



(51) МПК
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/407 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2017120655, 25.11.2015

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
 26.11.2014 US 62/084,652

(43) Дата публикации заявки: 14.12.2018 Бюл. №
 35

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
 национальной фазе: 14.06.2017

(86) Заявка РСТ:
 US 2015/062572 (25.11.2015)

(87) Публикация заявки РСТ:
 WO 2016/086080 (02.06.2016)

Адрес для переписки:

109012, Москва, ул. Ильинка, 5/2, ООО
 "Союзпатент"

(71) Заявитель(и):

СЕФАЛОН, ИНК. (US)

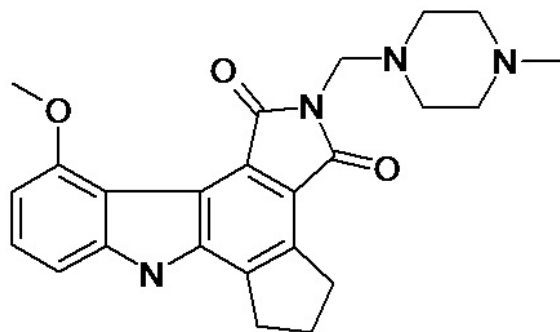
(72) Автор(ы):

**БЪЕРЛМАЙЕР Стивен Дж. (US),
 ХОЛТИВАНГЕР Ральф С. (US),
 ДЖЕЙКОБС Мартин Дж. (US)**

(54) КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ИНГИБИТОРОВ PARP

(57) Формула изобретения

1. Кристаллическая форма 4,5,6,7-тетрагидро-11-метокси-2-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-циклопента[а]пирроло[3,4-с]карбазол-1,3(2Н)-диона (соединение А)



Соединение А

представляющая собой

форму А_{1,5} ацетатной соли соединения А;

форму А₁ гидрата гликолятной соли соединения А;

форму А₁ L-малатной соли соединения А;

форму А_{1,5} L-малатной соли соединения А;

форму A_1 L-пироглутаматной соли соединения А;
форму C_0 свободного основания соединения А;
форму А гидрохлоридной соли соединения А;
форму А фумаратной соли соединения А; или
форму А п-толуолсульфонатной соли соединения А.

2. Кристаллическая форма по п.1, представляющая собой форму A_1 гидрата гликолятной соли соединения А.

3. Кристаллическая форма по п.2, характеризующаяся дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, имеющей по меньшей мере три пика, выбранных из группы, состоящей из 8,2, 8,7, 13,8, 14,9, 16,4, 17,5, 18,2, 18,5, 20,2, 20,6, 21,2, 21,4, 23,0, 24,6, 27,8, 29,9, 30,1 и 30,5 градуса два тета \pm 0,2 градуса два тета.

4. Кристаллическая форма по п. 2 или 3, дополнительно характеризующаяся дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции по существу такой, как изображено на фигуре 9 или фигуре 10.

5. Кристаллическая форма по любому из пп. 2-4, дополнительно характеризующаяся дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции по существу такой, как изображено на фигуре 9.

6. Кристаллическая форма по любому из пп. 2-5, дополнительно характеризующаяся кривой ДСК по существу такой, как изображено на фигуре 11.

7. Кристаллическая форма по любому из пп. 2-6, дополнительно характеризующаяся кривой ДСП по существу такой, как изображено на фигуре 12.

8. Кристаллическая форма по п.1, представляющая собой форму $A_{1,5}$ ацетатной соли соединения А.

9. Кристаллическая форма по п.8, характеризующаяся дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, имеющей по меньшей мере три пика, выбранных из группы, состоящей из 6,4, 9,2, 12,7, 13,0, 15,2, 17,4, 18,4, 19,0, 19,3, 21,3, 21,5, 23,1, 24,1, 24,2 и $28,2 \pm 0,2$ градуса 2-тета.

10. Кристаллическая форма по п. 8 или 9, дополнительно характеризующаяся дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции по существу такой, как изображено на фигуре 3, фигуре 4 или фигуре 5.

11. Кристаллическая форма по любому из пп. 8-10, дополнительно характеризующаяся кривой ДСК по существу такой, как изображено на фигуре 6.

12. Кристаллическая форма по любому из пп. 8-11, дополнительно характеризующаяся кривой ДСП по существу такой, как изображено на фигуре 7.

13. Кристаллическая форма по п.1, представляющая собой форму A_1 L-малатной соли соединения А.

14. Кристаллическая форма по п.13, характеризующаяся дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, имеющей по меньшей мере три пика, выбранных из группы, состоящей из 8,6, 9,2, 10,1, 10,4, 11,7, 11,9, 14,7, 15,3, 15,6, 17,2, 17,8, 18,5, 20,3, 20,7, 21,2, 22,4, 23,5, 24,3 и $27,0 \pm 0,2$ градуса 2-тета.

15. Кристаллическая форма по п. 13 или 14, дополнительно характеризующаяся дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции по существу такой, как изображено на фигуре 14 или фигуре 15.

16. Кристаллическая форма по любому из пп. 13-15, дополнительно характеризующаяся кривой ДСК по существу такой, как изображено на фигуре 16.

17. Кристаллическая форма по любому из пп. 13-16, дополнительно характеризующаяся кривой ДСП по существу такой, как изображено на фигуре 17.

18. Кристаллическая форма по п.1, представляющая собой форму $A_{1,5}$ L-малатной соли соединения А.

RU 2017120655 A

RU 2017120655 A

19. Кристаллическая форма по п.18, характеризующаяся дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, имеющей по меньшей мере три пика, выбранных из группы, состоящей из 5,5, 6,8, 8,0, 8,4, 8,8, 9,2, 11,8, 12,8, 13,1, 13,6, 14,4, 16,0, 16,7, 18,1, 18,5, 19,4, 20,2, 20,5, 21,1, 21,9, 23,4 и $24,6 \pm 0,2$ градуса 2-тета.

20. Кристаллическая форма по п. 18 или 19, дополнительно характеризующаяся дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции по существу такой, как изображено на фигуре 19.

21. Кристаллическая форма по любому из пп. 18-20, дополнительно характеризующаяся кривой ДСК по существу такой, как изображено на фигуре 20.

22. Кристаллическая форма по п.1, представляющая собой форму A_1 L-пироглутаматной соли соединения А.

23. Кристаллическая форма по п.22, характеризующаяся дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, имеющей по меньшей мере три пика, выбранных из группы, состоящей из 6,0, 9,6, 10,3, 10,5, 11,0, 12,0, 13,2, 15,0, 16,7, 17,5, 17,8, 18,0, 19,0, 20,8, 21,0, 21,1, 22,0, 22,1, 23,1, 23,4, 23,5, 24,8 и $26,6 \pm 0,2$ градуса 2-тета.

24. Кристаллическая форма по п. 22 или 23, дополнительно характеризующаяся дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции по существу такой, как изображено на фигуре 21 или фигуре 22.

25. Кристаллическая форма по любому из пп. 22-24, дополнительно характеризующаяся кривой ДСК по существу такой, как изображено на фигуре 23.

26. Кристаллическая форма по любому из пп. 22-25, дополнительно характеризующаяся кривой ДСП по существу такой, как изображено на фигуре 24.

27. Кристаллическая форма по п.1, представляющая собой форму C_0 свободного основания соединения А.

28. Кристаллическая форма по п.27, характеризующаяся дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, имеющей по меньшей мере три пика, выбранных из группы, состоящей из 8,5, 8,8, 13,9, 14,4, 15,4, 17,6, 18,1, 18,5, 19,2, 19,7, 20,4, 21,1, 21,4, 21,9, 23,6, 24,6, 29,4 и $30,1 \pm 0,2$ градуса 2-тета.

29. Кристаллическая форма по п. 27 или 28, дополнительно характеризующаяся дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции по существу такой, как изображено на фигуре 26 или фигуре 27.

30. Кристаллическая форма по любому из пп. 27-29, дополнительно характеризующаяся кривой ДСК по существу такой, как изображено на фигуре 28.

31. Кристаллическая форма по п.1, представляющая собой форму А гидрохлоридной соли соединения А.

32. Кристаллическая форма по п.31, характеризующаяся дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, имеющей по меньшей мере три пика, выбранных из группы, состоящей из 7,5, 8,6, 12,2, 17,1, 18,8, 18,9, 22,3, 24,5, 25,6, 26,1, 33,5 и $34,1 \pm 0,2$ градуса 2-тета.

33. Кристаллическая форма по п. 31 или 32, дополнительно характеризующаяся дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции по существу такой, как изображено на фигуре 30.

34. Кристаллическая форма по любому из пп. 31-33, дополнительно характеризующаяся кривой ДСК по существу такой, как изображено на фигуре 31.

35. Кристаллическая форма по любому из пп. 31-34, дополнительно характеризующаяся кривой ДСП по существу такой, как изображено на фигуре 32.

36. Кристаллическая форма по п.1, представляющая собой форму А фумаратной соли соединения А.

37. Кристаллическая форма по п.36, характеризующаяся дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, имеющей по меньшей мере три пика, выбранных

из группы, состоящей из 9,0, 10,5, 11,1, 14,9, 17,1, 17,7, 19,3, 21,1, 22,3, 22,9, 23,5, 24,0, 24,2, 25,7, 25,9, 27,3, 29,0 и $31,1 \pm 0,2$ градуса 2-тета.

38. Кристаллическая форма по п. 36 или 37, дополнительно характеризующаяся дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции по существу такой, как изображено на фигуре 33.

39. Кристаллическая форма по любому из пп. 36-38, дополнительно характеризующаяся кривой ДСК по существу такой, как изображено на фигуре 34.

40. Кристаллическая форма по п.1, представляющая собой форму А п-толуолсульфонатной соли соединения А.

41. Кристаллическая форма по п.40, характеризующаяся дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, имеющей по меньшей мере три пика, выбранных из группы, состоящей из 6,0, 9,6, 10,3, 10,5, 11,0, 12,0, 12,9, 13,2, 15,0, 16,7, 17,0, 17,5, 17,8, 18,0, 19,0, 20,8, 21,0, 21,1, 22,1, 22,7, 23,1, 23,4, 23,5, 24,8 и $26,6 \pm 0,2$ градуса 2-тета.

42. Кристаллическая форма по п. 40 или 41, дополнительно характеризующаяся дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции по существу такой, как изображено на фигуре 35.

43. Кристаллическая форма по любому из пп. 40-42, дополнительно характеризующаяся кривой ДСК по существу такой, как изображено на фигуре 36.

44. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму по любому из пп. 1-43 и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

45. Способ лечения рака у пациента, включающий введение пациенту кристаллической формы 4,5,6,7-тетрагидро-11-метокси-2-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-циклопента [а]пирроло[3,4-с]карбазол-1,3(2Н)-диона (соединение А) по любому из пп. 1-43.

46. Способ по п.45, отличающийся тем, что указанное раковое заболевание представляет собой рак груди или рак яичников.

RU 2017120655 A

RU 2017120655 A