



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2017133093, 26.02.2016

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
26.02.2015 US 62/121,396(43) Дата публикации заявки: 26.03.2019 Бюл. №  
09(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 26.09.2017(86) Заявка РСТ:  
US 2016/019904 (26.02.2016)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2016/138458 (01.09.2016)

Адрес для переписки:

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

(71) Заявитель(и):

**ДЖЕНЕНТЕК, ИНК. (US),  
АРРЭЙ БАЙОФАРМА ИНК. (US)**

(72) Автор(ы):

**СТАЛТС Джеффри (US),  
ЛИНДЕМАНН Кристофер М. (US),  
СПЕНСЕР Кейт Л. (US),  
ЛЮ Вэйдун (US),  
ЛУБАК Джозеф (US)**(54) **КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ СОЕДИНЕНИЯ ПИРРОЛОПИРИДИНА**

## (57) Формула изобретения

1. Кристаллическая форма соединения, выбранного из  
(*R*)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)  
циклопропанкарбоксамида;  
и его фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов.
2. Кристаллическая форма по п. 1, где соединение выбрано из  
соли уксусной кислоты (*R*)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)циклопропанкарбоксамида;  
соли этандисульфоновой кислоты (*R*)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)циклопропанкарбоксамида;  
соли фумаровой кислоты (*R*)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)циклопропанкарбоксамида;  
(*R*)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)  
циклопропанкарбоксамида;  
соли ди-метансульфононовой кислоты (*R*)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)циклопропанкарбоксамида;  
соли ди-этансульфононовой кислоты (*R*)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)циклопропанкарбоксамида;  
соли моно-метансульфононовой кислоты (*R*)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-бром-

- 1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)циклопропанкарбоксамида;  
соли моно-этансульфоновой кислоты (*R*)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)циклопропанкарбоксамида;  
соли ди-бензолсульфоновой кислоты (*R*)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)циклопропанкарбоксамида;  
соли ди-толуолсульфоновой кислоты (*R*)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)циклопропанкарбоксамида;  
соли малеиновой кислоты (*R*)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)циклопропанкарбоксамида;  
сольвата метанола соли HBr (*R*)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)циклопропанкарбоксамида;  
соли ди-HCl (*R*)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)циклопропанкарбоксамида; и  
соли ди-HBr (*R*)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)циклопропанкарбоксамида;  
и их фармацевтически приемлемых сольватов и гидратов.
3. Кристаллическая форма по п. 1, где соединение выбрано из  
соли уксусной кислоты (*R*)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)циклопропанкарбоксамида;  
гидрата соли этандисульфоновой кислоты (*R*)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)циклопропанкарбоксамида;  
гидрата соли фумаровой кислоты (*R*)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)циклопропанкарбоксамида;  
(*R*)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)циклопропанкарбоксамида;  
сольвата циклопропилметилового эфира (*R*)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)циклопропанкарбоксамида;  
сольвата 1,2-дихлорэтана (*R*)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)циклопропанкарбоксамида;  
сольвата 2-метилтетрагидрофурана (*R*)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)циклопропанкарбоксамида;  
сольвата 1-пентанола (*R*)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)циклопропанкарбоксамида;  
сольвата пиридина (*R*)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)циклопропанкарбоксамида;  
сольвата 1,4-диоксана (*R*)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)циклопропанкарбоксамида;  
сольвата 2-бутанола (*R*)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)циклопропанкарбоксамида;  
сольвата анизола (*R*)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)циклопропанкарбоксамида;  
сольвата 1-пропанола (*R*)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)циклопропанкарбоксамида;  
сольвата бис-этанола (*R*)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)циклопропанкарбоксамида;  
сольвата бис-метанола (*R*)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)циклопропанкарбоксамида;  
сольвата метил-*трет*-бутилового эфира (*R*)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)циклопропанкарбоксамида;  
сольвата толуола (*R*)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1H-пирроло[2,3-b]

пиридин-3-ил)циклопропанкарбоксамида;

сольвата бутиронитрила (*R*)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)циклопропанкарбоксамида;

гидрата соли ди-метансульфоновой кислоты (*R*)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)циклопропанкарбоксамида;

гидрата соли ди-этансульфоновой кислоты (*R*)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)циклопропанкарбоксамида;

соли моно-метансульфоновой кислоты (*R*)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)циклопропанкарбоксамида;

соли моно-этансульфоновой кислоты (*R*)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)циклопропанкарбоксамида;

соли ди-бензолсульфоновой кислоты (*R*)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)циклопропанкарбоксамида;

соли ди-толуолсульфоновой кислоты (*R*)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)циклопропанкарбоксамида;

соли ди-этансульфоновой кислоты (*R*)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)циклопропанкарбоксамида;

соли малеиновой кислоты (*R*)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)циклопропанкарбоксамида;

сольвата метанола соли HBr (*R*)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)циклопропанкарбоксамида;

соли ди-HCl (*R*)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)циклопропанкарбоксамида; и

соли ди-HBr (*R*)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)циклопропанкарбоксамида.

4. Кристаллическая форма по п. 1, где соединение представляет собой (*R*)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)циклопропанкарбоксамид.

5. Кристаллическая форма по п. 4, имеющая паттерн рентгеновской порошковой дифрактограммы, содержащий пик, в значениях  $^{\circ}2\theta$ , около 12,1.

6. Кристаллическая форма по п. 4, имеющая паттерн рентгеновской порошковой дифрактограммы, содержащий пики, в значениях  $^{\circ}2\theta$ , около 12,1, 19,9 и 19,5.

7. Кристаллическая форма по п. 4, имеющая паттерн рентгеновской порошковой дифрактограммы, содержащий пики, в значениях  $^{\circ}2\theta$ , около 12,1, 19,9, 19,5, 23,4 и 24,4.

8. Кристаллическая форма по п. 4, имеющая паттерн рентгеновской порошковой дифрактограммы, содержащий пики, в значениях  $^{\circ}2\theta$ , около 12,1, 19,9, 19,5, 23,4, 24,4, 9,7 и 29,4.

9. Кристаллическая форма по п. 4, имеющая паттерн рентгеновской порошковой дифрактограммы, содержащий пики, в значениях  $^{\circ}2\theta$ , около 9,7, 12,1, 16,1, 19,5, 19,9, 21,7, 23,4, 24,4, 27,0, 29,4 и 32,2.

10. Кристаллическая форма по п. 4, имеющая паттерн рентгеновской порошковой дифрактограммы по существу как показано на Фигуре 4.

11. Кристаллическая форма по любому из пп. 4-10, имеющая термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащую эндотерму с экстраполированной начальной температурой от около 258 $^{\circ}$ C до около 278 $^{\circ}$ C.

12. Кристаллическая форма по любому из пп. 4-10, имеющая термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащую эндотерму с экстраполированной начальной температурой около 268 $^{\circ}$ C.

13. Кристаллическая форма по любому из пп. 4-10, имеющая термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии по существу как показано на Фигуре

5.

14. Кристаллическая форма по любому из пп. 4-13, имеющая профиль термогравиметрического анализа по существу как показано на Фигуре 5.

15. Кристаллическая форма по п. 4, имеющая паттерн рентгеновской порошковой дифрактограммы, содержащий пик, в значениях  $^{\circ}2\theta$ , около 24,3.

16. Кристаллическая форма по п. 4, имеющая паттерн рентгеновской порошковой дифрактограммы, содержащий пики, в значениях  $^{\circ}2\theta$ , около 24,3, 20,0 и 13,6.

17. Кристаллическая форма по п. 4, имеющая паттерн рентгеновской порошковой дифрактограммы, содержащий пики, в значениях  $^{\circ}2\theta$ , около 24,3, 20,0, 13,6, 23,1 и 18,4.

18. Кристаллическая форма по п. 4, имеющая паттерн рентгеновской порошковой дифрактограммы, содержащий пики, в значениях  $^{\circ}2\theta$ , около 24,3, 20,0, 13,6, 23,1, 18,4, 31,8 и 27,3.

19. Кристаллическая форма по п. 4, имеющая паттерн рентгеновской порошковой дифрактограммы, содержащий пики, в значениях  $^{\circ}2\theta$ , около 9,1, 13,6, 18,4, 18,8, 20,0, 20,9, 23,1, 24,3, 27,3, 28,8 и 31,8.

20. Кристаллическая форма по любому из пп. 4, имеющая паттерн рентгеновской порошковой дифрактограммы по существу как показано на Фигуре 6.

21. Кристаллическая форма по любому из пп. 15-20, имеющая термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащую эндотерму с пиком от около  $225^{\circ}\text{C}$  до около  $245^{\circ}\text{C}$ .

22. Кристаллическая форма по любому из пп. 15-20, имеющая термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащую эндотерму с пиком около  $235^{\circ}\text{C}$ .

23. Кристаллическая форма по любому из пп. 15-20, имеющая термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии по существу как показано на Фигуре 7.

24. Композиция, содержащая кристаллическую форму по любому из пп. 1-23 и растворитель, выбранный из: циклопропилметилового эфира, 1-пентанола, 2-бутанола, анизола, 1-пропанола, этанола, метанола и метил-трет-бутилового эфира.

25. Фармацевтический состав, содержащий кристаллическую форму по любому из пп. 1-23 или композицию по п. 24.

26. Состав по п. 25, дополнительно содержащий повреждающее ДНК средство.

27. Состав по п. 26, где повреждающее ДНК средство выбрано из: гемцитабина, иринотекана, темозоломида, капецитабина, камптотецина, цисплатина, ага-С и 5-FU.

28. Состав по любому из пп. 25-27, дополнительно содержащий вспомогательное средство.

29. Состав по п. 28, где состав представляет собой таблетку для оральной доставки.

30. Способ лечения модулированных с помощью СНК1 заболевания или расстройства, включающий введение кристаллической формы по любому из пп. 1-23 или ее фармацевтического состава, нуждающемуся в этом пациенту.

31. Способ по п. 30, где заболевание представляет собой рак.

32. Способ по п. 31, где рак выбран из: лейкемии, рака поджелудочной железы, рака молочной железы, рака толстой кишки, рака прямой кишки, колоректального рака, рефракторной солидной опухоли и лимфомы.

33. Способ по п. 31 или 32, в котором также вводят повреждающее ДНК средство.

34. Способ по п. 33, где повреждающее ДНК средство выбрано из: гемцитабина, иринотекана, темозоломида, капецитабина, камптотецина, цисплатина, ага-С и 5-FU.

35. Применение кристаллической формы по любому из пп. 1-23 при изготовлении лекарственного средства для лечения заболевания или нарушения, модулированного СНК1.

36. Применение по п. 35, где заболевание представляет собой рак.

37. Применение по п. 36, где рак выбран из: лейкемии, рака поджелудочной железы, рака молочной железы, рака толстой кишки, рака прямой кишки, колоректального рака, рефракторной солидной опухоли и лимфомы.

38. Применение по п. 36 или 37, где лекарственный препарат дополнительно содержит повреждающее ДНК средство.

39. Применение по п. 38, где повреждающее ДНК средство выбрано из: гемцитабина, иринотекана, темозоломида, капецитабина, камптотецина, цисплатина, ara-C и 5-FU.

40. Кристаллическая форма по любому из пп. 1-23 или ее фармацевтический состав для применения в способе лечения человеческого или животного организма путем терапии.

41. Кристаллическая форма по любому из пп. 1-23 или ее фармацевтический состав для применения в способе лечения модулированного СНК1 заболевания или расстройства.

42. Кристаллическая форма по п. 41, где заболевание или расстройство представляет собой рак.

43. Кристаллическая форма по п. 42, где рак выбран из: лейкемии, рака поджелудочной железы, рака молочной железы, рака толстой кишки, рака прямой кишки, колоректального рака, рефракторной солидной опухоли и лимфомы.

44. Кристаллическая форма по п. 42 или 43 для применения в комбинации с повреждающим ДНК средством.

45. Кристаллическая форма по п. 44, где повреждающее ДНК средство выбрано из: гемцитабина, иринотекана, темозоломида, капецитабина, камптотецина, цисплатина, ara-C и 5-FU.