



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: **2012157471/04**, **08.06.2011**

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
09.06.2010 US 61/353,058

(43) Дата публикации заявки: **20.07.2014** Бюл. № 20

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: **09.01.2013**

(86) Заявка РСТ:
US 2011/039582 (08.06.2011)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2011/156461 (15.12.2011)

Адрес для переписки:

**129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25,
строение 3, ООО "Юридическая фирма
Городисский и Партнеры"**

(71) Заявитель(и):

ЭББОТТ ЛЭБОРЕТРИЗ (US)

(72) Автор(ы):

**ЧЖАН Джефф Г. З. (US),
БРЭКМЕЙЕР Пол Дж. (US),
ШЕЙКХ Ахмад Й. (US)**

(54) **КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ИНГИБИТОРОВ КИНАЗЫ**

(57) Формула изобретения

1. Соединение, представляющее собой N-(4-{4-амино-7-[1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил]тиено[3,2-с]пиридин-3-ил}фенил)-N'-(3-фторфенил)мочевину, в твердой кристаллической форме, где кристаллическая форма является свободным основанием формы I и характеризуется, по крайней мере, пиками порошковой рентгеновской дифракции в любой одной или нескольких из следующих позиций: 7,20, 8,37, 11,38, 16,75, 16,95, 19,60, 22,04 и 22,86° 2 θ , $\pm$ 0,2° 2 θ .

2. Соединение по п.1, где кристаллическая форма является свободным основанием формы I и характеризуется, по крайней мере, пиками порошковой рентгеновской дифракции в каждой из указанных позиций.

3. Соединение по п.1, где кристаллическая форма является свободным основанием формы I и характеризуется, по крайней мере, пиками порошковой рентгеновской дифракции в каждой из указанных позиций: 4,36, 7,20, 8,37, 11,38, 14,40, 14,86, 15,02, 16,75, 16,95, 19,60, 21,66, 22,04, 22,31 и 22,86° 2 θ , $\pm$ 0,2° 2 θ .

4. Соединение по п.1, где кристаллическая форма является моногидратом.

5. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-4 и один или более фармацевтически приемлемых наполнителей.

6. Способ получения N-(4-{4-амино-7-[1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил]тиено[3,2-с]пиридин-3-ил}фенил)-N'-(3-фторфенил)мочевины в твердой

кристаллической форме, где кристаллическая форма является свободным основанием формы I по любому из пп.1-4, включающий:

а) обеспечение смеси, содержащей N-(4-{4-амино-7-[1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил]тиено[3,2-с]пиридин-3-ил}фенил)-N'-(3-фторфенил)мочевину, воду и тетрагидрофуран, в которой N-(4-{4-амино-7-[1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил]тиено[3,2-с]пиридин-3-ил}фенил)-N'-(3-фторфенил)мочевина полностью растворяется в соразтворителе;

б) вызывая присутствие в смеси N-(4-{4-амино-7-[1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил]тиено[3,2-с]пиридин-3-ил}фенил)-N'-(3-фторфенил)мочевины в кристаллической форме I.

7. Способ по п.6, дополнительно включающий выделение N-(4-{4-амино-7-[1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил]тиено[3,2-с]пиридин-3-ил}фенил)-N'-(3-фторфенил)мочевины в твердой кристаллической форме, где кристаллическая форма является свободным основанием формы I.

8. Способ лечения рака у млекопитающего, включающий введение субъекту, страдающему заболеванием, терапевтически эффективного количества (а) N-(4-{4-амино-7-[1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил]тиено[3,2-с]пиридин-3-ил}фенил)-N'-(3-фторфенил)мочевины в твердой кристаллической форме, где кристаллическая форма является свободным основанием формы I, характеризующимся, по крайней мере, пиками порошковой рентгеновской дифракции в любой одной или нескольких из следующих позиций: 7,20, 8,37, 11,38, 16,75, 16,95, 19,60, 22,04 и 22,86° 2 θ , $\pm$ 0,2° 2 θ или (б) фармацевтической композиции, содержащей N-(4-{4-амино-7-[1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил]тиено[3,2-с]пиридин-3-ил}фенил)-N'-(3-фторфенил)мочевину в твердой кристаллической форме, где кристаллическая форма является свободным основанием формы I, характеризующимся, по крайней мере, пиками порошковой рентгеновской дифракции в любой одной или нескольких из следующих позиций: 7,20, 8,37, 11,38, 16,75, 16,95, 19,60, 22,04 и 22,86° 2 θ , $\pm$ 0,2° 2 θ , и один или более фармацевтически приемлемых наполнителей.

9. Способ по п.8, в котором кристаллическое свободное основание N-(4-{4-амино-7-[1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил]тиено[3,2-с]пиридин-3-ил}фенил)-N'-(3-фторфенил)мочевины формы I или фармацевтическая композиция вводится перорально, парентерально, сублингвально, буккально, интраназально, в легкое, местно, трансдермально, подкожно, окулярно, в ухо, ректально, вагинально, внутривентрикулярно, интракраниально, интрасиновиально или интраартикулярно.

10. Способ по п.8, где рак представляет собой синдром миелодисплазии, острую миелоидную лейкемию, рак прямой кишки, немелкоклеточный рак легкого и рак яичников.

11. Способ лечения рака у млекопитающего, включающий растворение N-(4-{4-амино-7-[1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил]тиено[3,2-с]пиридин-3-ил}фенил)-N'-(3-фторфенил)мочевины в твердой кристаллической форме, в фармацевтически приемлемом растворителе или смеси растворителей, где кристаллическая форма является свободным основанием формы I, характеризующимся, по крайней мере, пиками порошковой рентгеновской дифракции в любой одной или нескольких из следующих позиций: 7,20, 8,37, 11,38, 16,75, 16,95, 19,60, 22,04 и 22,86° 2 θ , $\pm$ 0,2° 2 θ , и введение полученного раствора в терапевтически эффективном количестве субъекту, страдающему заболеванием.

12. Способ лечения рака у млекопитающего, включающий диспергирование N-(4-{4-амино-7-[1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил]тиено[3,2-с]пиридин-3-ил}фенил)-N'-(3-фторфенил)мочевины в твердой кристаллической форме, в фармацевтически приемлемом полимерном носителе, где кристаллическая форма является свободным

основанием формы I, характеризующимся, по крайней мере, пиками порошковой рентгеновской дифракции в любой одной или нескольких из следующих позиций: 7,20, 8,37, 11,38, 16,75, 16,95, 19,60, 22,04 и 22,86° 2 θ , $\pm 0,2^\circ$ 2 θ , и введение полученной твердой дисперсии в терапевтически эффективном количестве субъекту, страдающему заболеванием.

13. Соединение, представляющее собой N-(4-{4-амино-7-[1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил]тиено[3,2-с]пиридин-3-ил}фенил)-N'-(3-фторфенил)мочевину, в твердой кристаллической форме, где кристаллическая форма является свободным основанием формы II, характеризующимся, по крайней мере, пиками порошковой рентгеновской дифракции в любой одной или нескольких из следующих позиций: 7,30, 8,81, 11,32, 15,08, 16,79, 19,46, 22,22, 22,70, 23,37, 24,29, 24,61, 25,07° 2 θ , $\pm 0,2^\circ$ 2 θ .

14. Соединение по п.13, в котором кристаллическая форма является свободным основанием формы I, характеризующимся, по крайней мере, пиками порошковой рентгеновской дифракции в каждой из указанных позиций.

15. Соединение по п.13, в котором кристаллическая форма является свободным основанием формы I, характеризующимся, по крайней мере, пиками порошковой рентгеновской дифракции в каждой из указанных позиций: 4,51, 7,30, 8,39, 8,81, 11,32, 14,63, 15,08, 15,82, 16,79, 19,46, 22,22, 22,70, 23,37, 24,29, 24,61, 25,07° 2 θ , $\pm 0,2^\circ$ 2 θ .

16. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.13-15 и один или более фармацевтически приемлемых наполнителей.

17. Способ получения N-(4-{4-амино-7-[1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил]тиено[3,2-с]пиридин-3-ил}фенил)-N'-(3-фторфенил)мочевины в твердой кристаллической форме, где кристаллическая форма является свободным основанием формы II по любому из пп.13-15, включающий:

а) обеспечение моногидрата свободного основания N-(4-{4-амино-7-[1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил]тиено[3,2-с]пиридин-3-ил}фенил)-N'-(3-фторфенил)мочевины формы I; и

б) дегидратацию моногидрата свободного основания N-(4-{4-амино-7-[1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил]тиено[3,2-с]пиридин-3-ил}фенил)-N'-(3-фторфенил)мочевины формы I.

18. Способ лечения рака у млекопитающего, включающий введение субъекту, страдающему заболеванием, терапевтически эффективного количества (а) N-(4-{4-амино-7-[1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил]тиено[3,2-с]пиридин-3-ил}фенил)-N'-(3-фторфенил)мочевины в твердой кристаллической форме, где кристаллическая форма является свободным основанием формы II, характеризующимся, по крайней мере, пиками порошковой рентгеновской дифракции в любой одной или нескольких из следующих позиций: 7,30, 8,81, 11,32, 15,08, 16,79, 19,46, 22,22, 22,70, 23,37, 24,29, 24,61, 25,07° 2 θ , $\pm 0,2^\circ$ 2 θ , или (б) фармацевтической композиции, содержащей N-(4-{4-амино-7-[1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил]тиено[3,2-с]пиридин-3-ил}фенил)-N'-(3-фторфенил)мочевину в твердой кристаллической форме, где кристаллическая форма является свободным основанием формы II, характеризующимся, по крайней мере, пиками порошковой рентгеновской дифракции в любой одной или нескольких из следующих позиций: 7,30, 8,81, 11,32, 15,08, 16,79, 19,46, 22,22, 22,70, 23,37, 24,29, 24,61, 25,07° 2 θ , $\pm 0,2^\circ$ 2 θ , и один или более фармацевтически приемлемых наполнителей.

19. Способ по п.18, в котором кристаллическое свободное основание N-(4-{4-амино-7-[1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил]тиено[3,2-с]пиридин-3-ил}фенил)-N'-(3-фторфенил)мочевины формы II или фармацевтическая композиция вводится перорально, парентерально, сублингвально, буккально, интраназально, в легкое, местно, трансдермально подкожно, окулярно, в ухо, ректально, вагинально, внутривенно, интракраниально, интрасиновиально или интраартикулярно.

20. Способ по п. 18, в котором рак представляет собой синдром миелодисплазии, острую миелоидную лейкемию, рак прямой кишки, немелкоклеточный рак легкого и рак яичников.

21. Способ лечения рака у млекопитающего, включающий растворение N-(4-{4-амино-7-[1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил]тиено[3,2-с]пиридин-3-ил}фенил)-N'-(3-фторфенил)мочевины в твердой кристаллической форме, в фармацевтически приемлемом растворителе или смеси растворителей, где кристаллическая форма является свободным основанием формы II, характеризующимся, по крайней мере, пиками порошковой рентгеновской дифракции в любой одной или нескольких из следующих позиций: 7,30, 8,81, 11,32, 15,08, 16,79, 19,46, 22,22, 22,70, 23,37, 24,29, 24,61, 25,07° 2 θ , $\pm$ 0,2° 2 θ , и введение полученного раствора в терапевтически эффективном количестве субъекту, страдающему заболеванием.

22. Способ лечения рака у млекопитающего, включающий диспергирование N-(4-{4-амино-7-[1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил]тиено[3,2-с]пиридин-3-ил}фенил)-N'-(3-фторфенил)мочевины в твердой кристаллической форме, в фармацевтически приемлемом полимерном носителе, где кристаллическая форма является свободным основанием формы II, характеризующимся, по крайней мере, пиками порошковой рентгеновской дифракции в любой одной или нескольких из следующих позиций: 7,30, 8,81, 11,32, 15,08, 16,79, 19,46, 22,22, 22,70, 23,37, 24,29, 24,61, 25,07° 2 θ , $\pm$ 0,2° 2 θ , и введение полученной твердой дисперсии в терапевтически эффективном количестве субъекту, страдающему заболеванием.

FA9A Признание заявки на изобретение отозванной

Заявка признана отозванной в связи с непредставлением в установленный срок ходатайства о проведении экспертизы заявки по существу

Дата, с которой заявка признана отозванной: **09.06.2014**

Дата публикации: **20.07.2014**

RU 2 0 1 2 1 5 7 4 7 1 A

RU 2 0 1 2 1 5 7 4 7 1 A