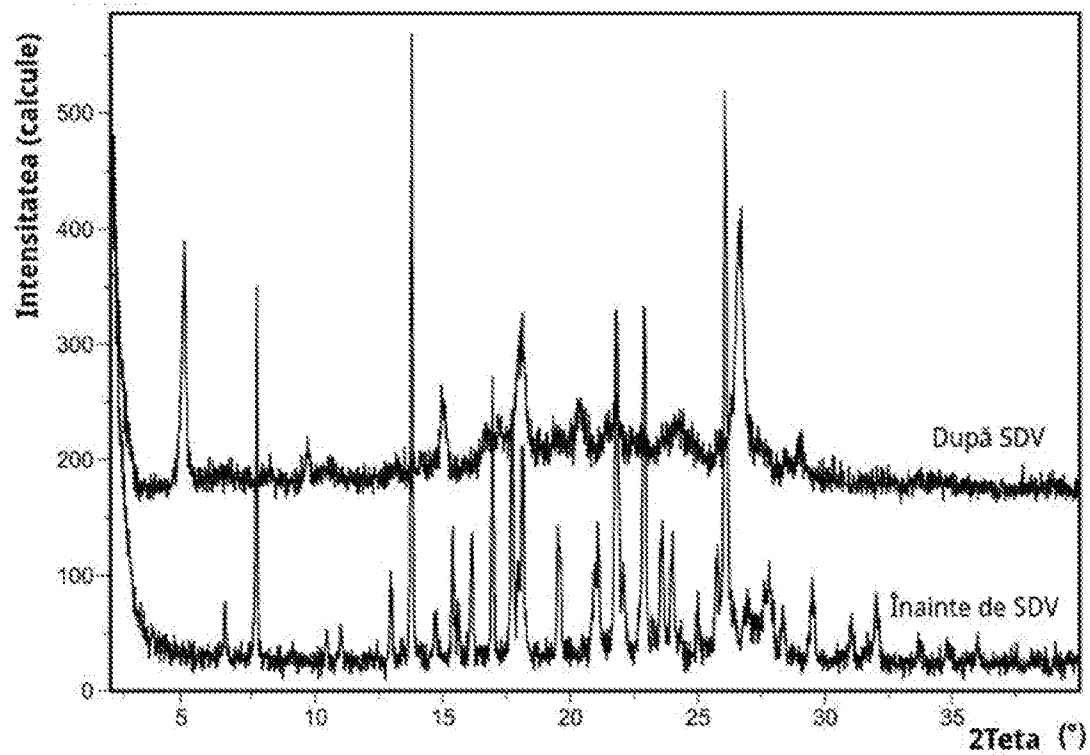


Fig. 6

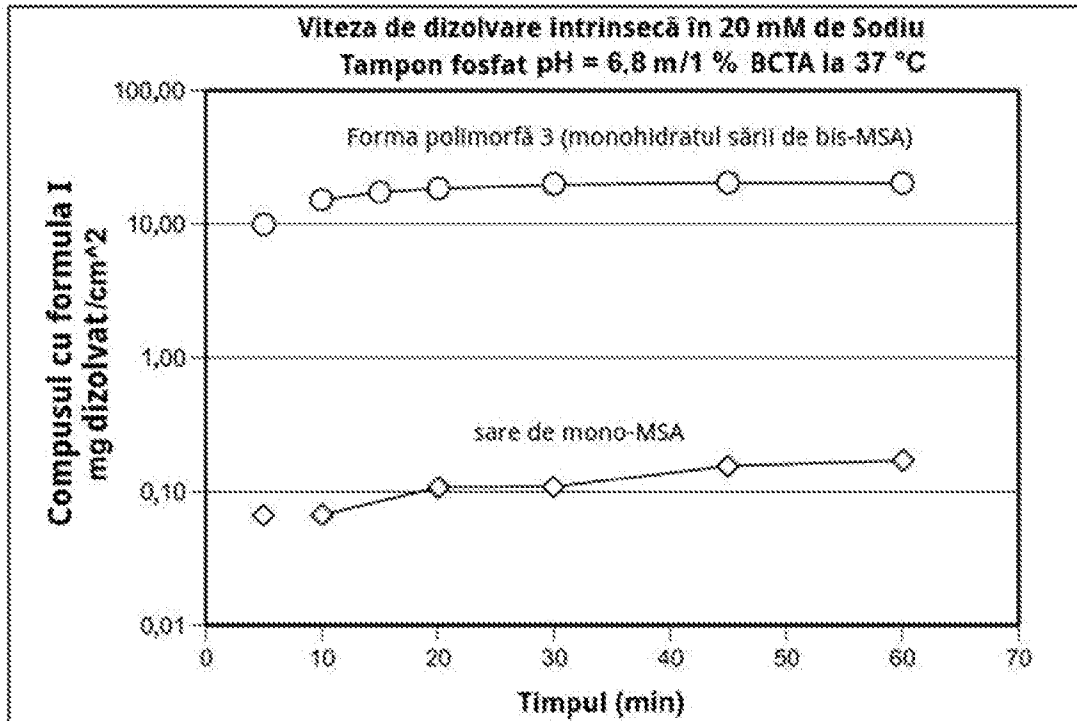


Fig. 7

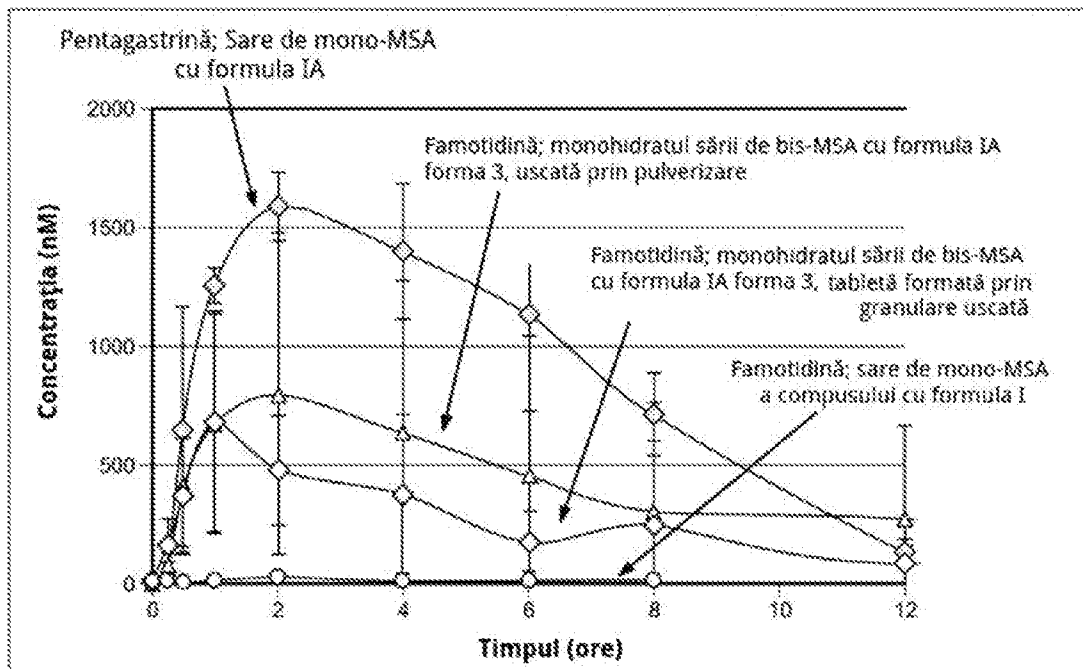


Fig. 8

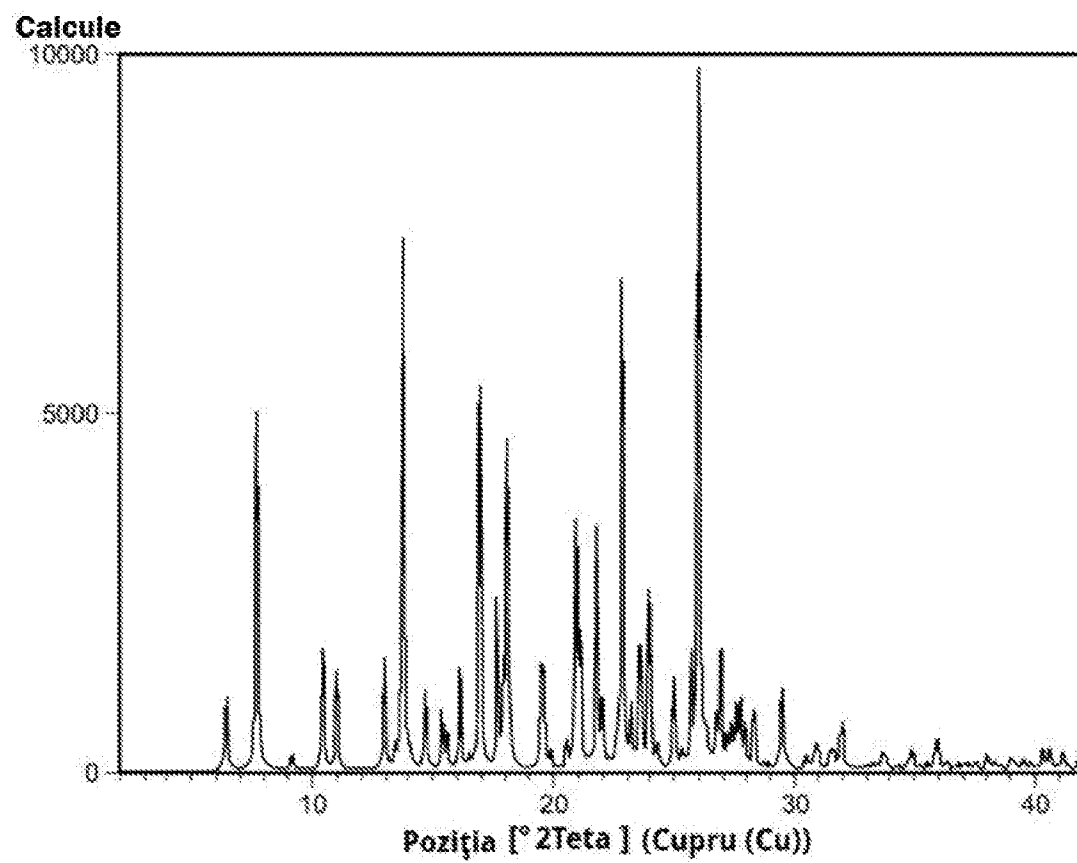


Fig. 9

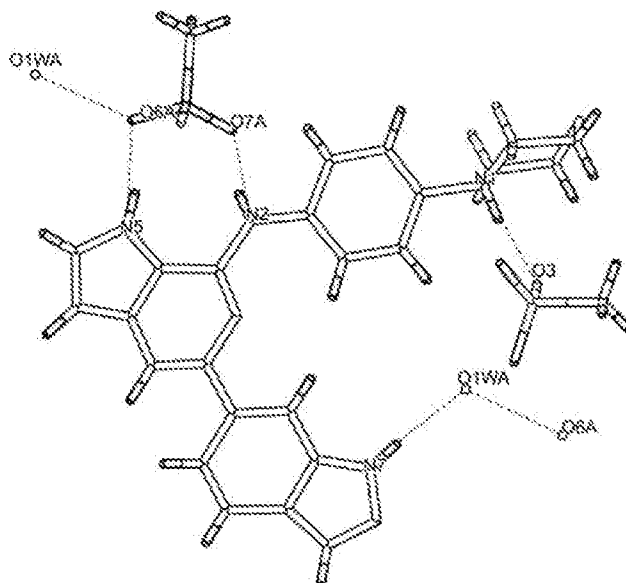


Fig. 10

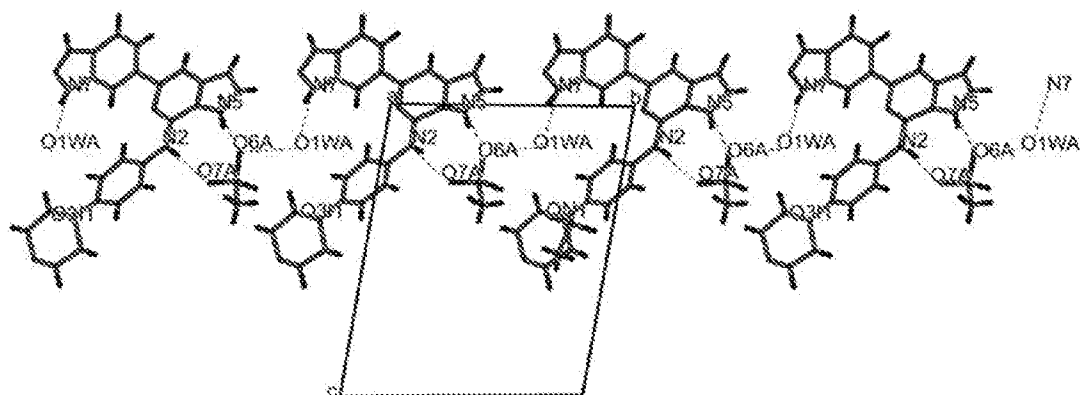


Fig. 11

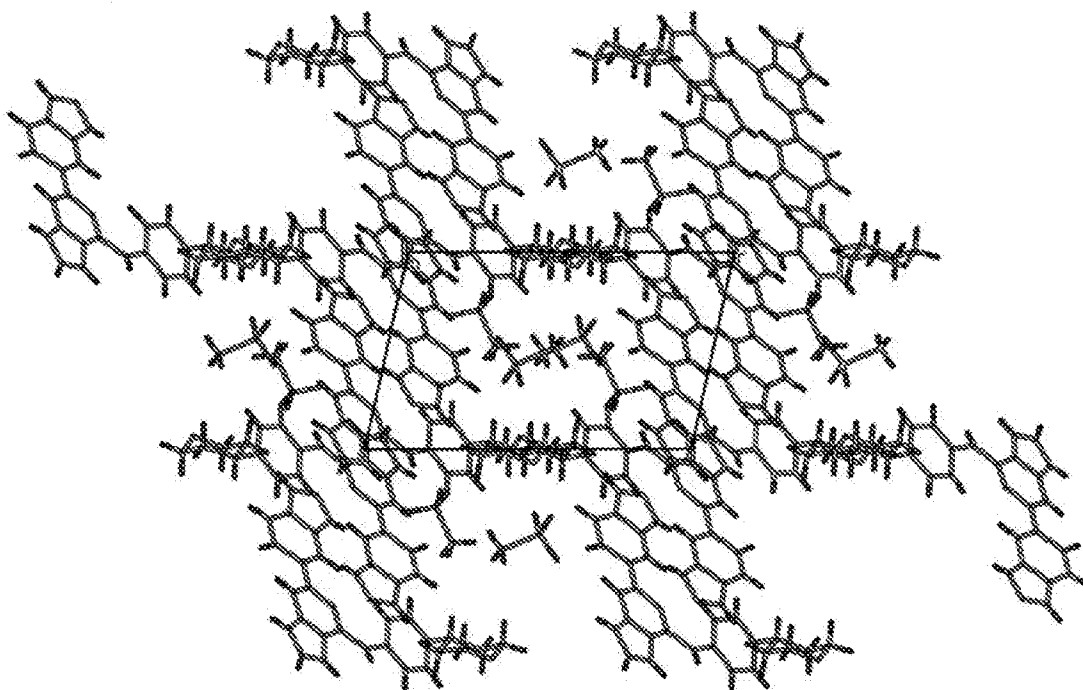


Fig. 12

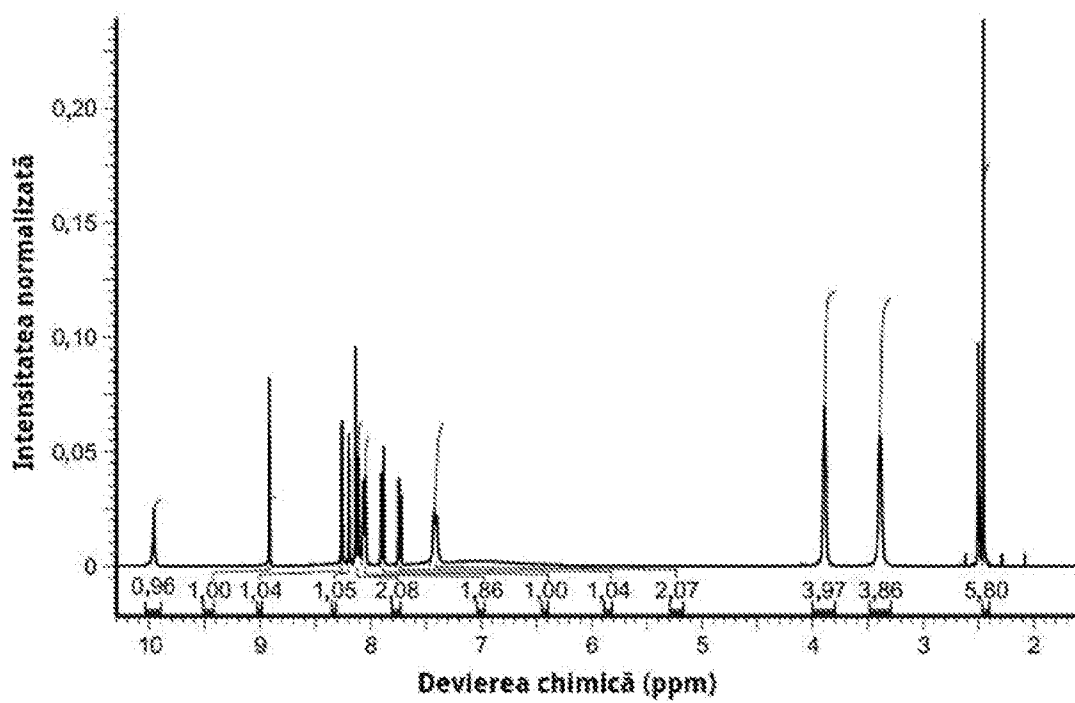


Fig. 13

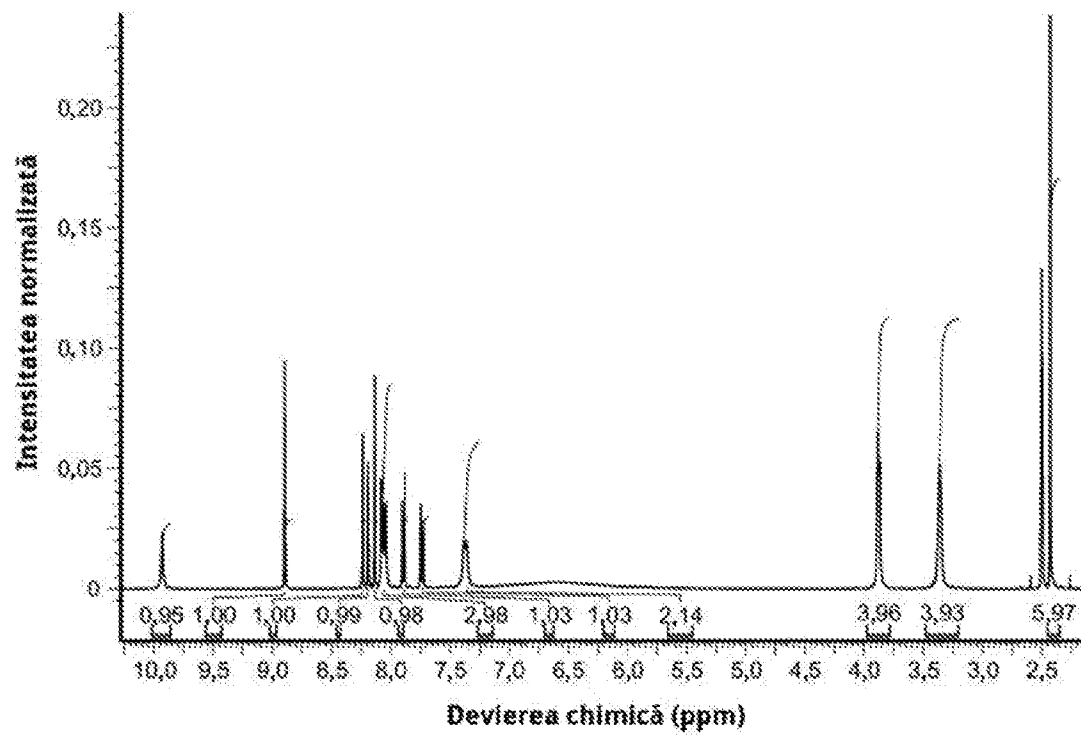


Fig. 14

RAPORT DE DOCUMENTARE SUPLIMENTAR LA CEL INTERNAȚIONAL (ISR)

I. Datele de identificare a cererii

(21) Nr. depozit: a 2016 0017 (32) Data de prioritate recunoscută: 2013.07.30
 (22) Data depozit: 2014.07.29 Raport de documentare internațională: **da**
 (71) Solicitant: **GILEAD CONNECTICUT INC., US**
 (54) Titlul: **Polimorf al inhibitorilor SYK**

II. Clasificarea obiectului invenției:

(51) **Int.Cl:** **C07D 487/04** (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)

III. Colecții și Baze de date de brevete cercetate (denumirea, termeni caracteristici, ecuații de căutare reprezentative)

MD - Intern « Documentare Invenții » (inclusiv cereri nepublicate; trunchiere automată stanga/dreapta):

"Worldwide" (Espacenet):

Alte BD –

IV. Baze de date și colecții de literatură nonbrevet cercetate

Google Scholar :
 PubChem :

V. Documente considerate a fi relevante

Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate si, unde este cazul, indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
* categoriile speciale ale documentelor citate:		

A – document care definește stadiul anterior general	T – document publicat după data depozitului sau a priorității invocate, care nu aparține stadiului pertinent al tehnicii, dar care este citat pentru a pune în evidență principiul sau teoria pe care se bazează invenția
X – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată nouă sau implicând activitate inventivă când documentul este luat în considerație de unul singur	E – document anterior dar publicat la data depozit național reglementar sau după aceasta dată
Y – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată ca implicând activitate inventivă când documentul este asociat cu unul sau mai multe documente de aceeași categorie	D – document menționat în descrierea cererii de brevet
O - document referitor la o divulgare orală, un act de folosire, la o expoziție sau la orice alte mijloace de divulgare	C – document considerat ca cea mai apropiată soluție
	& – document, care face parte din aceeași familie de brevete
P - document publicat înainte de data de depozit, dar după data priorității invocate	L – document citat cu alte scopuri
Data finalizării documentării 2016.11	
Examinator JOVMIR Tudor	